

ANNÉE 2011

N°

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Marine BODINEAU

Présentée et soutenue publiquement le 19 octobre 2011

PLACE DES ANTI-TNF α DANS LA PRISE EN CHARGE
ACTUELLE DU PSORIASIS. ANALYSE DE L'INTÉRÊT DE
LEUR UTILISATION AU CHU DE NANTES DE 2005 À 2010.

Président : Mme Céline COUTEAU, Maître de Conférences de Cosmétologie

Membres du jury : Mme Laurence COIFFARD, Professeur de Cosmétologie
Mme Claire BERNIER, Dermatologue

SOMMAIRE

LISTE DES ABRÉVIATIONS	9
INTRODUCTION	11
1^{ère} PARTIE : GÉNÉRALITÉS CONCERNANT LE PSORIASIS	12
I- DESCRIPTION GÉNÉRALE DE LA DERMATOSE	13
II- ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES	13
III- LES DIFFÉRENTS TYPES DE PSORIASIS	14
III-1. LE PSORIASIS DE TYPE I	14
III-2. LE PSORIASIS DE TYPE II	14
IV- ASPECTS CLINIQUES ET LOCALISATIONS	14
IV-1. LE PSORIASIS EN PLAQUES	15
IV-2. LE PSORIASIS EN GOUTTES	15
IV-3. LE PSORIASIS NUMMULAIRE	16
IV-4. LE PSORIASIS PUSTULEUX	16
IV-4.1. Le psoriasis pustuleux palmo-plantaire (PPP)	16
IV-4.2. Le psoriasis pustuleux généralisé	17
IV-5. LE PSORIASIS ÉRYTHRODERMIQUE	17
IV-6. LE PSORIASIS DU CUIR CHEVELU	18
IV-7. LE PSORIASIS UNGUÉAL	19
IV-8. LE PSORIASIS INVERSÉ (PSORIASIS DES PLIS)	20
IV-9. LE PSORIASIS DES MUQUEUSES	20
IV-10. LE PSORIASIS DU VISAGE	21
IV-11. LE RHUMATISME PSORIASIQUE	21
V- FACTEURS ÉTIOLOGIQUES	23
V-1. FACTEURS GÉNÉTIQUES	23
V-2. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX	23
V-2.1. Les infections bactériennes à streptocoques β -hémolytiques	23
V-2.2. Les infections dues à des virus comme le VIH	23
V-2.3. Les traumatismes cutanés	23
V-2.4. Les facteurs climatiques	24
V-2.5. Les facteurs hormonaux	24
V-2.6. Le stress	24
V-2.7. La prise de certains médicaments	24

V-2.8. La consommation excessive d'alcool	24
V-2.9. Le tabagisme	24
V-2.10. L'obésité	25
VI- PHYSIOPATHOLOGIE	25
VI-1. HISTOPATHOGÉNIE	25
VI-2. IMMUNOPATHOGÉNIE	25
VI-2.1. Initiation du psoriasis	25
VI-2.2. Activation et migration des lymphocytes T	26
VI-2.3. Rôle des cytokines	27
VI-2.4. Le cercle vicieux du psoriasis	29
VII- COMORBIDITÉS	30
VIII-ÉVALUATION DE LA SÉVÉRITÉ DE LA MALADIE ET IMPACT SUR LA QUALITÉ DE VIE	31
VIII-1. NOTION DE SURFACE CUTANÉE ATTEINTE	31
VIII-2. SCORE PASI	32
VIII-3. IMPACT SUR LA QUALITÉ DE VIE	32
VIII-3.1. Généralités	32
VIII-3.2. Le DLQI	33
VIII-3.3. Choix du traitement	33
VIII-3.4. Conclusion	35
2^{ème} PARTIE : LES TRAITEMENTS	36
I- LES TRAITEMENTS LOCAUX	37
I-1. LES ÉMOLLIENTS	37
I-2. LES KÉRATOLYTIQUES	37
I-3. LES DERMOCORTICOÏDES	38
I-4. LES DÉRIVÉS DE LA VITAMINE D ₃	40
I-5. LES RÉTINOÏDES TOPIQUES	40
I-6. LE TACROLIMUS	41
I-7. LES GOUDRONS ET L'ANTHRALINE	41
II- LES PHOTOTHÉRAPIES	42
II-1. LA PHOTOTHÉRAPIE UVB	43
II-2. LA PHOTOTHÉRAPIE UVA	43
II-3. EFFETS INDÉSIRABLES DES PHOTOTHÉRAPIES	43
II-3.1. Les effets immédiats	43
II-3.2. Les effets retardés	44

III- LES TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES	45
III-1. LES RÉTINOÏDES <i>PER OS</i>	45
III-2. LES IMMUNOSUPPESSEURS	46
III-2.1. Le méthotrexate	46
III-2.2. La ciclosporine	47
III-3. LES BIOTHÉRAPIES	48
III-3.1. L'эфalizumab (RAPTIVA®)	48
III-3.2. Les inhibiteurs du TNF α	49
III-3.2.1. Rappels sur le TNF α	49
III-3.2.2. Les anti-TNF α	50
III-3.3. L'ustekinumab (STELARA®)	51
III-3.4. Les futurs anti-TNF α	53
3^{ème} PARTIE : LES ANTI-TNFα DANS LE TRAITEMENT DU PSORIASIS	54
I- PRÉSENTATION DES ANTI-TNFα COMMERCIALISÉS	55
I-1. L'ÉTANERCEPT	55
I-1.1. Forme pharmaceutique et conservation	55
I-1.2. Posologie et mode d'administration	55
I-1.3. Pharmacocinétique	56
I-2. L'INFLIXIMAB	56
I-2.1. Forme pharmaceutique et conservation	56
I-2.2. Posologie et mode d'administration	56
I-2.3. Pharmacocinétique	57
I-3. L'ADALIMUMAB	57
I-3.1. Forme pharmaceutique et conservation	57
I-3.2. Posologie et mode d'administration	57
I-3.3. Pharmacocinétique	58
II- PRESCRIPTION ET DÉLIVRANCE DES ANTI-TNFα	58
III- INDICATIONS DES ANTI-TNFα	59
IV- EFFETS INDÉSIRABLES DES ANTI-TNFα	60
IV-1. LES RÉACTIONS POST-INJECTION	61
IV-2. LES SYNDROMES INFECTIEUX	61
IV-3. LES MANIFESTATIONS AUTO-IMMUNES	62
IV-4. LE RISQUE TUMORAL	62
IV-5. LES AFFECTIONS NEUROLOGIQUES	63
IV-6. LES AFFECTIONS CARDIAQUES	63
IV-7. LES MANIFESTATIONS HÉMATOLOGIQUES	63
IV-8. LES AUTRES EFFETS	64

V- CONTRE-INDICATIONS ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI DES ANTI-TNFα	65
V-1. LES CONTRE-INDICATIONS ABSOLUES	65
V-2. LES PRÉCAUTIONS D'EMPLOI	65
V-2.1. En cas d'infections	65
V-2.2. En cas d'hépatites B chroniques	65
V-2.3. En cas de tumeurs malignes	65
V-2.4. En cas d'affections neurologiques	66
V-2.5. Cas de populations particulières	66
V-2.6. Circonstances particulières	66
V-2.6.1. Vaccinations et voyages	66
V-2.6.2. Intervention chirurgicale et soins dentaires	67
V-2.6.3. Grossesse et allaitement	68
VI- INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	69
VII- BILAN PRÉ-THÉRAPEUTIQUE ET SURVEILLANCE	70
VII-1. BILAN PRÉ-THÉRAPEUTIQUE	70
VII-2. SUIVI DU TRAITEMENT	72
VIII-EFFICACITÉ DANS LE PSORIASIS EN PLAQUES	73
VIII-1. CAS DE L'ETANERCEPT	73
VIII-1.1. Avant commercialisation	73
VIII-1.2. Après commercialisation	76
VIII-1.2.1. Etude CRYSTEL : traitement continu vs traitement intermittent	76
VIII-1.2.2. Etude PRESTA	77
VIII-1.2.3. Etude PRISTINE	79
VIII-2. CAS DE L'INFLIXIMAB	80
VIII-2.1. Etude SPIRIT	80
VIII-2.2. Etude EXPRESS	81
VIII-3. CAS DE L'ADALIMUMAB	82
VIII-3.1. Avant commercialisation	82
VIII-3.1.1. Etude REVEAL	83
VIII-3.1.2. Etude CHAMPION	84
VIII-3.2. Après commercialisation	86
VIII-3.2.1. Etude REVEAL à long terme	86
VIII-3.2.2. Etude Papp <i>et al.</i> sur le retraitement	87
VIII-3.2.3. Etude BELIEVE	88
VIII- 4. CONCLUSION SUR LES ÉTUDES D'EFFICACITÉ	89
4^{ème} PARTIE : ÉTUDE SUR L'UTILISATION ET L'EFFICACITÉ DES ANTI-TNFα AU CHU DE NANTES	91
I- DESCRIPTION DE L'ÉTUDE	92

II- CARACTÉRISTIQUES DE LA COHORTE DE PATIENTS : DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES ET D'ACTIVITÉ DE LA MALADIE	92
II-1. RÉPARTITION SELON LE SEXE	92
II-2. RÉPARTITION SELON L'AGE	93
II-2.1. Age au moment de l'analyse	93
II-2.2. Age à l'apparition du psoriasis	93
II-2.3. Age à l'instauration de la première biothérapie	94
II-3. ANCIENNETÉ DU PSORIASIS	94
II-4. EXPRESSION DE LA MALADIE	95
II-4.1. Aspects cliniques	95
II-4.2. Localisations	95
II-4.3. Cas du rhumatisme psoriasique	96
II-5. ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX	96
II-6. FACTEURS AGGRAVANTS	97
II-6.1. Le tabagisme	97
II-6.2. Les problèmes de poids	97
II-6.3. Les médicaments	97
II-7. COMORBIDITÉS ASSOCIÉES	98
II-8. SÉVÉRITÉ DE LA MALADIE ET L'IMPACT SUR LA QUALITÉ DE VIE	98
II-8.1. Score PASI	98
II-8.2. Score DLQI	99
II-9. BIOTHÉRAPIES UTILISÉES	99
II-9.1. Nombre de biothérapies utilisées par patient	99
II-9.2. Switchs réalisés	100
II-9.3. Anti-TNF α utilisé à la fin de l'analyse	101
III- ÉTUDE PAR MOLÉCULE ANTI-TNFα	101
III-1. HUMIRA [®]	101
III-1.1. Caractéristiques du groupe de patients traités par HUMIRA [®]	101
III-1.2. Motivation à la prescription	102
III-1.3. Tolérance	103
III-1.4. Efficacité	104
III-1.4.1. Sévérité de la maladie : réponses PASI	104
III-1.4.2. Qualité de vie : scores DLQI	107
III-1.4.3. Réponses globales	108
III-1.4.3.1. Groupe « amélioration »	108
III-1.4.3.1.1. Réponse aux précédents anti-TNF α	108
III-1.4.3.1.2. Échappements thérapeutiques secondaires	109
III-1.4.3.1.3. Poursuite du traitement au-delà de 12 mois	109
III-1.4.3.1.4. Deuxième cure	109
III-1.4.3.2. Groupe « échec »	109
III-2. REMICADE [®]	110
III-2.1. Caractéristiques du groupe de patients traités par REMICADE [®]	110
III-2.2. Motivation à la prescription	111
III-2.3. Tolérance	112

III-2.4. Efficacité	113
III-2.4.1. Sévérité de la maladie : réponses PASI	113
III-2.4.2. Qualité de vie : scores DLQI	116
III-2.4.3. Réponses globales	117
<i>III-2.4.3.1. Groupe « amélioration »</i>	117
<i>III-2.4.3.1.1. Association médicamenteuse</i>	117
<i>III-2.4.3.1.2. Réponse aux précédents anti-TNFα</i>	118
<i>III-2.4.3.1.3. Échappements thérapeutiques secondaires</i>	119
<i>III-2.4.3.1.4. Poursuite du traitement au-delà de 12 mois</i>	119
<i>III-2.4.3.1.5. Deuxième cure</i>	120
<i>III-2.4.3.2. Groupe « échec »</i>	120
III-3. ENBREL [®]	121
III-3.1. Caractéristiques du groupe de patients traités par ENBREL [®]	121
III-3.2. Motivation à la prescription	122
III-3.3. Tolérance	122
III-3.4. Efficacité	123
III-3.4.1. Groupe « 25 mg par semaine »	124
III-3.4.2. Groupe « 50 mg par semaine »	124
III-3.4.3. Groupe « 50 mg deux fois par semaine »	125
<i>III-3.4.3.1. Sévérité de la maladie : réponses PASI</i>	125
<i>III-3.4.3.2. Qualité de vie : scores DLQI</i>	128
<i>III-3.4.3.3. Réponses globales</i>	129
<i>III-3.4.3.3.1. Groupe « amélioration »</i>	129
<i>III-3.4.3.3.1.1. Association médicamenteuse</i>	129
<i>III-3.4.3.3.1.2. Échappements thérapeutiques secondaires</i>	130
<i>III-3.4.3.3.1.3. Poursuite du traitement au-delà de 12 mois</i>	131
<i>III-3.4.3.3.1.4. Autres cures</i>	131
<i>III-3.4.3.3.2. Groupe « échec »</i>	133
IV-CONCLUSION SUR L'ÉTUDE	133
CONCLUSION	135
LISTE DES FIGURES	137
LISTE DES TABLEAUX	139
LISTE DES ANNEXES	140
ANNEXES	141
BIBLIOGRAPHIE	145

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACR : American College of Rheumatology
ADN : Acide DésoxyriboNucléique
ADO : Association des Dermatologistes de l'Ouest
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AIS : Anti-Inflammatoires Stéroïdiens
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
APLCP : Association Pour la Lutte Contre le Psoriasis
BJD : British Journal of Dermatology
BPCO : BronchoPneumopathie Chronique Obstructive
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CPA : Cellules Présentatrices d'Antigènes
CRAT : Centre national de Référence sur les Agents Tératogènes
CRP : Protéine C Réactive
DCI : Dénomination Commune Internationale
DLQI : Dermatology Life Quality Index
ECBU : Examen CytoBactériologique des Urines
EMA : European Medicines Agency (Agence Européenne du Médicament)
et al. : *et alii* (et les autres)
 γ GT : Gamma Glutamyl Transpeptidases
HAS : Haute Autorité de Santé
HCG : Gonadotrophine Chorionique Humaine
HDL : High Density Lipoprotein
HLA : Human Leucocyte Antigen
HPV : Papillomavirus Humain
ICAM : Intercellular Adhesion Molecule
IDR : Intradermoréaction
IFN γ : Interféron gamma
Ig : Immunoglobuline
IL : Interleukine
IMC : Indice de Masse Corporelle
iNOS : Inducible Nitric Oxide Synthetase
LEMP : LeucoEncéphalopathie Multifocale Progressive
LT : Lymphocyte T
Lymphocytes Th : Lymphocytes T helpers
MOP : Méthoxypsoralène
NFS : Numération Formule Sanguine
NF κ B : Nuclear Factor kappa-B

NO : Nitric Oxide
NR : Non Renseigné
NYHA : New York Heart Association
PAI : Plasminogen-Activator Inhibitor
PASI : Psoriasis Area and Severity Index
pb : Problème
pDC : Cellules Dendritiques plasmacytoïdes
PEG : PolyEthylène Glycol
PGA : Physician's Global Assessment
PIH : Prescription Initiale Hospitalière
PP : Psoriasis en Plaques
PR : Polyarthrite Rhumatoïde
PSORS : Psoriasis Susceptibility
PUVA-thérapie : Photothérapie à UVA
RATIO : Recherche sur les Anti-TNF α et les Infections Opportunistes
RC : Rémission Complète
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
REFLETS : REFlective evaluation of psoriasis Efficacy of Treatment and Severity
RP : Radiographie Pulmonaire
TGF α : Transforming Growth Factor alpha
TNF α : Tumor Necrosis Factor alpha
TRAFs : Tumor necrosis factor Receptor-Associated Factors
UVA : Ultra-Violet A
UVB : Ultra-Violet B
VCAM : Vascular Cell Adhesion Molecule
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor
VHB : Virus de l'Hépatite B
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
VPF : Vascular Permeability Factor
vs : *versus*
VS : Vitesse de Sédimentation

Introduction

Lors du stage que j'ai effectué dans le service de Dermatologie du CHU de Nantes au cours de l'année 2010, j'ai assisté à des consultations au cours desquelles j'ai pu rencontrer de nombreux patients souffrant de psoriasis. Cette pathologie, peu connue du grand public et pourtant répandue, a retenu toute mon attention par la diversité de ses expressions cliniques ainsi que par le grand nombre de traitements disponibles. C'est pourquoi j'ai décidé de m'y intéresser de manière plus approfondie à travers cette thèse.

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique qui touche 2 à 3% de la population française. Depuis moins de 10 ans, l'arrivée sur le marché des biothérapies, au sein desquelles les anti-TNF α occupent une place majeure, a révolutionné la prise en charge des patients atteints de psoriasis.

Ces traitements ont pour cible le TNF α , une cytokine qui joue un rôle considérable dans la réaction inflammatoire et la physiopathologie de nombreuses maladies inflammatoires systémiques. Ils ont une grande efficacité et ont permis d'améliorer la qualité de vie des patients. Trois molécules sont actuellement commercialisées en France : l'éta nercept (ENBREL[®]), l'infliximab (REMICADE[®]) et l'adalimumab (HUMIRA[®]).

Après avoir présenté le psoriasis et ses divers traitements conventionnels, nous aborderons plus particulièrement les anti-TNF α . Nous analyserons ensuite leur utilisation ainsi que leur efficacité au travers d'une étude rétrospective réalisée au CHU de Nantes.

1^{ère} PARTIE :
GÉNÉRALITÉS CONCERNANT LE PSORIASIS

I- DESCRIPTION GÉNÉRALE DE LA DERMATOSE

Le psoriasis est une maladie de peau inflammatoire chronique, non contagieuse et non allergique. Cette dermatose se traduit par l'apparition de plaques rouges, bien délimitées, recouvertes de squames blanchâtres (Figure 1) [1, 2].



Figure 1 : Lésion typique de psoriasis [3]

Le plus souvent, ces plaques se localisent au niveau des coudes, des genoux, du cuir chevelu et de la région lombo-sacrée. On parle alors de psoriasis vulgaire, forme la plus commune de la maladie. Nous verrons par la suite qu'il existe divers aspects cliniques et localisations du psoriasis [1, 2].

Le terme « psoriasis » venant du grec *psora* qui signifie « gratter », traduit la desquamation des plaques en fines particules ainsi que les démangeaisons associées. En effet, dans 30 à 60% des cas, les patients se plaignent de prurit [1, 4, 5].

L'évolution de la maladie se fait par poussées entrecoupées de périodes de rémission. L'intensité des symptômes, la fréquence et la durée des poussées sont variables d'un patient à un autre, et chez un même individu. Le psoriasis évolue donc de manière imprévisible [2, 5, 6].

II- ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES

La prévalence du psoriasis varie d'un pays à un autre et d'une ethnie à une autre. Elle s'élève à 2% aux Etats-Unis, 2,8% aux Iles Féroé, 1,5 à 3% en Europe du Nord et 5% en Scandinavie. Cette dermatose est très rare chez certaines populations comme les Indiens des Andes et les Esquimaux. Cela s'explique par une différence de terrain génétique et de facteurs environnementaux. Le psoriasis est ainsi moins fréquent aux basses latitudes, du fait d'un effet bénéfique du soleil sur la maladie [7, 8, 9, 10, 11, 12].

En France, cette pathologie touche 2 à 3% de la population [2, 6].

La fréquence est plus élevée chez les personnes de race blanche (1,4 à 4,6% contre 0,45 à 0,7% chez les personnes de race noire aux Etats-Unis) [9, 10].

Le psoriasis peut débuter à tout âge, mais les lésions apparaissent dans la majorité des cas avant l'âge de 40 ans. On distingue deux pics de survenue, l'un à 15-20 ans et l'autre vers 55-60 ans. Il touche aussi bien les hommes que les femmes [7, 8, 12, 13].

30 à 50% des patients atteints de psoriasis ont un antécédent familial de psoriasis chez un parent du 1^{er} ou 2^{ème} degré (parents, frères, sœurs, enfants). Des études ont montré que la probabilité de développer la maladie pour un enfant est de 50% quand les deux parents sont touchés ainsi qu'un frère ou une soeur. Ce taux passe à 16% quand seulement un des parents est touché, et à 8% quand aucun des parents n'est touché. De plus, des études sur les jumeaux ont établi qu'il existe une concordance dans la survenue du psoriasis de 70% en cas d'homozygotie contre 20% en cas de dizygotie. Ces données illustrent le rôle des facteurs génétiques dans l'origine de la dermatose [4, 7, 9, 10, 14].

III- LES DIFFÉRENTS TYPES DE PSORIASIS

En 1985, Henseler et Christophers ont mis en évidence deux phénotypes de psoriasis selon l'âge d'apparition, l'hérédité et la sévérité de la maladie :

III-1. LE PSORIASIS DE TYPE I

Cela correspond à 75% des cas. Il s'agit d'un psoriasis d'apparition précoce, avant l'âge de 30 ans (16 ans chez les femmes, 22 ans chez les hommes), avec présence d'antécédents familiaux et relation avec le complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (HLA-I), ce qui signe une forte participation génétique dans la survenue de la maladie. L'extension est rapide et importante, l'évolution clinique sévère.

III-2. LE PSORIASIS DE TYPE II

C'est un psoriasis à début tardif, après 50 ans (60 ans chez les femmes, 57 ans chez les hommes), sporadique (moins souvent familial, et pas de relation avec les groupes HLA). L'extension est limitée, l'évolution clinique plus bénigne [4, 6, 7, 8, 12, 13, 15, 16].

IV- ASPECTS CLINIQUES ET LOCALISATIONS

On distingue différentes formes de psoriasis selon la taille, l'aspect et la localisation des lésions.

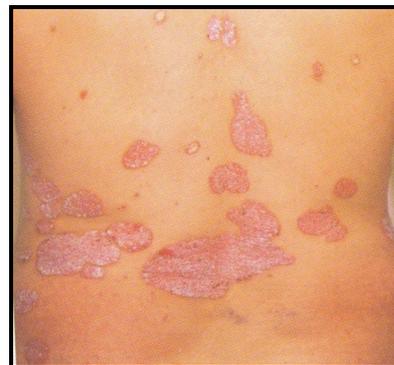
IV-1. LE PSORIASIS EN PLAQUES

Appelé également psoriasis vulgaire, il s'agit de la forme la plus fréquente de la maladie : elle concerne 80 à 90% des patients atteints de psoriasis.

Il est caractérisé par des plaques érythémato-squameuses épaisses, à bords bien limités, arrondies, ovalaires ou polycycliques. Ces plaques mesurent plusieurs centimètres de diamètre. Elles siègent préférentiellement, et de façon symétrique, au niveau des coudes (Figure 2), genoux, cuir chevelu, région lombaire (Figure 2), paumes, plantes et ombilic mais elles peuvent s'étendre à tout le corps. On parle alors de *psoriasis universalis*, forme très rare [1, 4, 5, 8, 10, 11, 17, 18].



(A) Lésions au niveau des coudes [19]



(B) Lésions au niveau dorso-lombaire [18]

Figure 2 : Exemples de lésions de psoriasis vulgaire

Le psoriasis en plaques peut être prurigineux dans 30 à 60% des cas selon les sources [1, 4, 18].

IV-2. LE PSORIASIS EN GOUTTES

Il représente moins de 10% des cas et apparaît souvent chez les enfants et les adolescents, à la suite d'une infection à streptocoque (environ deux semaines après). Il se résout généralement en trois à quatre mois. Cependant, dans un tiers des cas, cette forme peut évoluer vers un psoriasis en plaques [8, 10].

Les lésions se présentent sous la forme de petites plaques ou de papules érythémateuses, lenticulaires, nombreuses et disséminées, principalement sur le tronc (Figure 3) et les membres. Elles mesurent quelques millimètres de diamètre. Leur caractère squameux n'est pas toujours évident [4, 5, 7, 11, 18].



Figure 3 : Psoriasis en gouttes [20]

IV-3. LE PSORIASIS NUMMULAIRE

Il est caractérisé par la présence de petites plaques arrondies à bords nets de quelques centimètres de diamètre (Figure 4).



Figure 4 : Psoriasis nummulaire [21]

Il peut parfois être annulaire : le centre de la plaque est plus clair et la périphérie est active [7, 13, 18].

IV-4. LE PSORIASIS PUSTULEUX

Cette forme clinique concerne environ 3% des patients psoriasiques. Il peut être associé à un psoriasis déjà existant, ou débiter la maladie de façon plus rare. On distingue deux formes de psoriasis pustuleux : la forme localisée et la forme généralisée [7, 11].

IV-4.1. Le psoriasis pustuleux palmo-plantaire (PPP)

C'est la forme la plus fréquente de psoriasis pustuleux localisé. Il apparaît vers 40-50 ans et touche surtout les femmes et les fumeurs (95% des sujets) [10, 18].

L'atteinte est généralement bilatérale et symétrique. Les lésions sont caractérisées par des pustules stériles de couleur blanc-jaunâtre et mesurant 2 à 5 millimètres de diamètre, parsemées sur une zone érythémato-squameuse (Figure 5). Les pustules prennent ensuite une couleur brune en s'asséchant. La maladie évolue par poussées successives, parfois accompagnées de sensation de brûlure ou de prurit.

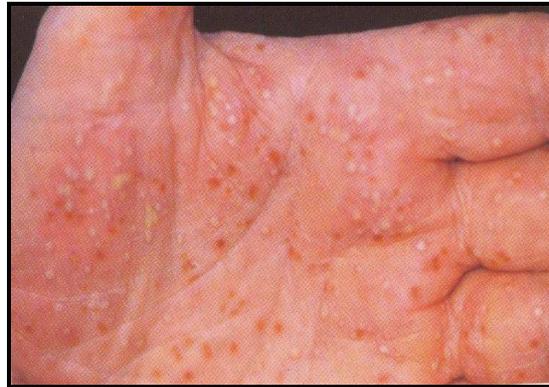


Figure 5 : Psoriasis pustuleux palmaire [18]

Chez ces patients, l'altération de la qualité de vie est importante du fait de la gêne fonctionnelle, voire de la douleur occasionnée, rendant les travaux manuels et la marche difficiles. En revanche, l'état général est conservé [7, 8, 10, 11, 18].

IV-4.2. Le psoriasis pustuleux généralisé

Le psoriasis pustuleux généralisé de von Zumbusch est une forme rare mais grave de psoriasis. On observe un début brutal avec altération de l'état général, fièvre à 40°C et frissons. Des plaques de couleur rouge vif, inflammatoires et douloureuses, apparaissent principalement au niveau du tronc et des membres. Elles sont peu ou pas squameuses et se recouvrent progressivement de pustules stériles. La dermatose évolue vers une desquamation généralisée après quelques jours.

L'altération de la barrière cutanée entraîne une perte de fluides et de nutriments pouvant conduire à des complications sévères comme des surinfections, et sur le plan biologique, une hypoalbuminémie sévère et une hypocalcémie.

Une prise en charge en milieu hospitalier de ces patients est obligatoire car le pronostic vital est engagé [1, 4, 7, 8, 10, 11].

IV-5. LE PSORIASIS ÉRYTHRODERMIQUE

L'érythrodermie psoriasique est une forme grave qui représente 1 à 2% des cas de psoriasis. Elle apparaît vers l'âge de 30-40 ans en moyenne. Elle peut inaugurer la maladie ou plus

fréquemment survenir au cours de son évolution surtout chez des patients dont le psoriasis est sévère et instable. L'arrêt brutal de la prise de corticoïdes par voie générale par exemple, ou des traitements locaux trop agressifs peuvent déclencher un psoriasis érythrodermique. Cette dermatose peut devenir chronique.

Un quart des érythrodermies sont induites par un psoriasis.

Le psoriasis érythrodermique se définit par une atteinte érythémateuse généralisée, sans intervalle de peau saine, qui touche plus de 90% de la surface cutanée, y compris les cheveux et les ongles. Les muqueuses sont épargnées. La peau, de couleur rouge vif, est recouverte de squames dont l'épaisseur varie selon la localisation (fines au niveau du visage et des plis, plus épaisses sur le corps et les membres). Un œdème diffus est également observé.

On distingue deux formes : une forme sèche, liée à la desquamation (Figure 6), et une forme humide, avec sérosités lymphatiques dues à l'œdème. Les mouvements sont rendus difficiles par les fissures et les sensations de brûlures.

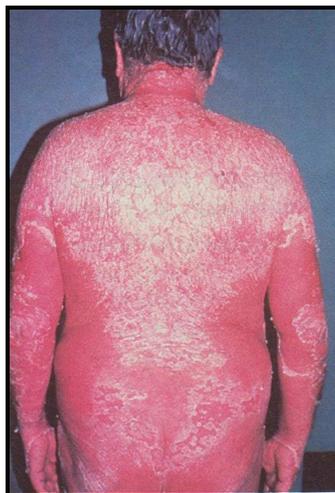


Figure 6 : Erythrodermie psoriasique sèche [7]

Ce psoriasis est accompagné de signes généraux comme pour le psoriasis pustuleux généralisé : altération de l'état général, fièvre et frissons. La fonction barrière de la peau étant déficiente, il peut se compliquer de troubles de la thermorégulation, de surinfections, et de déshydratation, et dans ce cas nécessiter une hospitalisation [1, 4, 7, 11].

IV-6. LE PSORIASIS DU CUIR CHEVELU

Cette localisation est très fréquente puisqu'elle touche 50 à 80% des patients psoriasiques. Elle est souvent associée aux autres zones « bastions » que sont les coudes, les genoux, la région lombo-sacrée. Le psoriasis du cuir chevelu est caractérisé par des plaques érythémato-squameuses, bien limitées, de forme régulière et non alopeciantes (Figure 7). Les plaques sont

de taille variable et peuvent s'étendre à la totalité du scalp. Elles débordent parfois sur le front et la région rétro-auriculaire. L'atteinte de l'arrière des oreilles est aggravée par le traumatisme cutané dû aux branches de lunettes (phénomène de Koebner).



Figure 7 : Psoriasis du cuir chevelu [7]

De même, la plupart des lésions s'accompagnent de prurit, ce qui entraîne un grattage et donc une amplification des lésions et une possible surinfection. C'est pourquoi, le psoriasis du cuir chevelu constitue un problème récurrent chez 80% des patients atteints [4, 5, 7, 17, 18].

IV-7. LE PSORIASIS UNGUÉAL

Il concerne environ 50% des patients atteints de psoriasis. Il peut être isolé ou associé à un psoriasis cutané compliqué ou non de rhumatisme psoriasique (arthrites inter-phalangiennes distales).

Le psoriasis unguéal est très polymorphe. Il se présente sous forme de dépressions ponctuées donnant un aspect d'ongle en « dé à coudre ». (Figure 8)



Figure 8 : Ongles en « dé à coudre » [22]

On observe également des dyschromies (colorations) correspondant à des taches ovalaires saumon (ou « taches d'huile ») souvent associées à une onycholyse, ou encore une leuconychie (coloration blanche totale ou partielle de l'ongle) du fait d'une perte de transparence unguéale (l'ongle étant rugueux et pouvant s'effriter). Il faut rappeler que l'onycholyse correspond au détachement de la tablette unguéale de son lit, entraînant un décollement distal. La zone proximale est jaune-cuivré, alors que la zone distale décollée est

grisâtre. L'onycholyse peut être associée à une hyperkératose sous-unguéale. Cette dernière est caractérisée par un épaissement de la couche cornée sous-unguéale qui adhère à la tablette de l'ongle et peut modifier son aspect et sa courbure.

Le psoriasis unguéal est souvent diagnostiqué, à tort, comme une onychomycose. Un prélèvement mycologique est parfois nécessaire en cas de doute. Cette forme de psoriasis peut s'avérer douloureuse et invalidante [4, 5, 7, 10, 11, 17, 18].

IV-8. LE PSORIASIS INVERSÉ (PSORIASIS DES P LIS)

Il touche les zones de flexion et les plis (inguinaux, axillaires, sous-mammaires, interfessier, région génitale, nombril...) (Figure 9). Il se présente sous la forme de plaques érythémateuses (rouge vif), lisses, bien délimitées couvrant les deux versants du pli ainsi que le fond du pli. Cette forme est peu ou pas squameuse, parfois prurigineuse et douloureuse.



(A) Psoriasis du pli du coude [23]



(B) Psoriasis du pli sous-mammaire [24]

Figure 9 : Exemples de psoriasis inversé

Les erreurs de diagnostic sont fréquentes, le psoriasis inversé étant souvent confondu avec une mycose (intertrigo à *Candida* par exemple) [4, 5, 7, 17, 18].

IV-9. LE PSORIASIS DES MUQUEUSES

C'est une des localisations les moins fréquentes de psoriasis. Elle concerne les muqueuses génitales (masculine et féminine) et buccale (langue et face interne des joues) (Figure 10). Il est rare que le psoriasis touche uniquement les muqueuses.

Lorsque la langue est atteinte, on observe des stries irrégulières blanches entourant des zones érythémateuses et inflammatoires à contours géométriques : on parle de « langue géographique ».



Figure 10 : Psoriasis de la langue [25]

Les lésions des muqueuses génitales se présentent sous la forme de plaques rouges, plus ou moins squameuses selon leur localisation. Elles peuvent être douloureuses et entraîner des troubles de la sexualité, source de problèmes psychologiques [4, 7].

IV-10. LE PSORIASIS DU VISAGE

Il fait partie des localisations rares de psoriasis du fait de l'exposition régulière aux rayons ultraviolets de cette aire cutanée. On le rencontre deux fois plus souvent chez l'enfant que chez l'adulte (40% contre 15%). Il se présente sous la forme de zones rouges recouvertes de squames sèches ou un peu plus grasses.

Chez l'enfant, les lésions touchent les paupières et la région péri-orale.

Chez l'adulte, on observe des squames grasses surtout au niveau du front, des sourcils et des ailes du nez. La distinction avec une dermatite séborrhéique est très difficile à faire. De plus, il existe des formes frontières entre les deux dermatoses. On parle de « sébo-psoriasis » lorsque la dermatite séborrhéique est associée à des lésions de psoriasis sur une autre partie du corps. Cette localisation chez l'adulte constitue un signe de gravité : plus de la moitié des patients hospitalisés pour une forme sévère de psoriasis présentent une atteinte du visage.

A tout âge, le psoriasis du visage a un caractère affichant mal vécu par les patients et entraînant un retentissement psychologique majeur [4, 5, 7].

IV-11. LE RHUMATISME PSORIASIQUE

Le rhumatisme psoriasique est un rhumatisme inflammatoire chronique classé parmi les spondylarthropathies. Selon les études, sa fréquence au sein de la population générale varie de 0,1 à 1%. De même, la prévalence de l'atteinte rhumatismale au cours du psoriasis cutané est très variable : on estime que le rhumatisme psoriasique touche 5 à 30% des patients atteints de

psoriasis. Il apparaît en moyenne vers 30-50 ans et concerne autant les hommes que les femmes.

Dans 60 à 80% des cas, l'atteinte cutanée précède l'atteinte articulaire (d'une dizaine d'années). Chez 10 à 20% des patients, les signes articulaires précèdent les signes cutanés rendant le diagnostic difficile. Enfin, les deux atteintes apparaissent simultanément dans 10 à 20% des cas.

Le rhumatisme psoriasique est souvent associé à un psoriasis unguéal, même en l'absence de manifestations cutanées.

Il évolue par poussées entrecoupées par des périodes de rémissions, comme pour le psoriasis cutané. Il entraîne douleurs, destruction et déformation des articulations. Il peut également toucher les insertions tendineuses (enthèses).

On distingue deux formes de rhumatisme psoriasique. Le rhumatisme psoriasique périphérique (70% des cas), d'une part, concerne surtout les femmes et ressemble à la polyarthrite rhumatoïde. Il touche les articulations inter-phalangiennes distales des doigts et des orteils de façon asymétrique, et est souvent associé à des lésions unguéales. Le rhumatisme psoriasique axial (30% des cas), d'autre part, concerne surtout les hommes. Il est proche de la spondylarthrite ankylosante. Il touche l'axe pelvirachidien (colonne vertébrale, articulations sacro-iliaques, hanches). La présence de l'antigène HLA B27 prédispose à cette forme axiale du rhumatisme psoriasique.



Figure 11 : Rhumatisme psoriasique [28]

En pratique, l'expression articulaire de cette maladie est très polymorphe et peut se présenter sous cinq tableaux cliniques différents : atteinte inter-phalangienne distale seule, spondylarthrite seule, oligoarthrites, polyarthrites, arthrites mutilantes (formes sévères).

Lors des poussées, les articulations inflammatoires sont douloureuses et gonflées. Le patient souffre de douleurs nocturnes et de raideur matinale (raideur au réveil persistant pendant au moins 30 minutes) nécessitant un dérouillage. Le rhumatisme psoriasique entraîne donc un handicap fonctionnel important qui s'ajoute au retentissement du psoriasis cutané [1, 4, 5, 7, 10, 11, 17, 26, 27].

V- FACTEURS ÉTIOLOGIQUES

V-1. FACTEURS GÉNÉTIQUES

De nombreux travaux sont actuellement en cours, afin de préciser l'origine génétique du psoriasis. Ces facteurs vont entraîner une susceptibilité à développer la pathologie, sous l'influence de facteurs environnementaux.

Des études chez des familles de patients psoriasiques ont permis d'impliquer de nombreux loci situés sur des chromosomes différents : on les appelle les PSORS (psoriasis susceptibility), numérotés de 1 à 9, selon l'ordre de leur découverte. Le principal locus est le PSORS1 : il est situé sur le bras court du chromosome 6 du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I. Dans cette région, on trouve le gène HLA-Cw6, gène qui est très représenté chez les patients atteints de psoriasis de type I. De plus, on trouve également le gène de la cornéodesmosine, protéine-clé de la desquamation. Le psoriasis est donc une affection multigénique.

La complexité des études génétiques et la grande variabilité des localisations des gènes font que beaucoup de progrès restent encore à faire dans ce domaine [6, 7, 9, 10, 12, 16, 18].

V-2. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

Ces facteurs peuvent déclencher ou aggraver les manifestations cliniques du psoriasis.

V-2.1. Les infections bactériennes à streptocoques β -hémolytiques

Les angines peuvent être à l'origine de psoriasis en gouttes, ou peuvent aggraver un psoriasis connu surtout chez les enfants et les adolescents [4, 6, 7, 18].

V-2.2. Les infections dues à des virus comme le VIH

Plus l'immunodéficience progresse, plus le risque de survenue d'un psoriasis augmente [2, 7].

V-2.3. Les traumatismes cutanés

Une plaque de psoriasis peut apparaître à un endroit où la peau était saine, après une agression mécanique (grattage, frottement des vêtements, égratignure, brûlure...) ou chimique, qui lèse à la fois l'épiderme et le derme. C'est ce que l'on appelle le phénomène de Koebner, caractéristique du psoriasis. 5 minutes de grattage suffisent à réactiver le psoriasis pendant 2 semaines (le fait d'arracher quelques squames ou de gratter la peau accélérant son renouvellement) [2, 6, 7, 29].

V-2.4. Les facteurs climatiques

Le changement de saison, par exemple, ou encore les expositions solaires sont des facteurs aggravants dans 5 à 10% des cas, alors qu'elles améliorent une grande majorité des patients [4, 6, 7].

V-2.5. Les facteurs hormonaux

On constate l'influence de la puberté, la grossesse, la ménopause.

V-2.6. Le stress

Il joue un rôle important chez 30 à 40% des patients. Il augmenterait la vitesse de renouvellement de l'épiderme et altérerait la barrière cutanée. Ainsi, un psoriasis peut-il apparaître ou être aggravé à la suite d'événements graves comme un deuil, une séparation,... Le psoriasis lui-même peut être source de stress par son impact sur la qualité de vie des malades : un cercle vicieux se met donc en place [2, 4, 6, 7, 8].

V-2.7. La prise de certains médicaments

Les plus souvent cités comme pouvant induire ou aggraver un psoriasis sont les β -bloquants, les sels de lithium, les antipaludéens de synthèse, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les interférons, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. L'arrêt d'une corticothérapie par voie générale peut également être un facteur déclenchant [2, 4, 6, 7, 18, 30].

V-2.8. La consommation excessive d'alcool

Une corrélation entre consommation d'alcool et psoriasis, ainsi qu'entre quantité d'alcool absorbé et sévérité du psoriasis a été mise en évidence. Aucune étude n'a été menée sur l'influence du type de boissons alcoolisées sur le psoriasis. Il a été montré que l'alcool augmente la production de lymphocytes et de cytokines pro-inflammatoires et la prolifération des kératinocytes *in vitro*, facteurs impliqués dans le psoriasis. L'alcool consommé de façon chronique augmenterait la réponse immunitaire et la réaction inflammatoire. Il aggrave donc la dermatose. De plus, l'alcool augmente la toxicité des traitements systémiques du fait de son hépatotoxicité [3, 7, 31, 32].

V-2.9. Le tabagisme

Une étude a montré que la sévérité du psoriasis augmente avec le nombre de paquets-années, surtout chez les femmes. Il existe également un lien entre quantité de cigarettes consommées et risque de psoriasis : les sujets qui fument plus de 20 cigarettes par jour ont deux fois plus

de risque de développer un psoriasis sévère par rapport à ceux qui en fument moins de 10 par jour. Le tabac joue un rôle considérable surtout dans le cadre des pustuloses palmo-plantaires. Cela montre l'importance du sevrage tabagique chez les patients psoriasiques pour diminuer les symptômes de la maladie. Le risque de déclencher un psoriasis décroît seulement après un sevrage complet d'au moins 20 ans [3, 7, 18, 33, 34, 35].

V-2.10. L'obésité

Il s'agissait également d'un facteur aggravant [4].

VI- PHYSIOPATHOLOGIE

VI-1. HISTOPATHOGÉNIE

Le psoriasis est caractérisé par une prolifération accrue des kératinocytes avec différenciation anormale (persistance du noyau des cellules appelée « parakératose »). Les kératinocytes sont les cellules de l'épiderme qui fabriquent la kératine. Ils forment la couche superficielle de la peau ou couche cornée. Chez les patients atteints de psoriasis, le renouvellement des kératinocytes est anormalement accéléré : le cycle de renouvellement est de 3 à 5 jours au lieu de 28 à 30 jours dans la population générale. Cela entraîne un épaissement de la couche cornée et la formation de squames recouvrant les plaques [13, 18, 34, 36, 37, 38].

On retrouve un infiltrat inflammatoire constitué de leucocytes (polynucléaires neutrophiles et lymphocytes T), au niveau du derme et de l'épiderme. Cette inflammation cutanée chronique est à l'origine des plaques érythémateuses du psoriasis [4, 18, 34, 36, 37, 38].

On observe enfin des modifications de la microcirculation du derme : processus d'angiogenèse (conduisant à une augmentation du nombre de capillaires sanguins dans l'épiderme), dilatation des vaisseaux sanguins. Les taux de VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor* ou facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) sérique et dans la peau lésionnelle sont augmentés [32, 34, 36].

VI-2. IMMUNOPATHOGÉNIE

Le psoriasis est désormais reconnu comme étant une maladie auto-immune.

VI-2.1. Initiation du psoriasis

Chez un sujet génétiquement prédisposé, des facteurs environnementaux vont déclencher l'activation des cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Ces CPA vont reconnaître et capturer l'auto-antigène du psoriasis qui n'a pas encore été identifié à ce jour.

Les cellules dendritiques sont les CPA « professionnelles » les plus efficaces. Elles sont présentes en grand nombre dans les lésions de psoriasis. On distingue deux types principaux de cellules dendritiques : les cellules de Langerhans (cellules dendritiques de l'épiderme) et les cellules dendritiques dermiques. Récemment, un troisième type a été découvert et serait fortement impliqué dans l'initiation des lésions psoriasiques. Il s'agit des cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC).

Après avoir capturé l'antigène, les cellules dendritiques vont migrer vers les ganglions lymphatiques locorégionaux (drainant la peau) où elles vont présenter l'antigène aux lymphocytes T naïfs [10, 11, 34, 36, 37, 40, 41].

VI-2.2. Activation et migration des lymphocytes T

Au niveau des ganglions lymphatiques de la peau, une liaison brève et réversible va se créer entre cellule dendritique et lymphocyte T (LT) naïf, formant ainsi une « synapse immunologique ».

Trois signaux sont nécessaires pour activer les lymphocytes T. Il s'agit tout d'abord de la reconnaissance de l'antigène associé aux molécules de CMH par le TCR (*T-cell receptor*) du lymphocyte qui constitue le premier signal et déclenche l'activation des LT. Le deuxième signal est caractérisé par des signaux de costimulation. Des ligands de surface spécifiques relient la cellule dendritique au lymphocyte T. Le troisième signal correspond à la sécrétion de cytokines par la cellule dendritique (Figure 12).

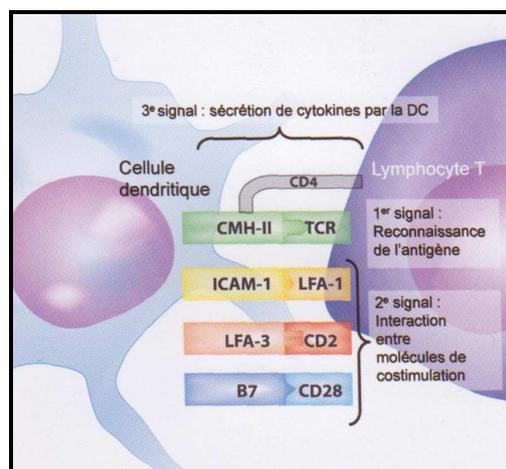


Figure 12 : Les trois signaux d'activation des LT [34]

Ces étapes aboutissent à l'activation complète des LT en cellules effectrices et mémoires spécifiques de l'antigène présenté, ainsi qu'à leur prolifération.

Les LT activés vont ensuite passer dans la circulation sanguine et être dirigés vers les sites d'inflammation au niveau de la peau. Ceci est rendu possible grâce à l'interaction entre les intégrines (LFA-1 et VLA-4) des lymphocytes T et des molécules d'adhérence présentes à la surface des cellules endothéliales : ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) et VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1). L'infiltrat lymphocytaire à l'origine des manifestations cutanées du psoriasis est ainsi formé (Figure 13) [11, 34, 36, 40, 41].

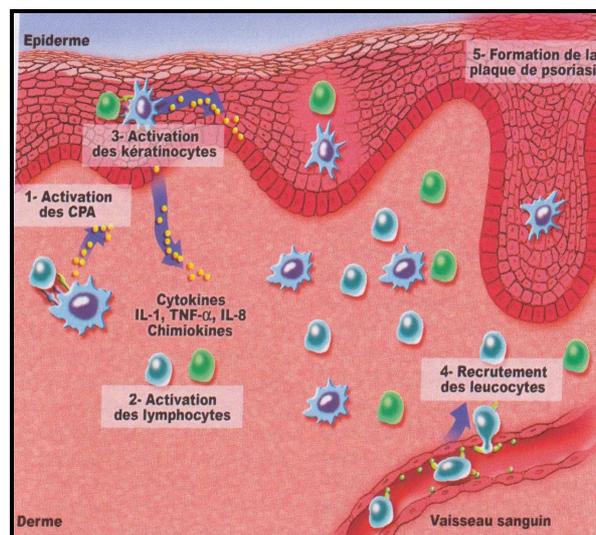


Figure 13 : Mécanisme de la formation des lésions de psoriasis [37]

VI-2.3. Rôle des cytokines

Les cytokines occupent une place primordiale dans la formation des lésions psoriasiques.

Tout d'abord, lors du troisième signal d'activation des lymphocytes T, les cytokines produites par les cellules présentatrices d'antigène activées vont conditionner le phénotype des lymphocytes T activés. L'IL-12, produite par les cellules dendritiques et les macrophages, oriente les lymphocytes T vers la voie Th1. L'IL-23, l'IL-1 et l'IL-6, produites par les cellules dendritiques, vont favoriser l'émergence des lymphocytes Th17 [16, 34, 37, 40, 41, 43].

Dans le psoriasis, la sécrétion d'IL-12 et d'IL-23 par les cellules dendritiques est importante, ce qui explique que l'on retrouve les phénotypes Th1 et Th17 dans les plaques, les lymphocytes Th1 étant majoritairement présents [34].

Chaque sous-population de lymphocytes va ensuite sécréter des cytokines qui lui sont propres : les lymphocytes Th17 produisent préférentiellement l'IL-17, l'IL-22 et le TNF α , alors que les cytokines de type Th1 sont l'IL-2, l'interféron gamma (IFN γ) et le TNF α [34, 40].

L'IL-17 augmente la production de cytokines proinflammatoires [34]. L'IL-22 entraîne une prolifération kératinocytaire [43]. L'IL-2, quant à elle, stimule la prolifération des lymphocytes T [36, 40].

L'IFN γ et le TNF α vont agir de manière synergique. Au niveau plasmatique, ils induisent l'expression de molécules d'adhérence à la surface des cellules endothéliales (ICAM-1 et VCAM-1) et augmentent la synthèse de chimiokines dont l'IL-8, favorisant ainsi le recrutement des leucocytes vers les sites inflammatoires. Au niveau de la peau, ils stimulent la prolifération des kératinocytes. Ces kératinocytes activés vont également produire des cytokines (IL-1, 6, 8, 12, 15, 18, 23, TGF α , TNF α ,...), ce qui amplifie la réaction inflammatoire locale [36, 37, 42].

L'IL-1 stimule l'expression des molécules d'adhérence et active les mastocytes [9, 40]. L'IL-8 est un facteur chimiotactique qui attire les neutrophiles et qui stimule la prolifération des kératinocytes [42]. L'IL-23 et l'IL-18 induisent la production d'IFN γ par les lymphocytes Th1 [41]. L'IL-15, l'IFN γ et le TNF α favorisent la résistance à l'apoptose des kératinocytes, ce qui contribue à l'hyperprolifération kératinocytaire observée dans les lésions de psoriasis [36, 41]. L'IL-6 et le TGF α (*transforming growth factor α*) favorisent également la prolifération des kératinocytes. Le TGF α , produit par les lymphocytes T et les kératinocytes, stimule ces derniers augmentant la production de VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) et de VPF (facteur de perméabilité vasculaire), médiateurs-clés de l'angiogenèse et de l'hyperperméabilité vasculaire [9, 36].

Le TNF α joue un rôle important dans le psoriasis (Figure 14). Il est produit par de nombreux types cellulaires : macrophages, lymphocytes T, cellules dendritiques, kératinocytes, fibroblastes et cellules endothéliales. Il est retrouvé en plus grande quantité dans les kératinocytes et cellules endothéliales de la peau psoriasique par rapport à une peau saine.

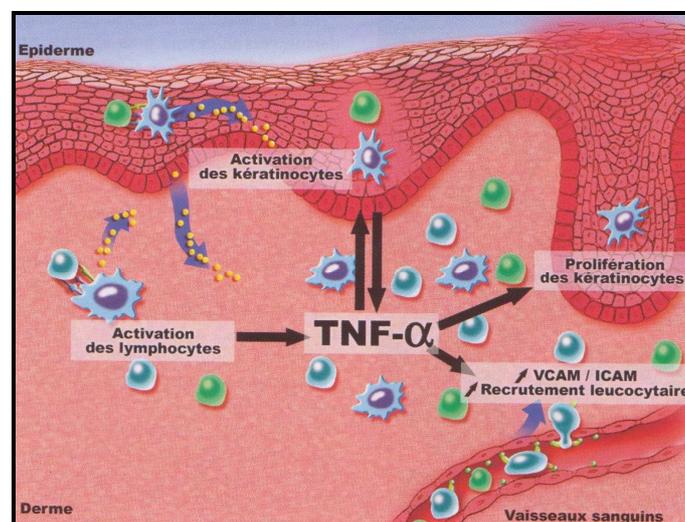


Figure 14 : Rôle central du TNF α dans le psoriasis [37]

Ses actions sont multiples :

- augmentation de la production de cytokines proinflammatoires et chimiokines (par les cellules dendritiques, macrophages, lymphocytes T) ;
- stimulation de la prolifération des lymphocytes T ;
- recrutement des leucocytes au niveau des lésions inflammatoires par augmentation de l'expression des molécules d'adhérence de l'endothélium ;
- activation de la prolifération des kératinocytes et inhibition de leur apoptose favorisant la croissance des plaques de psoriasis ;
- induction de l'angiogenèse par synthèse de VEGF [36, 37, 41].

Les différentes actions des cytokines dans la formation des lésions psoriasiques peuvent être résumées dans le tableau 1.

Actions	Cytokines
Stimulation de la prolifération des LT	IL-2, IL-6, IL-8, TNF α
Stimulation de la production des cytokines proinflammatoires	IL-12, IL-17, TNF α , IFN γ
Stimulation de la production des chimiokines	TNF α , IFN γ
Recrutement des polynucléaires neutrophiles	IL-8
Stimulation de l'expression des molécules d'adhérence	IL-1, TNF α , IFN γ
Stimulation de la prolifération des kératinocytes	TGF α , IL-6, IL-8, TNF α , IL-22
Inhibition de l'apoptose des kératinocytes	IL-15, TNF α , IFN γ
Production de VEGF et angiogenèse	TGF α , TNF α

Tableau 1 : Différentes actions des cytokines

VI-2.4. Le cercle vicieux du psoriasis

L'hyperprolifération kératinocytaire est stimulée par des cytokines produites par les lymphocytes T (activés au préalable par les cellules dendritiques). Les kératinocytes, une fois activés, vont à leur tour sécréter des cytokines proinflammatoires qui vont favoriser le recrutement lymphocytaire et donc amplifier la réaction inflammatoire.

Les cytokines, produites par les lymphocytes T et les kératinocytes, vont également aboutir au phénomène d'angiogenèse : vaisseaux dilatés et tortueux sont une des caractéristiques histologiques du psoriasis. Or, une vascularisation accrue s'accompagne souvent d'inflammation.

Les cellules dendritiques à l'origine du mécanisme de formation des lésions expriment de forts taux d'iNOS (*inducible nitric oxide synthetase*), une enzyme qui permet la production de NO, puissant vasodilatateur. Le NO qui est un médiateur inflammatoire va augmenter la perméabilité vasculaire et favoriser ainsi l'extravasation des leucocytes vers les tissus inflammés, ce qui perpétue l'inflammation. Les leucocytes recrutés vont stimuler l'activation des kératinocytes et l'angiogenèse.

Infiltrat lymphocytaire, augmentation du réseau vasculaire et prolifération kératinocytaire sont donc reliés à l'inflammation. Tous les éléments mis en jeu (cellules dendritiques, lymphocytes T et kératinocytes) interagissent en continu, rendant le processus inflammatoire chronique. On parle de « cercle vicieux » du psoriasis [34, 36].

VII- COMORBIDITÉS

Des études ont montré une diminution de l'espérance de vie des patients psoriasiques, et ce, d'autant plus que le psoriasis apparaît précocément. Cela peut s'expliquer par la forte prévalence de comorbidités associées au psoriasis. On peut citer la maladie de Crohn, les cancers, mais surtout les maladies cardiovasculaires.

Des données récentes montrent une fréquence plus élevée du syndrome métabolique, de l'hypertension artérielle, de l'obésité, du diabète, et des dyslipidémies chez les patients atteints de formes modérées à sévères de psoriasis par rapport à la population générale [26, 44, 45, 46].

Il existe une corrélation entre obésité et survenue de psoriasis cutané ou de rhumatisme psoriasique. Le risque d'apparition de psoriasis augmente proportionnellement à l'IMC (Indice de Masse Corporelle). De plus, l'obésité entraîne une moins bonne réponse aux traitements systémiques du psoriasis, surtout quand la dose n'est pas adaptée en fonction du poids [43, 45, 47, 48].

Une étude sur le lien entre psoriasis et hypertension artérielle a permis de conclure que la prévalence de l'hypertension est significativement plus élevée chez les patients atteints de psoriasis en comparaison avec les patients non psoriasiques (39% contre 29%) [49].

Le syndrome métabolique serait 1,7 fois plus fréquent chez les patients selon une étude réalisée en Allemagne. Il fait partie des comorbidités les plus souvent associées au psoriasis.

Il se définit par une obésité abdominale ainsi que par la présence d'au moins deux des éléments suivants : hypertension artérielle, hypertriglycémie, taux faible de HDL et diabète de type 2. Il augmente le risque cardiovasculaire [43, 44, 46, 47].

Le point commun entre toutes ces pathologies est l'inflammation chronique. En effet, l'augmentation de la graisse abdominale dans l'obésité conduit à une augmentation de production de cytokines pro-inflammatoires par les adipocytes (adipocytokines) dont le TNFalpha, l'IL6 et le PAI-1 (inhibiteur du plasminogène 1). Ces médiateurs jouent un rôle important dans le psoriasis, mais aussi dans l'induction d'une résistance à l'insuline et dans l'athérosclérose. Ils font donc le lien entre obésité, syndrome métabolique et psoriasis [26, 43, 45, 46].

De plus, le tabagisme est fréquent chez les patients psoriasiques et augmente le risque athéromateux, donc le risque cardiovasculaire [46].

Enfin, on observe un risque élevé d'infarctus du myocarde chez les sujets jeunes atteints de psoriasis sévère uniquement, indépendamment des autres facteurs de risque cardiovasculaires [43, 45].

Le dépistage des maladies cardiovasculaires est donc indispensable dans la prise en charge du sujet psoriasique : calcul de l'IMC, détermination régulière de la tension artérielle et dépistage biologique des dyslipidémies et du diabète [46, 50].

VIII- ÉVALUATION DE LA SÉVÉRITÉ DE LA MALADIE ET IMPACT SUR LA QUALITÉ DE VIE

Il est important de ne pas se contenter de critères subjectifs pour évaluer le degré de gravité d'un psoriasis. Pour cela, différents outils vont aider le médecin : la surface cutanée atteinte et le score PASI définis par le dermatologue, et le score DLQI par le patient lui-même en fonction du retentissement de sa maladie au quotidien. Un résultat supérieur ou égal à 10 dans ces tests classera le psoriasis dans les formes modérées à sévères [13, 51].

VIII-1. NOTION DE SURFACE CUTANÉE ATTEINTE

On considère que la surface d'une main (paume et doigts) correspond à 1% de la surface corporelle totale. Le dermatologue va ainsi estimer l'étendue des lésions à l'aide d'un pourcentage.

Le psoriasis sera considéré comme sévère si plus de 10% de la surface corporelle est atteinte. 10% des patients psoriasiques souffriraient d'un psoriasis sévère [2, 13, 18].

VIII-2. SCORE PASI

Le score PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) est un score utilisé par les dermatologues pour évaluer la sévérité du psoriasis.

Le corps est divisé en quatre régions anatomiques : tête, membres supérieurs, tronc et membres inférieurs. Pour chaque zone, le dermatologue détermine la sévérité des lésions selon trois éléments (érythème, infiltration (épaississement de la peau) et desquamation, avec une cotation allant de 0 (absent) à 4 (très sévère)) et la surface atteinte dans la zone considérée côtée de 0 (0%) à 6 (90 à 100%).

Une formule mathématique permet ensuite de calculer un score. Celui-ci varie de 0 (aucune atteinte) à 72 (sévérité maximale) [2, 13, 51, 52, 53].

Une réponse PASI 75 signifie une diminution d'au moins 75% du score PASI initial. Une réponse PASI 100 correspond à une rémission complète [53].

Le score PASI est donc un outil qui a pour but de suivre l'évolution de la maladie et d'apprécier objectivement l'efficacité d'un traitement.

Il peut être téléchargé sur le site internet de l'Association des Dermatologistes de l'Ouest (ADO), en allant dans la rubrique « Dossiers patients », puis « Psoriasis » (Annexe 1) [54].

VIII-3. IMPACT SUR LA QUALITÉ DE VIE

VIII-3.1. Généralités

La surface atteinte et le score PASI ne suffisent pas à évaluer la sévérité du psoriasis. En effet, le PASI ne tient pas compte de paramètres comme le prurit et la douleur. De plus, selon la localisation, le psoriasis peut avoir un retentissement important au quotidien : par exemple, à cause du caractère affichant du psoriasis du visage, ou du handicap fonctionnel engendré par un psoriasis palmo-plantaire ou encore par un rhumatisme psoriasique. L'impact sur la qualité de vie est donc un facteur essentiel à ne pas négliger [18].

L'altération de la qualité de vie est corrélée à la sévérité de la maladie, mais peut varier en fonction de nombreux paramètres : âge, sexe, troubles psychologiques associés, niveau socio-culturel, traits de la personnalité... Il s'agit d'une notion entièrement subjective. Deux patients avec le même score de gravité ne vivront pas la maladie de la même manière [50, 55]. Le psoriasis, comme la plupart des maladies cutanées, peut altérer l'image de soi et entraîner une stigmatisation sociale des patients. Le retentissement psychologique est important, surtout

chez les sujets jeunes et les femmes. Il peut conduire à une mauvaise observance des traitements [8, 26, 48, 52, 55].

Plusieurs études ont montré un risque significativement plus élevé de dépression, d'idées suicidaires, et d'anxiété chez les patients psoriasiques que dans la population générale [8, 32, 43, 48, 52, 56]. Le risque de comportements addictifs (consommation d'alcool ou de tabac) est également augmenté. Concernant la vie professionnelle, on observe une diminution de la productivité au travail, associée à un fort absentéisme, et donc un risque accru de perte d'emploi [26, 48, 52, 56].

VIII-3.2. Le DLQI

L'échelle la plus utilisée pour estimer l'impact du psoriasis sur la qualité de vie du patient est le DLQI (*Dermatology Life Quality Index*). C'est un questionnaire destiné au patient qui comprend 10 items portant sur la semaine qui précède le test. Les questions abordent divers sujets comme les symptômes, les activités quotidiennes, le choix des vêtements, les loisirs, la vie professionnelle, les relations sociales, la vie de couple, et les désagréments du traitement. Chaque item est coté de 0 (pas d'impact) à 3 (impact maximal). Le score DLQI s'échelonne donc de 0 à 30 [2, 13, 51, 52].

Comme pour le PASI, il est téléchargeable sur le site internet de l'ADO (Annexe 2) [54].

Un nouveau questionnaire, le questionnaire REFLETS (*REFlective evaluation of psoriasis Efficacy of Treatment and Severity*), est testé dans une étude épidémiologique cette année. Il est destiné à la fois aux médecins et aux patients, et permet d'évaluer la sévérité du psoriasis et la réponse au traitement. Le but de l'étude est de comparer les différences d'appréciation de la gravité du psoriasis entre le médecin et le patient, mais également de valider que le questionnaire prenne bien en compte les aspects psychologiques de la maladie [48].

VIII-3.3. Choix du traitement

Le but des différents traitements est d'améliorer la qualité de vie des malades. La stratégie thérapeutique doit donc être adaptée à chaque patient, selon la sévérité du psoriasis, la localisation des lésions, l'état de santé général du patient, son mode de vie et surtout ses attentes en fonction du retentissement de la maladie sur sa qualité de vie [26, 29, 38].

Les traitements actuels ne permettent pas une guérison définitive du psoriasis. Ils s'opposent à la prolifération des kératinocytes et diminuent l'inflammation, mécanismes responsables de la formation des lésions psoriasiques : ils contrôlent ainsi les poussées et atténuent les symptômes [5, 38].

Un arbre décisionnel issu du Vidal Recos 2009 (Figure 15) concernant la prise en charge du psoriasis en plaques (PP) permet de définir la stratégie thérapeutique à privilégier.

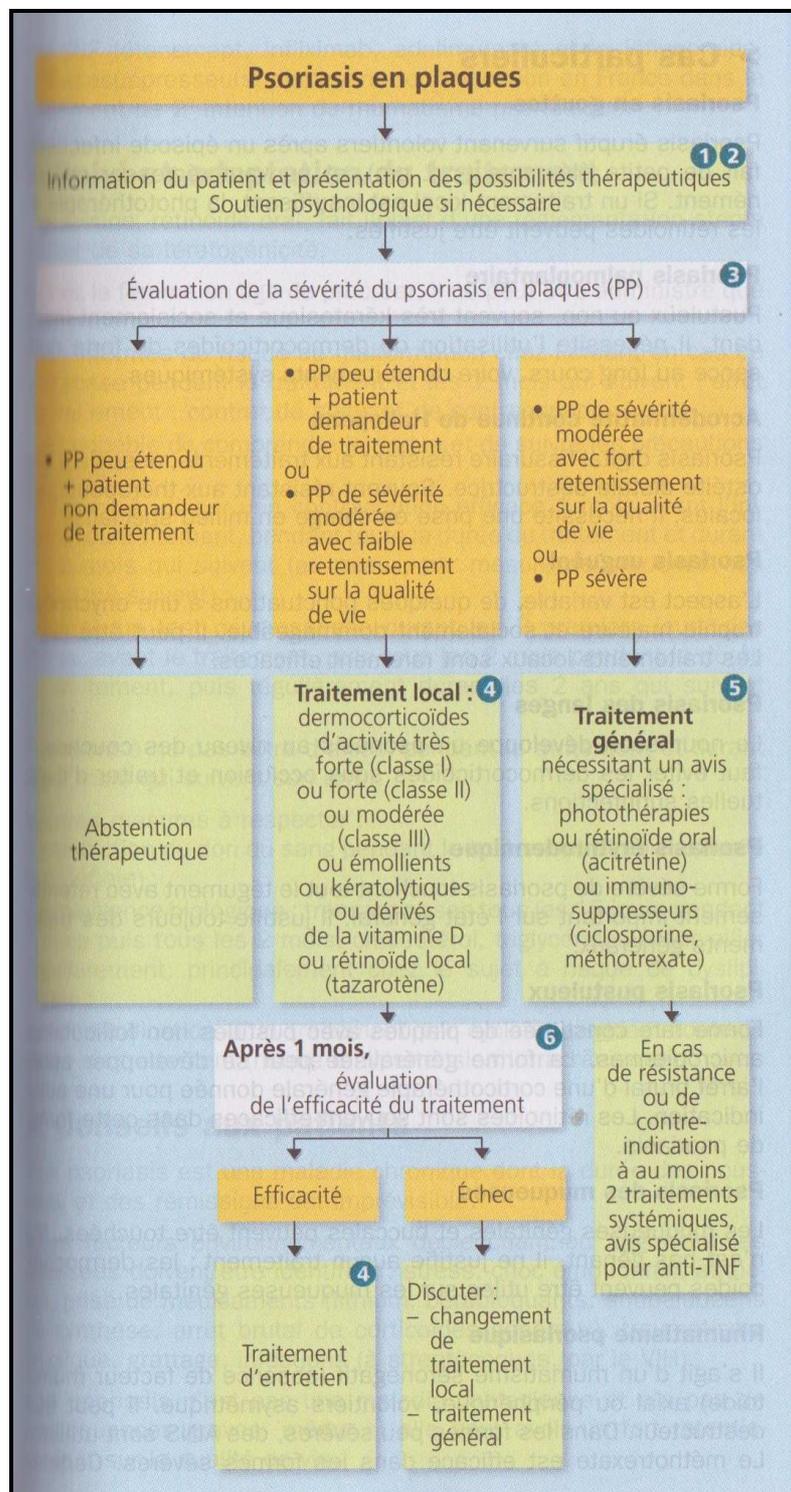


Figure 15 : Prise en charge du psoriasis en plaques [57]

VIII-3.4. Conclusion

Une relation médecin/patient de qualité est essentielle pour effectuer un choix thérapeutique adapté aux besoins du malade, et ce dans le but de favoriser l'observance. Le psoriasis nécessite une prise en charge multiprofessionnelle par des dermatologues, des rhumatologues, des psychologues, des infirmiers, des pharmaciens. Les associations de patients, comme l'Association Pour la Lutte Contre le Psoriasis (APLCP), occupent également une place primordiale par leurs actions d'éducation thérapeutique auprès des malades et par les informations et le soutien psychologique qu'elles peuvent apporter aux patients [26, 48].

2^{ème} PARTIE :
LES TRAITEMENTS

I- LES TRAITEMENTS LOCAUX

Les traitements locaux constituent le traitement de première intention dans la majorité des cas, pour les formes peu étendues de psoriasis. Cela représente environ 80% des patients [38, 58]. Ils sont utilisés en traitement d'attaque ou d'entretien, seuls ou associés entre eux. En association avec des traitements systémiques, ils permettent d'en diminuer la posologie ou de traiter les lésions résiduelles [6, 58].

Ils se présentent sous différentes formes galéniques selon la localisation des plaques à traiter (crèmes, pommades, lotions, gels) [59].

Cependant, les traitements locaux sont souvent perçus comme trop contraignants par les patients conduisant à des problèmes d'inobservance [56, 58].

I-1. LES ÉMOLLIENTS

Les cosmétiques émoullients font partie intégrante du traitement du psoriasis. Appliqués quotidiennement, ils peuvent réduire de moitié le renouvellement de l'épiderme qui favorise la sécheresse cutanée. Ils soulagent également les démangeaisons et tiraillements, apportant un confort cutané aux patients. De plus, certains traitements du psoriasis (kératolytiques, rétinoïdes) assèchent la peau : une bonne hydratation est donc nécessaire [5, 6, 58, 59].

Les émoullients protègent aussi des agressions extérieures et augmentent la durée des périodes de rémission. L'application régulière d'émoullients permettrait de diminuer le nombre de rechutes à l'arrêt des dermocorticoïdes [5, 47, 59].

Les hydratants peuvent être appliqués sous occlusion pour un bénéfice optimal [58].

I-2. LES KÉRATOLYTIQUES

Les kératolytiques sont représentés par l'acide salicylique, le plus utilisé, et l'urée. Ils agissent au niveau des liaisons entre les kératinocytes, facilitant ainsi l'élimination des squames.

L'acide salicylique est utilisé à des concentrations de 5 à 20% dans des excipients gras, soit sous forme de préparations magistrales, soit de spécialités dans lesquelles il est souvent associé aux dermocorticoïdes (dans la spécialité DIPROSALIC[®] par exemple, en pommade ou lotion). En diminuant l'épaisseur de la couche cornée au niveau de la plaque de psoriasis, l'acide salicylique va favoriser la pénétration des corticoïdes. A l'inverse, il ne doit pas être utilisé avec les dérivés de la vitamine D. En effet, l'acide salicylique contribue à la dénaturation du calcipotriol, en abaissant le pH cutané [1, 18, 38, 57, 58].

Les kératolytiques ne doivent pas être appliqués sur de larges surfaces, ni chez l'enfant et la femme enceinte [58].

I-3. LES DERMOCORTICOÏDES

Ce sont les traitements topiques les plus fréquemment utilisés dans le psoriasis.

Leurs actions sont multiples : anti-inflammatoire, antiproliférative (diminution de la prolifération des kératinocytes), immunosuppressive et vasoconstrictive. L'action anti-inflammatoire est obtenue grâce à une diminution de production des cytokines proinflammatoires, et de ce fait, une diminution de l'activation des lymphocytes T. Les dermocorticoïdes calment également le prurit. Ils ne doivent pas être appliqués sur une lésion infectée à cause de leur effet immunosuppresseur [7, 14, 58, 60].

On distingue quatre classes de corticoïdes locaux selon leur niveau d'activité. Le choix d'une classe se fait en fonction de l'âge du patient, de l'étendue des lésions et de leur localisation (Tableau 2) [5, 18, 57, 61]. Il existe différentes formes galéniques selon l'aspect plus ou moins sec et la localisation des lésions de psoriasis (plis, cuir chevelu, visage, ...) [5, 57, 58].

Les dermocorticoïdes ont un effet rapide. Ils sont prescrits pour une période limitée, en traitement d'attaque le plus souvent, et peuvent être poursuivis en entretien pour maintenir le blanchiment obtenu. Leur pénétration est augmentée sous occlusion. Une étude a montré que trois applications de bétaméthasone par semaine permettent de maintenir une réponse chez 60% des patients (contre 20% avec le placebo) et ce sans effet indésirable jusqu'à six mois d'utilisation [5, 18, 58, 62].

Les corticoïdes locaux doivent être arrêtés de façon progressive sur plusieurs semaines pour éviter un effet rebond avec aggravation des lésions. Leur utilisation prolongée est déconseillée. Elle peut conduire à une perte d'efficacité du traitement (corticorésistance) et entretenir la maladie. De plus, des effets indésirables locaux, voire systémiques peuvent apparaître. Parmi les effets indésirables locaux, on peut citer l'atrophie cutanée rendant la peau plus fine et fragile, des télangiectasies et, au niveau du visage, acné, rosacée, hypertrichose. Il est donc recommandé de ne pas utiliser les corticoïdes d'activité forte deux fois par jour pendant plus de deux semaines (50g maximum par semaine). Il s'avère particulièrement important de respecter la posologie prescrite par le médecin pour éviter corticorésistance et effets indésirables [5, 6, 14, 18, 58, 59, 60, 62].

Les dermocorticoïdes peuvent être utilisés seuls, en association à d'autres traitements topiques (kératolytiques, dérivés de la vitamine D) ou à des traitements systémiques [5, 18, 58].

Classe (niveau d'activité)	Lésions	Molécules et concentrations	Spécialités (forme galénique)
Classe I (activité très forte)	plaques épaisses, limitées aux coudes, genoux et région palmo- plantaire	bétaméthasone dipropionate 0,05% avec propylène glycol	DIPROLENE® (crème, pommade)
		clobétasol propionate 0,05%	DERMOVAL® (crème, gel), CLOBEX® (shampooing)
Classe II (activité forte)	plaques peu étendues	bétaméthasone dipropionate 0,05%	DIPROSONE® (crème, pommade, lotion)
		bétaméthasone valérate 0,1%	BETNEVAL® (crème, pommade, lotion)
		désonide 0,1%	LOCATOP® (crème)
		diflucortolone valérianate 0,1%	NERISONE® (crème, pommade), NERISONE GRAS® (pommade)
		difluprednate 0,05%	EPITOPIC® (crème, gel)
		fluocinolone acétonide 0,025%	SYNALAR® 0,025% (crème), SYNALAR GRAS® 0,025% (pommade)
		fluticasone 0,05%	FLIXOVATE® (crème, pommade)
		hydrocortisone acéponate 0,127%	EFFICORT® (crème hydrophile ou lipophile)
		hydrocortisone butyrate 0,1%	LOCOÏD® (crème, crème épaisse, pommade, lotion, émulsion)
Classe III (activité modérée)	plis et zones pileuses	bétaméthasone valérate 0,05%	CELESTODERM Relais® (crème)
		désonide 0,1%	LOCAPRED® 0,1% (crème)
		désonide 0,05%	TRIDESONIT® 0,05% (crème)
		difluprednate 0,02%	EPITOPIC® 0,02% (crème)
		fluocortolone 0,025%	ULTRALAN® (pommade)
Classe IV (activité faible)	rarement utilisés dans le psoriasis	hydrocortisone acétate 0,5%	HYDRACORT® (crème)

Tableau 2 : Classification des dermocorticoïdes selon leur niveau d'activité [5, 18, 57, 61]

I-4. LES DÉRIVÉS DE LA VITAMINE D₃

Trois molécules dérivées de la vitamine D (ou calcipotriènes) sont utilisées dans le traitement du psoriasis : le calcipotriol (DAIVONEX[®]) en majorité, le calcitriol (SILKIS[®]) et le tacalcitol (APSOR[®]).

Ils inhibent la prolifération des kératinocytes et modulent leur différenciation. Ils diminuent également l'infiltrat lymphocytaire en agissant sur l'expression de la molécule d'adhérence ICAM-1, ce qui freine le chimiotactisme des LT [7, 18, 58, 59, 60].

Les dérivés de la vitamine D ont une efficacité comparable à celle des dermocorticoïdes, mais n'entraînent pas d'effet rebond à l'arrêt du traitement, ni d'atrophie cutanée, ni d'accoutumance de la peau. Ils présentent cependant un délai d'action plus long : on observe un début d'amélioration deux semaines après le début des applications, et une efficacité maximale après huit semaines de traitement [2, 7, 60].

Ils provoquent souvent une irritation cutanée en début de traitement, et en particulier au niveau du visage et des plis. Cette irritation est caractérisée par une sensation de brûlure, un érythème et un prurit. A fortes doses, on note un passage systémique et une modification du métabolisme phosphocalcique, avec risque d'hypercalcémie (surtout en cas d'insuffisance rénale). C'est pourquoi, on ne doit pas appliquer plus de 100g de calcipotriol par semaine, et sur une surface ne dépassant pas 40% de la surface corporelle [7, 14, 58, 59, 62].

La posologie habituelle des dérivés de la vitamine D est de une à deux applications par jour. Ils peuvent être associés aux corticoïdes locaux et aux traitements systémiques.

L'association calcipotriol/bétaméthasone (DAIVOBET[®]) est souvent utilisée en début de traitement, du fait du délai d'action des dérivés de la vitamine D, puis le calcipotriol est poursuivi seul en entretien. Des études ont montré une efficacité supérieure de cette association en traitement d'attaque par rapport aux deux produits pris séparément, l'un le matin et l'autre le soir. Cela permet de diminuer les posologies donc les effets indésirables des deux produits. L'association calcipotriol/bétaméthasone en gel (XAMIOL[®]) utilisée pour le psoriasis du cuir chevelu, est parfaitement tolérée à long terme par les patients et est efficace rapidement, et ce, pendant toute la durée du traitement [6, 14, 58, 62, 63].

I-5. LES RÉTINOÏDES TOPIQUES

Les rétinoïdes sont des dérivés de la vitamine A. Ils modulent la prolifération des kératinocytes, normalisent leur différenciation et diminuent l'inflammation.

Leur unique représentant est le tazarotène (ZORAC[®]) disponible en gel à deux concentrations différentes (0,05% et 0,1%). Il est utilisé seul en monothérapie ou en association avec les dermocorticoïdes, ou la photothérapie.

Le tazarotène est appliqué une fois par jour, en faible quantité et uniquement sur les lésions de psoriasis, du fait de son fort pouvoir irritant. En effet, il provoque une irritation cutanée (sensation de brûlure, érythème, prurit) chez 20 à 30% des patients, surtout en début de traitement. Il assèche également la peau et est photosensibilisant. Il est contre-indiqué chez les femmes enceintes et allaitantes car il est tératogène [6, 14, 18, 58, 59, 60, 62].

L'association tazarotène/dermocorticoïdes est intéressante pour diminuer les effets indésirables des deux produits : les corticoïdes locaux diminuent l'irritation cutanée provoquée par le tazarotène car ils sont fortement anti-inflammatoires et le tazarotène, par son effet antiatrophogénique, empêche l'atrophie cutanée engendrée par les corticoïdes [6, 18, 59, 62].

I-6. LE TACROLIMUS

Le tacrolimus est un inhibiteur de la calcineurine, enzyme qui augmente la production de cytokines proinflammatoires par les lymphocytes T. Il contribue donc à diminuer le processus inflammatoire.

En France, le tacrolimus a une autorisation de mise sur le marché uniquement pour le traitement de la dermatite atopique. Cependant, il est parfois prescrit hors AMM pour les psoriasis du visage et des plis. Il est utilisé sous forme de pommade (PROTOPIC®) à une concentration de 0,03% ou 0,1% [58, 60].

C'est un médicament d'exception dont la prescription est réservée à certains médecins spécialisés en dermatologie et en pédiatrie [64].

En début de traitement, des effets indésirables au niveau du site d'application peuvent gêner les patients : sensation de brûlure, érythème, prurit. De plus, le tacrolimus est photosensibilisant [58, 60, 65].

I-7. LES GOUDRONS ET L'ANTHRALINE

Quasiment abandonnés en France du fait de leurs nombreux effets indésirables et de leur faible efficacité en monothérapie comparée aux autres traitements locaux, ils entrent dans la composition de préparations magistrales. Ils ont une activité antiproliférative et kératolytique. Ils sont également antiprurigineux.

Les goudrons sont composés de plusieurs milliers de molécules. Dans certains shampooings ou préparations, on peut trouver des goudrons végétaux (huile de cade) et ceux provenant de roches bitumeuses (ichtyol). Les goudrons minéraux (goudrons de houille ou coaltar) sont interdits pour un usage cosmétique en France.

L'anthraline (ou dioxyanthranol) est utilisée dans les pays anglo-saxons selon deux techniques. *Short contact therapy* consiste à appliquer de fortes concentrations pendant une durée courte (30 minutes en moyenne) en augmentant progressivement la concentration ou le temps de pause. Cette technique est utilisée pour les psoriasis localisés, alors qu'on préférera appliquer de faibles concentrations sur tout le corps avec un temps de contact plus long pour les psoriasis étendus.

Goudrons et anthraline sont très irritants. Leur application est contre-indiquée sur le visage, au niveau des plis et de la région génitale. Ils sont également salissants et colorent peau, cheveux et vêtements. De plus, les goudrons sont malodorants, photosensibilisants, théoriquement carcinogènes, et peuvent provoquer des folliculites.

Ils sont aujourd'hui souvent réservés à l'usage hospitalier et peuvent être associés à d'autres traitements notamment la photothérapie UVB [2, 6, 7, 14, 60, 62].

II- LES PHOTOTHÉRAPIES

L'effet bénéfique de l'exposition solaire sur le psoriasis est connu depuis longtemps. Les photothérapies artificielles ont donc été développées pour traiter cette maladie. Elles sont indiquées en première intention pour les psoriasis sévères et étendus (touchant plus de 40% de la surface corporelle) qui sont souvent résistants aux traitements topiques, ainsi que pour certains psoriasis palmo-plantaires [4, 7, 60, 66].

Les photothérapies ont des effets anti-inflammatoires, immunosuppresseurs et antiprolifératifs. Cela s'explique par la création de lésions provoquées à l'ADN, l'apoptose des kératinocytes, la diminution des cellules de Langerhans et de l'activité des lymphocytes T et la diminution indirecte des cytokines et molécules d'adhérence [4, 6, 60, 66].

Les irradiations sont réalisées sous contrôle médical, à raison de trois séances par semaine en moyenne, dans des cabines équipées de dosimètres afin de comptabiliser les doses administrées (exprimées en joules par centimètre carré). La quantité d'UV délivrée est calculée en fonction du phototype du patient. Avant de débiter une photothérapie, il faut s'assurer de la disponibilité du patient, notamment de la distance entre le cabinet de dermatologie ou l'hôpital et le lieu de résidence ou de travail du patient, qui aura un rôle important dans l'observance du traitement [4, 6, 7, 18, 66].

On distingue principalement deux types de photothérapies : la photothérapie UVB et la PUVA-thérapie.

II-1. LA PHOTOTHÉRAPIE UVB

La photothérapie UVB à large spectre (290-320nm) est de moins en moins utilisée au profit de la photothérapie UVB à spectre étroit (ou TL01 qui tire son nom des tubes Philips TL01 utilisés). Cette dernière cible une bande autour de 311-313 nm pour une efficacité optimale. La photothérapie UVB TL01 est préférée dans le cadre des psoriasis étendus modérés en petites plaques superficielles comme le psoriasis en gouttes. Elle est également utilisée en première intention chez les enfants et les adolescents, les femmes enceintes et allaitantes, et en cas d'insuffisance rénale ou hépatique [4, 6, 7, 18, 62, 66].

II-2. LA PHOTOTHÉRAPIE UVA

La PUVA-thérapie consiste en l'ingestion de molécules photosensibles, les psoralènes, suivie d'une exposition aux UVA (320-400nm). Le 5-méthoxypsoralène (PSORADERM[®]) n'étant plus commercialisé depuis 2006, un seul psoralène est disponible sur le marché : le 8-méthoxypsoralène (MÉLADININE[®]). Il est ingéré avec des aliments deux heures avant la séance d'irradiation, ou peut être appliqué localement dans le cas des psoriasis palmo-plantaires. Cette molécule va être photo-activée par les UVA. La PUVA-thérapie est indiquée pour les psoriasis étendus sévères, se présentant en grandes plaques épaisses, chez les adultes de phototype élevé et pour les psoriasis résistants aux UVB TL01. Elle est contre-indiquée chez les femmes enceintes, les insuffisants rénaux et hépatiques, et en cas de cataracte [4, 6, 7, 18, 62, 67].

II-3. EFFETS INDÉSIRABLES DES PHOTOTHÉRAPIES

Les effets indésirables des photothérapies sont importants et nécessitent des précautions particulières. Ils peuvent être immédiats ou retardés.

II-3.1. Les effets immédiats

Il s'agit de :

- sécheresse cutanée, prurit ;
- accidents phototoxiques (érythèmes), la prise de médicaments photosensibilisants pouvant favoriser ces accidents est donc contre-indiquée ;
- intolérance digestive, nausées dues aux psoralènes (fréquentes avec le 8-méthoxypsoralène, rares avec le 5-MOP) ;
- atteinte oculaire : conjonctivites et kérato-conjonctivites photo-induites. Une protection oculaire est nécessaire pendant les séances en prévention [7, 58, 62, 66].

II-3.2. Les effets retardés

La photothérapie peut accélérer le vieillissement cutané. Il y a également un risque de cataracte : des lunettes de protection (coques opaques) doivent être portées pendant les séances d'irradiation. Dans le cas de la PUVA-thérapie, elles doivent être mises dès la prise des comprimés de psoralènes, et jusqu'à 8h après la séance, soit jusqu'à la tombée de la nuit. Un bilan ophtalmique préalable est systématique pour la PUVA ; il est nécessaire seulement en cas d'affection oculaire connue pour la photothérapie TL01. On note enfin un risque augmenté de cancer cutané (carcinomes, mélanome). Si ce risque ne fait aucun doute avec la PUVA-thérapie, il reste mal défini avec la photothérapie UVB à spectre étroit. Plusieurs études ont montré que cette photothérapie était sans danger [68]. Toutefois par prudence, un nombre maximal de séances d'irradiation a été fixé à 200 (UVB et PUVA compris). Les doses cumulées reçues par le patient sont également comptabilisées et surveillées : elles ne doivent pas dépasser 1000 à 2000 J/cm², selon le phototype. De plus, les organes génitaux externes de l'homme, particulièrement à risque, doivent être protégés par des sous-vêtements opaques pendant les séances. Une surveillance dermatologique régulière est nécessaire avec dépistage des lésions précancéreuses (kératoses actiniques), dépistage des cancers cutanés et surveillance des naevi. Les antécédents de carcinomes ou de mélanomes contre-indiquent la photothérapie [6, 7, 58, 60, 62, 66].

Les effets indésirables peuvent être diminués en associant la photothérapie à des traitements topiques ou systémiques. L'association la plus fréquente est celle avec les rétinoïdes topiques ou oraux (Re-PUVA et Re-TL01). Leur action synergique permet d'obtenir une amélioration plus rapide, de diminuer le nombre de séances de photothérapie et les effets indésirables de chacun des traitements [18, 60, 62, 66].

Une étude a montré que le fait de prolonger la photothérapie UVB TL01 pendant la période de rémission permettrait de retarder la rechute [69]. Cependant, l'utilisation des photothérapies en traitement d'entretien n'est pas recommandée du fait du risque à long terme [7, 66].

PUVA-thérapie et photothérapie UVB à spectre étroit auraient une efficacité comparable à trois séances par semaine. Les lésions de 60 à 90% des patients sont blanchies en 20 à 40 séances d'UVB. La photothérapie UVB TL01 paraît moins dangereuse que la PUVA-thérapie [60, 66].

III- LES TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES

Selon une étude du groupe psoriasis de la Société Française de Dermatologie, 30% des patients psoriasiques nécessiteraient un traitement systémique. De plus, 9% des patients auraient recours aux biothérapies pour être soulagés [70].

III-1. LES RÉTINOÏDES *PER OS*

L'acitrétine (SORIATANE®) est le seul rétinoïde utilisé par voie orale dans le psoriasis. Comme les rétinoïdes topiques, il régule la différenciation des kératinocytes, freine leur prolifération, et a un effet anti-inflammatoire. Il est indiqué dans les formes sévères de psoriasis, surtout dans le cadre des psoriasis érythrodermiques et pustuleux (généralisé ou palmo-plantaire) [4, 7, 14, 60, 62].

La posologie initiale est généralement de 25 à 30 mg/j en une seule prise. La dose sera ensuite augmentée par paliers hebdomadaires de 10 mg et adaptée selon la réponse clinique et les effets indésirables, sans dépasser 1mg/kg/j [18, 65].

L'acitrétine est très efficace à faible dose en association avec la photothérapie, ce qui permet de diminuer les effets indésirables. Elle peut également être associée aux traitements topiques et aux autres traitements systémiques [6, 14, 62].

Les effets indésirables de l'acitrétine sont nombreux :

- troubles cutanéomuqueux (sécheresse cutanée, oculaire et nasale (épistaxis), chéilite, alopecie, fragilité des ongles) ;
- troubles du métabolisme lipidique (hypercholestérolémie, hypertriglycémie) ;
- toxicité hépatique (augmentation des transaminases) ;
- tératogénicité (L'acitrétine est contre-indiqué chez la femme enceinte. Pour les femmes en âge de procréer, une contraception efficace doit être mise en place un mois avant de débiter le traitement et être poursuivie jusqu'à deux ans après l'arrêt du traitement car le médicament persiste dans les tissus. Un contrat de soin est établi.) ;
- troubles ostéo-articulaires (ostéoporose, calcification des insertions tendineuses, myalgies) surtout chez les sujets jeunes ;
- photosensibilité ;
- dépression, idées suicidaires [1, 7, 14, 18, 60, 62, 65].

Une surveillance particulière est donc nécessaire pendant le traitement : surveillance biologique avec dosage des transaminases, du cholestérol, des triglycérides (surtout en présence de facteurs de risque comme l'obésité, le diabète, l'abus d'alcool), tests de grossesse mensuels (dosage des β -HCG plasmatiques), et surveillance osseuse [6, 18, 58].

III-2. LES IMMUNOSUPPRESSEURS

III-2.1 Le méthotrexate

Le méthotrexate est un antimétabolite, analogue structural de l'acide folique, qui inhibe de façon compétitive la dihydrofolate-réductase et bloque ainsi la synthèse de l'ADN. Il inhibe la prolifération des kératinocytes et a une action anti-inflammatoire (par diminution de l'activation des lymphocytes T et de la sécrétion des cytokines) et immunosuppressive [7, 18, 60, 62].

Il a l'AMM dans le traitement du psoriasis en grandes plaques, étendu et résistant aux thérapeutiques classiques (PUVA-thérapie, rétinoïdes), de l'érythrodermie psoriasique, du psoriasis pustuleux généralisé, ainsi que du rhumatisme psoriasique [7, 65, 71]. Il permettrait une bonne amélioration (réponse PASI 75) chez 60% des patients à 16 semaines [62, 71].

La dose initiale de méthotrexate est de 2,5 à 5 mg par semaine, augmentée par paliers jusqu'à la dose clinique efficace sans dépasser 25 mg/semaine. Lors de l'arrêt du traitement, les doses sont également diminuées progressivement. La posologie habituelle est de 7,5 à 25 mg/semaine en prise orale unique, éventuellement fractionnée en deux ou trois prises à 12h d'intervalle. Le méthotrexate peut aussi être administré par voie injectable pour améliorer la tolérance digestive [6, 7, 54, 65, 71].

Le méthotrexate présente de nombreuses interactions médicamenteuses comme par exemple avec le triméthoprim (présent dans la spécialité BACTRIM[®]), les salicylés, les AINS, ... [18, 54, 65].

Ses effets indésirables les plus fréquents sont à type de :

- troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales, anorexie, stomatites avec ou non ulcérations buccales) ;
- céphalées, fatigue, alopecie ;
- hépatotoxicité (fibrose ou cirrhose), les facteurs de risque étant la consommation abusive d'alcool, l'obésité et le diabète ;
- pneumonies ;
- troubles hématologiques réversibles (thrombopénie, leucopénie, anémie, voire pancytopenie) ;

- risque infectieux (du fait de l'immunosuppression induite) ;
- tératogénicité : le méthotrexate est contre-indiqué en cas de grossesse. Une contraception efficace doit être mise en place ou maintenue chez les femmes en âge de procréer, pendant tout le traitement et ce jusqu'à trois mois après l'arrêt. Les hommes traités doivent également éviter toute conception pendant le traitement jusqu'à cinq mois suivant l'arrêt.

Pour prévenir ces effets indésirables surtout digestifs, une supplémentation en acide folique est nécessaire pendant le traitement. Ce dernier est administré selon deux protocoles au choix : soit 5 mg en une prise par semaine 24 à 48h après la prise du méthotrexate, soit 1 mg par jour tous les jours sauf celui de la prise du méthotrexate [6, 7, 14, 18, 54, 60, 62, 65, 71].

De plus, un bilan pré-thérapeutique est réalisé afin de s'assurer de l'absence de contre-indication au traitement. Une surveillance clinique et biologique est également indispensable pendant tout le traitement. La surveillance biologique comprend la surveillance hématologique (numération formule sanguine et plaquettes), hépatique (transaminases, albumine, bilirubine) et rénale (urée, créatinine), associée au dosage des β HCG plasmatiques, pour vérifier l'absence de grossesse. Une radiographie pulmonaire peut aussi être effectuée [6, 7, 18, 54, 58, 65, 71].

III-2.2. La ciclosporine

La ciclosporine est un immunosuppresseur. Elle normalise la prolifération des kératinocytes et diminue la réponse inflammatoire en inhibant l'activation des lymphocytes T et en diminuant la production de cytokines, notamment l'IL-2 [4, 7, 18].

Elle est indiquée pour le traitement des formes étendues et sévères de psoriasis, en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indication des traitements classiques (photothérapies, rétinoïdes, méthotrexate) [7, 65, 71].

La dose initiale recommandée de ciclosporine est de 2,5 mg/kg/j en deux prises. Elle peut être augmentée, pour atteindre la dose minimale efficace, par paliers de 0,5 mg/kg/j toutes les deux à quatre semaines, jusqu'à une dose maximale de 5 mg/kg/j. L'arrêt est également progressif [7, 18, 62, 65, 71]. Il est préférable d'administrer la ciclosporine par cures courtes intermittentes de 12 semaines environ, car elles sont bien tolérées et efficaces. L'utilisation en continu à long terme peut être nécessaire en cas de psoriasis résistant, mais ne doit pas dépasser un ou deux ans pour éviter les effets indésirables sévères [7, 14, 18, 72].

Ces effets indésirables sont l'hypertension artérielle, la néphrotoxicité (diminution de la filtration glomérulaire), le risque infectieux (lié à l'immunosuppression), le risque augmenté de carcinomes cutanés, surtout pour les patients qui ont été traités antérieurement par PUVA-thérapie (les photothérapies sont donc contre-indiquées avec la ciclosporine), l'hyperlipidémie et les céphalées, tremblements, fatigue, troubles digestifs, hypertrophie gingivale [7, 14, 18, 62, 72].

Le bilan pré-thérapeutique comprend un examen clinique, la vérification de l'absence d'hypertension artérielle, un bilan hématologique (NFS/plaquettes), un bilan lipidique, un bilan rénal, un bilan gynécologique (frottis cervical pour vérifier l'absence de lésion évolutive à *Papillomavirus*) et un bilan dentaire. La surveillance pendant le traitement est essentiellement basée sur la prise régulière de la tension artérielle, ainsi que sur la surveillance de la fonction rénale par dosage de la créatinine [4, 6, 18, 54, 58, 71].

La ciclosporine peut être associée aux traitements locaux [14, 65]. Elle présente de nombreuses interactions médicamenteuses avec les médicaments néphrotoxiques (aminosides, produits de contraste iodés, ...), les inducteurs enzymatiques (millepertuis, antiépileptiques, ...) et les inhibiteurs enzymatiques (macrolides, amiodarone, imidazolés, ...) par exemple [18, 54, 65].

III-3. LES BIOTHÉRAPIES

La place des biothérapies dans la prise en charge du psoriasis est de plus en plus importante. Les biothérapies sont indiquées pour le traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, en cas d'intolérance, de contre-indication ou d'inefficacité d'au moins deux traitements systémiques classiques (photothérapies, méthotrexate, ciclosporine). Elles sont également utilisées dans le traitement du rhumatisme psoriasique [5, 71, 73].

III-3.1 L'éfalizumab (RAPTIVA®)

L'éfalizumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-LFA1 qui va inhiber l'activation des lymphocytes T, leur fixation aux molécules d'adhérence ICAM-1 et donc leur migration. Il a obtenu l'AMM en Europe en septembre 2004 et a été commercialisé pour la première fois en France en juillet 2005.

Le 19 février 2009, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) recommandait la suspension de sa commercialisation en Europe en raison de la survenue de quatre cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) depuis novembre 2008. La LEMP est une affection grave du système nerveux central, évolutive, pouvant être létale. Trois cas ont été rapportés aux Etats-Unis et un en Allemagne, tous chez des patients traités par

RAPTIVA[®] depuis plus de trois ans. Aucun cas n'a été observé en France. On estime qu'environ 1500 patients ont été traités par RAPTIVA[®] en France, et 46000 dans le monde, portant l'incidence de LEMP à 1/1000 pour les patients traités depuis au moins trois ans. Le rapport bénéfices/risques étant devenu défavorable, l'Afssaps a suspendu l'AMM et a recommandé aux médecins de ne plus instaurer de traitement, ainsi que de surveiller l'état neurologique de leurs patients. Le risque de survenue de LEMP diminue à l'arrêt du traitement car l'éfalizumab est éliminé de l'organisme en un à deux mois. Du fait de mécanismes d'action différents, les autres biothérapies ne présentent pas ce risque [50, 67, 74].

III-3.2 Les inhibiteurs du TNF α

III-3.2.1. Rappels sur le TNF α

Le TNF α (*tumor necrosis factor alpha*) est une cytokine qui joue un rôle central dans les processus inflammatoires. Ce médiateur de l'immunité innée est synthétisé sous la forme d'un précurseur par de nombreuses cellules du système immunitaire. Sa sécrétion est stimulée par des cytokines, mais également par des extraits de membrane de bactéries, des virus, des champignons, des cellules tumorales. Au cours de certaines pathologies inflammatoires chroniques (maladie de Crohn, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, psoriasis), on observe un déséquilibre entre la production de TNF α qui est anormalement élevée et celle des molécules anti-inflammatoires, insuffisante [38, 75, 76].

Le TNF α se lie à deux types de récepteurs : le type I ou p55 et le type II ou p75. Ces récepteurs existent sous forme membranaire et soluble. Les formes solubles présentes dans la circulation sanguine vont capter le TNF α et l'empêcher de stimuler les récepteurs membranaires, le rendant donc inactif. Elles agissent comme des inhibiteurs naturels. Les récepteurs membranaires sont, quant à eux, exprimés à la surface des cellules. Au niveau cutané, on retrouve surtout le type I à la surface des kératinocytes et des cellules dendritiques des parties superficielles du derme, alors que le type II est présent uniquement sur les cellules dendritiques dermiques [37, 75, 76, 77].

La fixation du TNF α sur son récepteur membranaire va provoquer l'internalisation du complexe TNF α /récepteur. L'activation du récepteur aboutit ensuite au recrutement des TRAFs (facteurs associés au récepteur du TNF), protéines qui vont entraîner la transduction du signal et l'activation du NF κ B, le NF κ B étant un facteur de transcription induisant l'expression de gènes pro-inflammatoires et donc une augmentation de production de nombreuses cytokines inflammatoires [37, 75].

Parmi les nombreux effets du TNF α , on peut citer :

- un effet pro-inflammatoire par stimulation de la production de nombreuses cytokines (IL-1, IL-6, IL-8, IFN γ) et stimulation de sa propre synthèse ;
- une augmentation de l'expression de molécules d'adhérence, ce qui augmente le recrutement des cellules inflammatoires ;
- une augmentation de la sécrétion hépatique de protéines de l'inflammation, comme la protéine C réactive ;
- une induction de l'angiogénèse par synthèse de VEGF ;
- une augmentation de la prolifération et de la résistance à l'apoptose des kératinocytes ;
- la production de métalloprotéases responsables de la destruction cartilagineuse et osseuse au niveau des synoviocytes et chondrocytes ;
- un effet anti-tumoral (par apoptose des cellules tumorales) ;
- un effet cachectisant [42, 75, 76, 77, 78, 79].

III-3.2.2. Les anti-TNF α

Les anti-TNF α vont bloquer l'action du TNF α sur ses cellules-cibles et ainsi, combattre la réaction inflammatoire. Trois molécules sont actuellement disponibles sur le marché : deux anticorps monoclonaux (infliximab et adalimumab) et un récepteur soluble recombinant (étanercept) [38, 80]. En France, ces anti-TNF α ont obtenu l'AMM dans le psoriasis en plaques respectivement en février 2005, janvier 2008 et septembre 2004 [51, 81].

L'**infiximab** (REMICADE[®]) est un anticorps monoclonal anti-TNF α chimérique humain/souris (25% de séquences d'origine murine et 75% d'origine humaine). Il est composé d'une région variable Fab murine et d'une région constante Fc d'une IgG1 humaine. La partie murine peut conduire à la production d'anticorps anti-infiximab à l'origine d'une diminution de l'efficacité thérapeutique. Ce risque est moins important lors de l'association à un immunosuppresseur comme le méthotrexate [51, 76, 77, 78, 82, 83].

L'**adalimumab** (HUMIRA[®]) est un anticorps monoclonal IgG1 entièrement humain anti-TNF α . C'est une molécule recombinante donc normalement faiblement immunogène. Toutefois, l'apparition d'anticorps anti-adalimumab a déjà été observée [51, 78, 83, 84].

Les anticorps monoclonaux se lient spécifiquement et avec une forte affinité au TNF α circulant ou membranaire, neutralisant son activité biologique. La fixation au TNF α déjà lié à son récepteur transmembranaire va induire l'apoptose de la cellule-cible [77, 78, 82, 83].

L'**étanercept** (ENBREL[®]) est un récepteur soluble humain recombinant du TNF α . C'est une protéine de fusion dimérique, constituée d'une partie du domaine extracellulaire du récepteur soluble p75 au TNF α , et d'un fragment Fc d'une IgG1 humaine. La partie Fc a pour but d'augmenter la demi-vie plasmatique par rapport au récepteur soluble naturel. L'étanercept a un mécanisme d'action plus physiologique qui va mimer celui des récepteurs solubles naturels : il se fixe au TNF α circulant, l'empêchant d'atteindre les récepteurs membranaires situés sur les cellules-cibles et donc neutralisant ses effets. Il agit comme un inhibiteur compétitif puissant des récepteurs membranaires. En effet, l'affinité du TNF α pour le récepteur soluble dimérique est supérieure à celle pour les récepteurs membranaires [51, 76, 77, 78, 83, 85, 86, 87].

Les anticorps monoclonaux fixent les formes monomériques (inactives) et trimériques (actives) du TNF α , alors que l'étanercept lie surtout les formes trimériques. De plus, les complexes anticorps monoclonaux/TNF α sont plus stables que ceux formés avec l'étanercept. Ces différences peuvent expliquer les différences d'activité entre les molécules [78, 87].

Les anti-TNF α seront développés dans la troisième partie.

III-3.3 L'ustekinumab (STELARA[®])

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal humain spécifique de la sous-unité p40 commune aux interleukines 12 et 23. En inhibant l'IL-12 et l'IL-23, il va diminuer l'activation des lymphocytes T par les cellules dendritiques [14, 43, 51, 65, 67]. Il a obtenu l'AMM européenne en janvier 2009 dans la même indication que les autres biothérapies pour le traitement du psoriasis, et a été commercialisé en France en mars 2010 [67, 88].

STELARA[®] est administré par voie sous-cutanée à une dose initiale de 45 mg, suivie d'une injection de 45 mg quatre semaines après, puis toutes les douze semaines. Chez les patients pesant plus de 100 kg, on préférera utiliser des injections à 90 mg avec le même schéma posologique, pour une meilleure efficacité. Dans tous les cas, une absence de réponse après 28 semaines de traitement fera envisager un arrêt du médicament [65, 67, 88].

L'ustekinumab a été évalué dans le psoriasis en plaques, modéré à sévère, dans trois études de phase III : deux *versus* placebo (études PHOENIX I et II) et une *versus* étanercept (étude ACCEPT).

L'étude PHOENIX I menée en double aveugle avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'ustekinumab. Les patients ont été répartis en trois groupes homogènes : un groupe recevait de l'ustekinumab 45 mg selon le schéma posologique classique, le deuxième la dose de 90 mg, et le troisième le placebo. A la semaine 12, les proportions de patients atteignant un PASI 75 étaient respectivement de 67,1%, 66,4% et 3,1%. L'amélioration du psoriasis était donc statistiquement significative pour les groupes traités par ustekinumab. L'efficacité était maintenue jusqu'à la semaine 40, voire au-delà, sans différence significative entre les deux dosages de médicament. Dans l'étude PHOENIX II, les réponses PASI 75 étaient très proches de celles obtenues dans la première étude : 66,7% pour les patients sous ustekinumab 45 mg, 75,7% pour ceux sous ustekinumab 90 mg et 3,7% pour les patients ayant reçu le placebo.

De plus, les profils de tolérance à la semaine 12 étaient comparables sous ustekinumab et placebo (différence non significative) [16, 43, 51, 88, 89].

L'étude ACCEPT, en simple aveugle, avait, quant à elle, pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de l'ustekinumab et de l'éta nercept dans le traitement du psoriasis. Les patients ont été randomisés en trois groupes : ustekinumab 45 mg, ustekinumab 90 mg (aux posologies habituelles) et éta nercept à la posologie de 50 mg deux fois par semaine par voie sous-cutanée. A la semaine 12, la proportion de patients atteignant le PASI 75 était significativement plus importante chez les patients sous ustekinumab 45 mg (67,5%) et 90 mg (73,8%) que chez les patients sous éta nercept (56,8%). Du point de vue de la tolérance, les profils étaient comparables avec toutefois une différence concernant l'érythème au site d'injection, effet indésirable le plus fréquent sous éta nercept (14,7%) et rare sous ustekinumab (0,7%).

Les patients n'ayant pas répondu à l'éta nercept au bout des 12 semaines de traitement ont ensuite reçu de l'ustekinumab pendant 12 semaines : 48,9% ont atteint une réponse PASI 75 et 23,4% une réponse PASI 90 [16, 51, 81, 88, 89, 90].

En conclusion, l'étude ACCEPT a montré une supériorité en termes d'efficacité de l'ustekinumab sur l'éta nercept. Cependant, la commission de transparence de l'HAS a évalué que STELARA[®] apportait une amélioration du service médical rendu mineure en termes d'efficacité par rapport à ENBREL[®] [81, 88].

III-3.4. Les futurs anti-TNF α

Le **certolizumab** est un fragment Fab d'anticorps monoclonal IgG1 humanisé monovalent anti-TNF α qui est lié à du polyéthylène glycol (PEG). L'intérêt de l'association au PEG est d'augmenter la solubilité et la demi-vie *in vitro* du certolizumab. Le certolizumab pégol a obtenu l'AMM en octobre 2009 et a été commercialisé en France en septembre 2010, sous le nom de CIMZIA[®]. Il est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère, de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond est inadéquate, en association avec le méthotrexate ou en monothérapie. Il se présente sous la forme d'une solution injectable en sous-cutané. Aucun avantage clinique n'a été prouvé par rapport aux autres anti-TNF α dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Le certolizumab fait l'objet d'études dans le traitement du psoriasis en plaques [43, 51, 65, 81, 83, 91].

Le **golimumab** est un anticorps monoclonal IgG1 humain bivalent anti-TNF α . Tout comme le certolizumab, il cible et neutralise à la fois les récepteurs membranaires et les récepteurs solubles du TNF α . Il est actuellement en cours d'évaluation dans le psoriasis et la polyarthrite rhumatoïde [51, 83].

De nombreuses recherches sont en cours pour trouver de nouvelles molécules anti-TNF α [83].

3^{ème} PARTIE :
LES ANTI-TNF α DANS LE TRAITEMENT DU
PSORIASIS

I- PRÉSENTATION DES ANTI-TNF α COMMERCIALISÉS

I-1. L'ÉTANERCEPT

I-1.1. Forme pharmaceutique et conservation

ENBREL[®] se présente sous deux formes, soit en flacons contenant une poudre pour solution injectable sous-cutanée, blanche, accompagnée de son solvant (limpide et incolore) pour la reconstitution, soit en seringues et stylos préremplis à usage unique contenant la solution injectable sous-cutanée.

Il existe deux dosages d'ENBREL[®] : 25 et 50 mg.

Le produit peut se conserver jusqu'à trois ans au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C) et ne doit pas être congelé. Après reconstitution, l'utilisation immédiate de la solution est recommandée. Toutefois, elle peut être utilisée dans les six heures après préparation et conservation au réfrigérateur. La solution injectée doit être limpide et incolore ou jaune pâle [65, 67, 87].

I-1.2. Posologie et mode d'administration

L'étanercept est administré en injection sous-cutanée au niveau des cuisses, du haut du bras ou de l'abdomen. Il faut changer de site à chaque injection et porter les seringues ou stylos à température ambiante 15-30 minutes avant l'injection. Après avoir suivi une formation adéquate, le patient peut être autorisé à s'auto-injecter la solution d'ENBREL[®].

La dose recommandée dans le psoriasis est de 25 mg deux fois par semaine ou 50 mg une fois par semaine. Une adaptation de la posologie n'est pas nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans, ni chez les insuffisants rénaux ou hépatiques. Selon l'état clinique du patient, la posologie peut être portée à 50 mg deux fois par semaine pendant les 12 premières semaines de traitement, puis poursuivie avec les doses classiques. En l'absence de réponse clinique après 12 semaines, le traitement ne doit pas être poursuivi.

Le traitement est continué jusqu'à l'obtention d'une rémission, pendant une durée maximale de 24 semaines. La prescription pourra ensuite être renouvelée en cas de rechute. Cependant, un traitement continu peut être approprié pour certains patients. Le choix entre traitement continu ou intermittent reste donc à l'appréciation du médecin spécialiste, selon les besoins individuels de son patient et l'évolution clinique de la maladie [51, 65, 67, 87].

Différents arguments sont avancés en faveur de chacun des deux schémas thérapeutiques. D'une part, le psoriasis étant une maladie chronique, il nécessite donc un traitement à long terme, d'autant que des études ont montré une réponse clinique et une sécurité maintenues dans l'utilisation d'ENBREL[®] à long terme. On notera que les rechutes sont très fréquentes à l'arrêt du traitement.

D'autre part, le psoriasis est une maladie au cours de laquelle on observe des périodes de rémission plus ou moins longues : il n'y a donc pas d'intérêt à traiter le patient pendant ces périodes. L'AMM est prévue pour une durée de traitement de 6 mois. De plus, on sait que l'utilisation des biothérapies présente des risques notamment infectieux et que le coût du traitement est important. Il n'y a pas d'effet rebond observé à l'arrêt et la réintroduction de l'éta nercept en cas de rechute apporte une efficacité thérapeutique identique. Enfin, le traitement intermittent permet de rendre le médecin prescripteur plus attentif et sensible à l'évolution du psoriasis [46].

I-1.3. Pharmacocinétique

L'absorption de l'éta nercept est lente, avec une concentration plasmatique maximale atteinte 48h après l'administration. La biodisponibilité absolue est de 76%. Le volume de distribution à l'équilibre est de 10,4L. Son élimination est lente et sa demi-vie longue d'environ 70h.

Il a été montré qu'une injection sous-cutanée unique d'ENBREL[®] à 50 mg par semaine est bioéquivalente à deux injections par semaine à la dose de 25 mg, les caractéristiques des concentrations sériques moyennes à l'équilibre étant comparables (concentrations minimale et maximale, aire sous courbe) [65, 67].

I-2. L'INFLIXIMAB

I-2.1. Forme pharmaceutique et conservation

REMICADE[®] se présente sous la forme d'une poudre (granulés blancs lyophilisés) pour solution à diluer destinée à la perfusion intra-veineuse. Chaque flacon de REMICADE[®] contient 100 mg de poudre d'infliximab. La solution doit être reconstituée avec 10 ml d'eau stérile pour préparation injectable.

Ce médicament se conserve au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C) pendant maximum trois ans. Il est recommandé d'utiliser la solution reconstituée dès que possible, et maximum dans les trois heures suivant la reconstitution et la dilution [65, 67, 87].

I-2.2. Posologie et mode d'administration

L'infliximab est administré en perfusion intraveineuse lente pendant au moins deux heures, en milieu hospitalier car la perfusion doit être réalisée par des professionnels de santé qualifiés et sous la surveillance et le contrôle de médecins spécialistes. Les patients sont maintenus en observation pendant une à deux heures après l'administration à cause du risque de réactions liées à la perfusion (chocs anaphylactiques et/ou réactions d'hypersensibilité retardée). Il est recommandé de disposer à proximité du matériel nécessaire en cas d'urgence.

La posologie habituelle de REMICADE[®] dans le traitement du psoriasis cutané et articulaire est de 5 mg/kg/perfusion à 0, 2 et 6 semaines, puis toutes les 8 semaines. Les doses sont adaptées en fonction du poids du patient et de la réponse clinique. S'il n'y a pas d'amélioration observée au bout de 14 semaines, il n'est pas utile de poursuivre le traitement [51, 65, 67, 87].

I-2.3. Pharmacocinétique

L'infliximab se distribue principalement au sein du compartiment vasculaire avec un volume de distribution à l'état d'équilibre de 3 à 4,1L. Il n'a pas été détecté dans les urines sous forme inchangée et ses voies d'élimination ne sont pas encore définies. On estime sa demi-vie d'élimination entre 8 et 9,5 jours.

L'infliximab est retrouvé dans le sérum de la majorité des patients pendant au moins 8 semaines après administration d'une dose unique de 5 mg/kg [65, 67].

I-3. L'ADALIMUMAB

I-3.1. Forme pharmaceutique et conservation

HUMIRA[®] est conditionné en seringues ou stylos préremplis à usage unique de 0,8 ml, contenant une solution injectable limpide et stérile à 40 mg.

Il peut se conserver pendant deux ans au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C) et ne doit pas être congelé. Les seringues doivent être maintenues dans leur emballage extérieur [65, 67, 84, 87].

I-3.2. Posologie et mode d'administration

Dans le traitement du psoriasis, HUMIRA[®] est administré par voie sous-cutanée à raison d'une injection de 80 mg à la semaine 0, suivie d'une injection de 40 mg à la semaine 1, puis d'une injection de 40 mg toutes les deux semaines en traitement continu. Il n'y a pas d'ajustement posologique en fonction du poids, ni de l'âge du patient. De plus, aucune étude n'a permis d'établir des recommandations concernant les enfants, les insuffisants rénaux ou hépatiques.

Le traitement est arrêté au bout de 16 semaines en cas de non réponse.

Il est recommandé d'alterner les sites d'injection (cuisses, bras, abdomen) et de réchauffer la solution à température ambiante quelques minutes avant de l'injecter. Le médecin peut autoriser son patient à réaliser lui-même ses injections, après un apprentissage correct de l'auto-injection. Un suivi médical doit tout de même être maintenu [51, 65, 67, 84, 87].

I-3.3. Pharmacocinétique

L'absorption et la distribution de l'adalimumab sont lentes. Le pic de concentration sérique est atteint en 5 jours environ après l'administration. Le volume de distribution est de 5 à 6L. Après injection d'une dose sous-cutanée de 40 mg d'adalimumab, la biodisponibilité absolue est de 64%. Sa demi-vie est d'environ deux semaines [65, 67].

II- PRESCRIPTION ET DÉLIVRANCE DES ANTI-TNF α

ENBREL[®] et HUMIRA[®] sont des médicaments à prescription initiale hospitalière (PIH) annuelle réservée à certains spécialistes.

Le traitement doit être initié et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des maladies inflammatoires de l'intestin, de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylarthropathie ankylosante, du psoriasis ou du rhumatisme psoriasique.

La prescription initiale est réalisée par un médecin hospitalier, et les renouvellements mensuels peuvent être assurés par un médecin spécialiste en ville pendant 12 mois (durée correspondant à la validité de la PIH). Prescription initiale et renouvellements sont réservés aux spécialistes en rhumatologie, gastro-entérologie et chirurgie digestive, dermatologie, pédiatrie et médecine interne.

Ce sont également des médicaments d'exception : ils sont coûteux (Tableau 3) et ont des indications précises. Ils doivent être prescrits sur des ordonnances d'exception comportant quatre volets : le volet 1 doit être conservé par le malade, les volets 2 et 3 sont destinés à la Sécurité Sociale pour le remboursement, et le volet 4 est conservé par le pharmacien pendant trois ans.

Tous deux sont disponibles en officine. Les stylos d'HUMIRA[®] doivent être commandés directement auprès des laboratoires Abbott responsables de leur fabrication. Des collecteurs spécifiques des déchets de soin sont mis à la disposition des patients à l'officine ou en appelant un numéro vert, afin d'éliminer les seringues et stylos usagés classés DASRI (Déchets d'Activité de Soins à Risques Infectieux).

REMICADE[®], étant un anti-TNF α réservé à l'usage hospitalier, n'est pas disponible en officine. Sa prescription est réservée aux mêmes médecins spécialistes hospitaliers que les deux autres anti-TNF α [51, 53, 64, 65, 84, 86].

Spécialité	Conditionnement	Prix
ENBREL®	boîte de 4 flacons à 25 mg	571,47€
	boîte de 4 seringues préremplies à 25 mg	571,47€
	boîte de 4 seringues préremplies à 50 mg	1117,30€
	boîte de 4 stylos préremplis à 50 mg	1117,30€
REMICADE®	1 flacon de 100 mg	482,70€
	5mg/kg = 3 à 4 flacons par perfusion	1448,10€ à 1930,80€
HUMIRA®	boîte de 2 seringues préremplies	1137,06€
	boîte de 2 stylos préremplis	1137,06€

Tableau 3 : Coût des anti-TNF α [65]

Le coût mensuel de ces traitements varie de 1000 à 2000€ selon la posologie utilisée pour obtenir une efficacité optimale. En ce qui concerne l'infliximab, le coût de l'hospitalisation pour l'administration du médicament doit être ajouté au prix des flacons [95]. Il s'élève environ à 350€.

III- INDICATIONS DES ANTI-TNF α

Les anti-TNF α sont utilisés dans de nombreuses maladies auto-immunes ou inflammatoires systémiques dans lesquelles le TNF α joue un rôle central. Après traitement, on observe une diminution rapide du taux des marqueurs de la phase aiguë de l'inflammation (protéine C réactive, vitesse de sédimentation) et des cytokines pro-inflammatoires dont l'IL-6. L'infiltration des cellules inflammatoires dans les sites inflammés est également diminuée. Nous nous intéressons ici plus particulièrement à l'indication dans le psoriasis cutané et articulaire.

Les anti-TNF α sont indiqués dans le traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux traitements systémiques classiques (photothérapies, méthotrexate, ciclosporine). Ils sont aussi utilisés dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif de l'adulte (seuls ou en association avec le méthotrexate) en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur [65, 67, 87].

Concernant l'atteinte articulaire, la Haute Autorité de Santé (HAS) a émis des recommandations de prise en charge thérapeutique. Le traitement de première intention comprend des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) à dose minimale efficace et/ou des infiltrations intra-articulaires de corticoïdes retard. En cas de contre-indication, d'échec ou d'intolérance aux AINS et/ou à la corticothérapie locale, ou en cas de pathologie associée comme le psoriasis cutané, on utilise en deuxième intention un traitement de fond conventionnel (PLAQUENIL®, SALAZOPYRINE®, ARAVA®, immunosuppresseurs) ou un anti-TNF α [81].

Les anti-TNF α ont également obtenu une AMM dans le traitement d'un certain nombre de pathologies. Il s'agit de la polyarthrite rhumatoïde (PR), dans laquelle on peut les utiliser seuls ou en association avec le méthotrexate, pour réduire les signes et les symptômes de la maladie, améliorer les capacités fonctionnelles et ralentir la destruction articulaire. Ainsi, prescrira-t-on étanercept, infliximab, et adalimumab dans la PR active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate, et dans la PR sévère, active et évolutive de l'adulte non traitée auparavant par le méthotrexate.

La spondylarthrite ankylosante sévère et active de l'adulte, en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel, est également une indication pour étanercept, infliximab, adalimumab.

L'arthrite chronique juvénile polyarticulaire active de l'enfant âgé de 4 à 17 ans pourra être redevable d'étanercept, ou de 13 à 17 ans d'adalimumab, en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée du méthotrexate.

Infliximab et adalimumab pourront être prescrits dans la maladie de Crohn active, sévère, chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ou chez ceux pour lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré. Infliximab sera prescrit dans la maladie de Crohn active, fistulisée, chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive).

Enfin, on aura recours à l'infliximab dans la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère, chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant corticoïdes, azathioprine ou 6-mercaptopurine ou chez ceux pour lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué [65, 67, 78, 82, 84, 87, 92].

Les anti-TNF α présentent des indications hors AMM (vascularites systémiques, maladie de Behçet, ...) que nous ne développerons pas [92].

IV- EFFETS INDÉSIRABLES DES ANTI-TNF α

Les anti-TNF α présentent de nombreux effets indésirables dont la fréquence varie selon l'individu et la molécule considérée. Ces effets peuvent donc être classés par ordre de fréquence : très rare ($< 1/10\ 000$), rare ($1/10\ 000 \leq < 1/1000$), peu fréquent ($1/1000 \leq < 1/100$), fréquent ($1/100 \leq < 1/10$) et très fréquent ($\geq 1/10$) [65].

IV-1. LES RÉACTIONS POST-INJECTION

Elles sont de deux types : des réactions locales au point d'injection et des réactions généralisées d'hypersensibilité.

Les réactions survenant au site d'injection sont d'intensité faible. Elles apparaissent généralement au cours du premier mois de traitement, durent de 3 à 5 jours, puis une tolérance s'installe. Elles se traduisent par un érythème local, un prurit, une douleur, un saignement et une tuméfaction. Ces réactions sont très fréquentes lors de l'administration sous-cutanée d'ENBREL[®] et d'HUMIRA[®], touchant environ 20% des patients, et peu fréquentes avec le REMICADE[®]. L'association à des corticoïdes locaux ou des antihistaminiques oraux, ainsi qu'un réchauffement préalable du produit à injecter permettent de diminuer l'intolérance locale.

Les réactions d'hypersensibilité peuvent être immédiates ou retardées. On les observe surtout lors des perfusions de REMICADE[®] et seraient dues aux anticorps anti-infliximab.

Les réactions immédiates liées à la perfusion surviennent chez 20% des patients traités par REMICADE[®], pendant la perfusion ou dans les 2h qui suivent. Elles sont majorées par une vitesse de perfusion trop élevée et se manifestent par des frissons, de la fièvre, des nausées, des céphalées, un flush, une dyspnée, de l'urticaire, du prurit. Des cas plus rares de choc anaphylactique avec hypotension artérielle, œdème laryngé et bronchospasmes ont été rapportés.

Les réactions d'hypersensibilité retardée surviennent 2 à 14 jours après la perfusion. Elles sont caractérisées par la présence de fièvre, d'un rash, d'un œdème du visage et des extrémités, des céphalées, des polyarthralgies et/ou myalgies, une dysphagie et un mal de gorge [65, 67, 77, 78, 84, 87, 93, 94].

IV-2. LES SYNDROMES INFECTIEUX

Le risque infectieux représente l'effet indésirable le plus fréquent des anti-TNF α . Il est plus élevé sous infliximab et adalimumab que sous étanercept, car les anticorps monoclonaux peuvent détruire par apoptose les cellules exprimant le TNF α à leur surface membranaire (macrophages, ...) [78].

Parmi les infections bénignes très fréquentes sous anti-TNF α , on peut citer les infections des voies aériennes supérieures (dont la grippe), les bronchites, ainsi que les infections urinaires.

Des infections plus sévères peuvent apparaître : pneumonies, septicémies, infections cutanées (folliculites, érysipèle, ...), réactivation du virus de l'hépatite B. Des cas d'infections opportunistes (listérioses, légionelloses, salmonelloses, histoplasmoses, candidoses systémiques et aspergilloses) ont plus rarement été observés. Il faut donc éviter de consommer

du lait non pasteurisé, de la viande et du poisson crus, ainsi que des aliments mal lavés pendant le traitement.

Le risque de tuberculose est également important, surtout en début de traitement ce qui est en faveur d'une réactivation d'une tuberculose latente. Elle apparaît généralement sous forme extrapulmonaire, disséminée. Cela peut s'expliquer par le fait que le TNF α limite la diffusion du bacille de Koch dans l'organisme. La survenue de tuberculose est devenue plus rare depuis les recommandations de l'Afssaps en matière de dépistage systématique préalable au traitement par biothérapie. Nous aborderons ces recommandations en traitant le bilan pré-thérapeutique. Un diagnostic d'infection grave ou tuberculose sous anti-TNF α impose l'arrêt du traitement [65, 67, 77, 84, 87, 93, 94, 95].

IV-3. LES MANIFESTATIONS AUTO-IMMUNES

Des anticorps auto-immuns, notamment des anticorps anti-nucléaires et des anticorps anti-ADN double brin natif, peuvent se développer sous traitement anti-TNF α . Les anticorps anti-nucléaires apparaissent chez 10 à 20% des patients traités par étanercept et adalimumab. Ils sont beaucoup plus fréquents sous infliximab (près de la moitié des patients).

D'autres auto-anticorps ont plus rarement été impliqués dans des cas de syndrome pseudolupique : les patients présentaient essentiellement des signes cliniques cutanés réversibles à l'arrêt du traitement. Des vascularites cutanées et du système nerveux central ont également été engendrées par des anticorps.

L'impact à long terme d'un traitement anti-TNF α sur le développement de maladies auto-immunes n'est pas déterminé [65, 67, 77, 78, 87, 93, 94].

IV-4. LE RISQUE TUMORAL

Le risque de développer une pathologie cancéreuse est augmenté sous anti-TNF α . En effet, le TNF α participant à l'immunité anticancéreuse, les anti-TNF α vont pouvoir révéler un cancer latent déjà existant. Les néoplasies concernées sont les tumeurs bénignes surtout cutanées, les tumeurs des organes solides et les lymphomes.

Le risque de lymphome est plus élevé sous biothérapie que dans la population générale, mais il reste peu fréquent voire rare. Il est supérieur chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ancienne, hautement active et inflammatoire.

Les organes solides les plus touchés sont le poumon, le sein et la thyroïde.

Les cancers cutanés non mélanocytaires sont, quant à eux, assez fréquents sous anti-TNF α . Les patients atteints de psoriasis ayant des antécédents de traitement immunosuppresseur et/ou de photothérapie sont particulièrement exposés à ce risque. Un examen dermatologique

est donc recommandé avant et pendant le traitement afin de dépister d'éventuelles lésions cutanées précancéreuses voire cancéreuses. L'exposition solaire doit également être limitée. La survenue de mélanome à long terme n'est pas exclue [65, 67, 84, 87, 93, 94, 95].

IV-5. LES AFFECTIONS NEUROLOGIQUES

Parmi les affections du système nerveux les plus fréquentes, on peut citer les céphalées, les vertiges et les étourdissements. Des paresthésies, convulsions et méningites peuvent aussi survenir sous traitement anti-TNF α , de façon plus rare.

Un autre risque, dont la fréquence est rare, est l'exacerbation ou l'apparition de nouveaux symptômes de maladie démyélinisante sous forme de sclérose en plaques, névrite optique ou syndrome de Guillain-Barré. Le prescripteur doit agir avec prudence en cas de maladie préexistante ou de survenue récente [65, 67, 77, 87, 93, 94].

IV-6. LES AFFECTIONS CARDIAQUES

Des affections cardiaques peuvent apparaître au décours d'une thérapie anti-TNF α , avec par ordre de fréquence :

- tachycardies fréquentes sous adalimumab et rares sous infliximab ;
- bradycardies peu fréquentes sous infliximab ;
- arythmies peu fréquentes sous adalimumab et infliximab ;
- risque d'aggravation ou de survenue d'insuffisance cardiaque congestive peu fréquent sous adalimumab et infliximab, et rare sous étanercept ;
- arrêt cardiaque et infarctus du myocarde dans de rares cas lors de traitement par les trois anti-TNF α .

Une surveillance particulière de la fonction cardiaque est donc nécessaire pendant le traitement, celui-ci devant être arrêté en cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes d'insuffisance cardiaque. Les anti-TNF α sont à utiliser avec précaution chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque légère (classes I et II de la *New York Heart Association*) et sont contre-indiqués chez ceux atteints d'insuffisance cardiaque modérée à sévère (classes III et IV de la *NYHA*) [65, 67, 77, 87, 94].

IV-7. LES MANIFESTATIONS HÉMATOLOGIQUES

Une atteinte hématologique, telle qu'une thrombocytopénie, une anémie ou une leucopénie, est assez fréquente sous biothérapie. De rares cas de pancytopénies et d'aplasies médullaires pouvant être fatals ont été décrits. En cas d'apparition de signes évoquant des troubles sanguins ou une infection (fièvre persistante, pâleur, saignement, ecchymoses), il est

recommandé de consulter un médecin le plus tôt possible. Le traitement anti-TNF α doit être interrompu si les troubles hématologiques sont confirmés par les examens complémentaires comme la NFS [65, 67, 78, 87, 93].

IV-8. LES AUTRES EFFETS

Beaucoup d'autres effets indésirables ont été observés lors des traitements anti-TNF α . Nous ne citerons ici que ceux dont l'apparition est très fréquente ou fréquente :

- affections hépato-biliaires : augmentation modérée et transitoire des transaminases, réactivation du virus de l'hépatite B, les cas d'insuffisance hépatique, les hépatites non infectieuses et les cholécystites étant plus rares ;

- affections cutanées : éruptions cutanées non spécifiques polymorphes (urticaire, eczéma, purpura), rash, prurit, troubles de la cicatrisation, les anti-TNF α pouvant également être à l'origine d'induction ou d'aggravation de psoriasis, notamment sous forme pustuleuse palmo-plantaire ;

- affections gastro-intestinales : nausées, vomissements, douleurs abdominales, dyspepsie, gastrites, reflux gastro-oesophagiens... ;

- troubles généraux : asthénie, douleur thoracique, réactions allergiques (y compris allergies saisonnières)... ;

- troubles métaboliques et de la nutrition : hyperlipidémie, et moins fréquemment hyperglycémie, hypokaliémie, hypocalcémie, hypophosphatémie, augmentation de l'acide urique... ;

- affections psychiatriques : troubles de l'humeur (dont dépression), anxiété, insomnie... ;

- affections respiratoires : toux, asthme, dyspnée... ;

- affections vasculaires : hypertension artérielle, hématomes, bouffées de chaleur et vasomotrices... ;

- affections oculaires : troubles visuels, conjonctivites... ;

- affections musculo-squelettiques : arthralgies, myalgies... ;

- affections rénales et des voies urinaires : hématurie, insuffisance rénale [65, 67, 84, 87, 93].

V- CONTRE-INDICATIONS ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI DES ANTI-TNF α

V-1. LES CONTRE-INDICATIONS ABSOLUES

Un traitement par anti-TNF α ne doit pas être instauré en cas :

- d'hypersensibilité au principe actif, à un excipient ou aux protéines murines ;
- d'insuffisance cardiaque modérée à sévère ;
- d'infection évolutive : tuberculose active ou autres infections sévères comme les septicémies, infections opportunistes, ...

La solution d'ENBREL[®] à 25 mg/ml pour usage pédiatrique est contre-indiquée chez les prématurés et les nouveaux-nés car elle contient de l'alcool benzylique [54, 65, 67, 84, 87].

V-2. LES PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

V-2.1. En cas d'infections

Un traitement anti-TNF α expose à un risque infectieux accru. Une surveillance étroite des patients doit être mise en place afin de dépister les infections (y compris une tuberculose active ou latente) avant, pendant et après le traitement. En cas d'apparition d'une nouvelle infection grave ou d'une septicémie, les anti-TNF α doivent être arrêtés et un traitement antimicrobien ou antifongique instauré. De plus, le blocage du TNF α peut masquer les signes d'une infection comme la fièvre [65, 67, 82, 84, 87].

V-2.2. En cas d'hépatites B chroniques

Chez les patients porteurs chroniques du virus de l'hépatite B (VHB), une réactivation du virus est possible sous anti-TNF α . Ils doivent donc être surveillés pendant le traitement. En cas de réactivation, le traitement est arrêté et des antiviraux sont prescrits au patient. Avant l'instauration d'un traitement anti-TNF α , un dépistage du VHB est obligatoire chez les patients à risque [65, 67, 82, 84, 87].

V-2.3. En cas de tumeurs malignes

Des cas de tumeurs malignes (lymphomes, cancer du poumon, ...) ont été rapportés lors de traitement anti-TNF α . Il faut donc agir avec prudence chez les personnes ayant des antécédents de cancer, ainsi que chez les patients souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou ayant des antécédents de tabagisme important (risque accru de cancer du poumon, de la tête et du cou) [65, 67, 82, 84, 87].

V-2.4. En cas d'affections neurologiques

Les anti-TNF α doivent être prescrits avec précaution chez les patients à risque élevé de développer une maladie démyélinisante du système nerveux central (dont la sclérose en plaque) ou chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux. En effet, le traitement peut entraîner une apparition ou une exacerbation des symptômes de la maladie. Une évaluation neurologique est réalisée avant l'instauration du traitement anti-TNF α [65, 67, 82, 84, 87].

V-2.5 Cas de populations particulières

Les sujets âgés de plus de 65ans ont un risque infectieux augmenté, le traitement sera donc administré avec précaution, de même chez les enfants de moins de 4 ans et chez les insuffisants rénaux ou hépatiques en raison de l'absence d'étude chez ces patients [65, 67, 87].

V-2.6. Circonstances particulières

V-2.6.1. Vaccinations et voyages

Avant de débiter une biothérapie, on doit s'assurer que les vaccinations du patient sont à jour. Les vaccins vivants atténués à savoir BCG, ROR (Rougeole, Oreillons, Rubéole), varicelle, fièvre jaune et vaccin anti-poliomyélite buvable (réservé aux situations épidémiques) sont contre-indiqués au cours d'un traitement anti-TNF α . Dans le cas où l'une de ces vaccinations s'avère nécessaire, le traitement doit être interrompu pendant une durée correspondant à 5 demi-vies de l'anti-TNF α avant de pouvoir vacciner, soit deux semaines pour l'éta nercept et deux mois pour l'infliximab et l'adalimumab. Le traitement peut être repris trois semaines au moins après la vaccination.

Les vaccins autorisés sont les vaccins dits « inactivés » suivants : grippe (saisonnaire et A (H₁N₁)), hépatites A et B, méningocoque, pneumocoque, fièvre typhoïde, vaccin pentavalent (contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche et l'*Haemophilus influenzae b*), vaccin anti-poliomyélite injectable, et vaccin anti-HPV. En effet, ces vaccins effectués sous thérapie anti-TNF α conserveraient leur efficacité protectrice.

La vaccination annuelle contre la grippe est systématiquement proposée et la vaccination anti-pneumococcique est recommandée chez les sujets à risque (sujets âgés institutionnalisés, splénectomisés, diabétiques, bronchopathes chroniques...).

Les patients sous anti-TNF α qui désirent voyager doivent prendre certaines précautions. Tout d'abord, ils doivent respecter la chaîne du froid pour la conservation de leurs médicaments (entre +2 et +8°C) en les transportant dans des sacs isothermes avec des packs réfrigérants. Lors de voyage à l'étranger, il est conseillé de faire réaliser une ordonnance en anglais avec le nom des produits exprimé en DCI (Dénomination Commune Internationale), ainsi qu'un certificat médical en anglais qui explicite la maladie. Pour les trajets en avion, ce certificat peut aussi mentionner la nécessité de transporter les médicaments en cabine en raison du risque de congélation en soute.

Les patients doivent également se renseigner pour savoir si la vaccination anti-amarile (fièvre jaune) est obligatoire dans le pays de destination, comme c'est le cas dans certains pays d'Afrique ou d'Amérique du Sud ou Centrale. Il est préférable de réaliser cette vaccination au moins trois semaines avant d'instaurer une biothérapie, ou après une fenêtre thérapeutique de 5 demi-vies comme vu précédemment. Celle-ci doit être pratiquée dans un centre agréé et reste efficace pendant dix ans. En situation d'urgence, un certificat de contre-indication doit être établi, et la prophylaxie est réduite à une protection contre les piqûres de l'insecte vecteur [53, 67, 71, 96, 97].

V-2.6.2. Intervention chirurgicale et soins dentaires

Le traitement par anti-TNF α entraîne un risque infectieux majoré per- et post-opératoire. Il est donc recommandé d'interrompre le traitement avant toute intervention chirurgicale. Le délai varie en fonction du risque infectieux qui dépend lui-même de la nature de l'acte (faible en milieu stérile, élevé en milieu septique ou dans les situations à risque septique comme la pose de prothèses articulaires) et du patient (âge, antécédents infectieux, diabète, corticothérapie...). En général, un traitement par étanercept est arrêté au minimum deux semaines avant une chirurgie programmée, et un traitement par infliximab ou adalimumab quatre semaines avant.

En cas de situation d'urgence nécessitant une intervention chirurgicale, le traitement par anti-TNF α est interrompu et une couverture antibiotique préventive peut être mise en place. Il est conseillé aux patients d'avoir sur eux une carte de surveillance indiquant leur traitement (nom, date d'initiation, posologie, coordonnées du médecin spécialiste). De plus, les patients seront étroitement surveillés en phase post-opératoire : ils doivent consulter leur médecin devant tout signe d'infection de la cicatrice, fièvre ou frissons. La reprise de la biothérapie est possible en l'absence d'infection, après cicatrisation totale et au minimum deux semaines après l'intervention.

Certains soins dentaires présentent également un risque infectieux important (extractions, abcès...) : il est donc recommandé d'arrêter le traitement anti-TNF α et d'instaurer un traitement antibiotique préventif. Pour les soins dentaires courants à risque moindre (caries, détartrage), une antibioprofylaxie est proposée, mais il n'est pas nécessaire d'arrêter la biothérapie. Les patients traités par anti-TNF α doivent avoir une bonne hygiène bucco-dentaire et être régulièrement suivis par un dentiste [53, 96, 97, 98].

V-2.6.3. Grossesse et allaitement

Les effets des anti-TNF α chez la femme enceinte et allaitante sont encore mal connus. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'embryotoxicité, ni d'effet tératogène. Cependant, on ne dispose pas de tests précliniques permettant de conclure sur une toxicité post-natale, une hypofertilité féminine ou un risque augmenté de fausses couches spontanées. En revanche, les données chez les femmes exposées pendant le premier trimestre de grossesse sont assez rassurantes quant à l'aspect malformatif. Les anti-TNF α utilisés chez la femme enceinte augmenteraient le risque d'infection materno-fœtale et réduiraient la réponse immunitaire du nouveau-né. S'il a été observé que l'infliximab passait la barrière placentaire (produit détecté jusqu'à 6 mois après la naissance chez des enfants dont les mères étaient traitées), les données concernant le passage placentaire de l'étanercept et de l'adalimumab restent rares.

Par principe de précaution, les anti-TNF α ne sont donc pas recommandés pendant la grossesse. Leur utilisation ou la poursuite du traitement n'est possible qu'après avoir écarté les autres options thérapeutiques et réévalué le rapport bénéfice/risque. Une contraception efficace est mise en place à l'instauration de la biothérapie et poursuivie pendant au moins 5 mois après la fin du traitement.

En pratique, en cas de désir de grossesse, il n'est pas recommandé de débiter un traitement par anti-TNF α . Si le traitement a déjà été débuté, il est nécessaire de l'arrêter pendant une certaine durée avant la conception, durée qui varie en fonction des molécules et des sources (Tableau 4).

	Selon le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit)	Selon le CRAT (Centre national de Référence sur les Agents Tératogènes)
Infliximab	6 mois	2 mois
Adalimumab	5 mois	2 mois
Etanercept	pas de recommandation	3 semaines

Tableau 4 : Durée d'arrêt des anti-TNF α avant conception [67, 99]

Enfin, en cas de grossesse découverte en cours de traitement, l'anti-TNF α est arrêté et une échographie est réalisée. Si celle-ci ne révèle pas d'anomalie, la grossesse peut être poursuivie normalement. Cette situation doit également faire l'objet d'une déclaration à la Pharmacovigilance.

En l'absence de données sur l'excrétion des anti-TNF α dans le lait maternel, le RCP contre-indique l'allaitement pendant le traitement. On considère que ces produits peuvent être éliminés dans le lait comme de nombreuses immunoglobulines humaines. Il est recommandé de respecter un délai de 6 mois pour l'infliximab et 5 mois pour l'adalimumab (pas de données pour l'éтанercept) entre l'arrêt de l'anti-TNF α et la possibilité d'allaitement. Cependant, selon le CRAT, l'utilisation des anti-TNF α serait envisageable chez la femme allaitante car leur taux dans le lait maternel ne serait pas détectable.

Il n'est pas nécessaire de suspendre la biothérapie chez un homme souhaitant concevoir un enfant en raison de l'absence d'effets mutagènes et clastogènes [53, 65, 67, 71, 87, 96, 97, 98, 99].

VI- INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les anti-TNF α sont des molécules biologiques et non de synthèse : elles n'interfèrent donc pas avec d'autres médicaments et ne subissent pas de modifications liées au métabolisme rénal ou hépatique.

L'association des anti-TNF α avec l'anakinra (KINERET[®], antagoniste du récepteur de l'IL-1 humaine) ou l'abatcept (ORENCIA[®], inhibiteur sélectif du signal de costimulation des lymphocytes T) n'est pas recommandée du fait d'un risque augmenté d'infections graves. De plus, ces associations n'ont pas montré d'augmentation du bénéfice thérapeutique.

Une étude clinique a mis en évidence une augmentation des neutropénies lorsque l'éтанercept était associé à la sulfasalazine.

L'utilisation des anti-TNF α avec le méthotrexate ou un autre immunosuppresseur permet de diminuer la formation d'anticorps anti-infliximab ou anti-adalimumab, et ainsi d'augmenter l'efficacité clinique [54, 65, 67, 84, 87].

VII- BILAN PRÉ-THÉRAPEUTIQUE ET SURVEILLANCE

VII-1. BILAN PRÉ-THÉRAPEUTIQUE

Le bilan pré-thérapeutique comprend un interrogatoire du patient, ainsi que des examens cliniques et biologiques. Son but est de s'assurer de l'absence de contre-indication au traitement par anti-TNF α , de dépister d'éventuelles infections latentes (tuberculose par exemple) pour lesquelles un traitement prophylactique devra être instauré et de rechercher les facteurs de risque nécessitant des précautions d'emploi et une vigilance particulière pendant le traitement [96, 97, 100].

A l'interrogatoire, le médecin prescripteur doit vérifier l'absence :

- d'antécédents de pathologies malignes (cancer solide, lymphome, hémopathie...);
- d'antécédents ou de contact antérieur avec un cas de tuberculose ;
- d'antécédents de sclérose en plaque, de névrite optique ou de neuropathie démyélinisante ;
- d'antécédents d'affections auto-immunes systémiques (lupus, vascularite...);
- d'antécédents d'infections sévères, chroniques et/ou récurrentes (bactériennes ou virales), ou présence d'infections notamment infections herpétiques génitales récurrentes ou zona récent ;
- de BPCO, d'asthme sévère, de pneumopathie interstitielle ;
- de dyspnée d'effort et d'autres signes fonctionnels d'insuffisance cardiaque ;
- de vaccination récente avec un vaccin vivant ;
- de grossesse ou de désir de grossesse.

Les femmes en âge de procréer doivent suivre une contraception efficace et la maintenir pendant toute la durée du traitement. Lors de la consultation pré-thérapeutique, le médecin vérifie également l'état vaccinal du patient, les vaccinations devant être à jour avant l'instauration de la biothérapie. La vaccination anti-grippale annuelle est systématiquement proposée. Les vaccins contre le pneumocoque et l'hépatite B peuvent être effectués chez les sujets à risque [53, 71, 84, 94, 97, 100].

A l'examen clinique, le spécialiste vérifie l'absence :

- de signes d'auto-immunité, d'affection démyélinisante ;
- de signes d'insuffisance cardiaque décompensée : l'avis d'un cardiologue peut être demandé ;
- de signes orientant vers une néoplasie (adénopathie...) : examen cutané, examen gynécologique avec frottis cervical... ;
- de signes broncho-pulmonaires ;
- de signes d'infection comme la fièvre. Le risque de développer une infection dentaire sous anti-TNF α étant important, le médecin doit vérifier l'état bucco-dentaire du patient et demander un panoramique dentaire si nécessaire.

Il peut également rechercher la présence de comorbidités (obésité, tabagisme, hypertension artérielle...) et éventuellement une hypersensibilité au latex (composant des capuchons qui protègent les aiguilles des seringues d'HUMIRA[®] et d'ENBREL[®]) [53, 71, 84, 97].

Avant d'instaurer un traitement par anti-TNF α , il est important de dépister les tuberculoses latentes en raison du risque de réactivation. Pour cela, l'Afssaps a émis des recommandations. Tout d'abord, l'interrogatoire doit aborder les notions d'antécédents personnels et familiaux de tuberculose, de voyages en zone de forte endémie et de vaccination par le BCG. Ensuite, une radiographie pulmonaire (RP) et une intradermoréaction à la tuberculine à 5UI (TUBERTEST[®]) sont systématiquement réalisées. Si l>IDR s'avère positive (supérieure à 5 mm), une tuberculose latente est suspectée et une chimioprophylaxie associant rifampicine et isoniazide est mise en place pendant trois mois. Le traitement par anti-TNF α ne peut être commencé qu'au minimum trois semaines après le début du traitement antituberculeux. En cas de découverte d'une tuberculose active (patente), une trithérapie ou une quadrithérapie antituberculeuse curative est nécessaire pendant 6 à 12 mois selon la localisation et les anti-TNF α ne seront administrés qu'après deux mois de traitement s'ils sont indispensables.

Bien que très utilisée, l>IDR à la tuberculine reste une méthode de dépistage peu sensible et spécifique, qui peut être faussement positive (par exemple, pas de différenciation entre infection tuberculeuse et vaccination par le BCG) ou négative (chez les immunodéprimés). Deux tests sanguins alternatifs plus sensibles sont en cours d'évaluation. Ils ne sont cependant pas encore recommandés par l'Afssaps. Il s'agit de QuantiFERON[®] TB Gold (seul commercialisé en France) et de T-SPOT[®] TB-test, tests basés sur le dosage dans le sérum des interférons gamma produits par les lymphocytes T en réponse aux agents tuberculeux. Ils sont réservés aux cas où l>IDR est douteuse, ou chez les patients vaccinés.

La systématisation de ce dépistage pré-thérapeutique a permis de diminuer considérablement le risque de tuberculose sous traitement anti-TNF α [67, 71, 84, 95].

Enfin, des examens biologiques sont réalisés, à savoir :

- bilan hématologique : NFS, plaquettes ;
- bilan hépatique : transaminases, γ GT ;
- bilan inflammatoire : électrophorèse des protéines sériques, VS, CRP ;
- sérologies virales : hépatites B et C, et avec l'accord du patient, VIH ;
- recherche d'anticorps anti-nucléaires, et, si positifs, anticorps anti-ADN natif ;
- β -HCG pour s'assurer de l'absence de grossesse ;
- examen cytobactériologique des urines (ECBU) en fonction de la clinique [53, 54, 71, 84, 97].

VII-2. SUIVI DU TRAITEMENT

Un traitement par anti-TNF α nécessite une surveillance particulière, essentiellement clinique, afin de dépister les pathologies malignes et les infections. Des examens complémentaires sont réalisés en fonction des signes d'appel cliniques : NFS, CRP, ECBU et RP. Certains signes de gravité, tels qu'une fièvre supérieure à 40°C, une dyspnée, des signes neuro-méningés, peuvent conduire à une hospitalisation du patient. Le médecin doit suspecter l'apparition d'une tuberculose ou d'une infection grave devant toute altération de l'état général ou tout symptôme inexpliqué persistant. En cas de confirmation de ce diagnostic, la biothérapie est immédiatement interrompue jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée.

En ce qui concerne la découverte d'une tuberculose active sous anti-TNF α , un traitement antituberculeux curatif est mis en place pour une durée de 6 à 12 mois selon la localisation. Comme vu précédemment, la biothérapie peut être reprise après évaluation du bénéfice/risque, au minimum deux mois après le début du traitement antituberculeux, et seulement si les signes cliniques, radiologiques et/ou biologiques se sont normalisés. Le médecin doit obligatoirement signaler le cas à l'observatoire RATIO (Recherche sur les Anti-TNF α et les Infections Opportunistes) qui fait ensuite une déclaration à la Pharmacovigilance [67, 84, 96, 97, 100].

VIII- EFFICACITÉ DANS LE PSORIASIS EN PLAQUES

De nombreuses études ont montré l'efficacité des anti-TNF α dans le psoriasis. Le score d'évaluation le plus souvent utilisé est le PASI 75, correspondant à l'amélioration d'au moins 75% du score PASI initial, après trois mois de traitement (à 10, 12 ou 16 semaines selon les études et les molécules) [101].

Il existe principalement deux méthodes d'analyses statistiques qui permettent de traiter les résultats obtenus : l'analyse des « patients traités » et l'analyse en « intention de traiter ». Dans la première méthode, les patients qui arrêtent l'étude en cours ne sont pas comptabilisés au final. Le nombre de patients (dénominateur) décroît au fil de l'étude. Dans l'analyse en « intention de traiter », les patients sortant de l'étude ou pour lesquels les données sont manquantes, restent comptabilisés au final et sont considérés comme non répondeurs. Le dénominateur reste fixe. Cette méthode paraît plus rigoureuse. C'est donc la plus utilisée [102].

VIII-1. CAS DE L'ETANERCEPT

VIII-1.1. Avant commercialisation

Trois études d'efficacité randomisées, contrôlées en double aveugle contre placebo, sont décrites dans le RCP de l'étanercept. Le principal critère d'évaluation (analysé en intention de traiter) était le pourcentage de patients répondeurs PASI 75 à 12 semaines.

La première étude (étude Gottlieb *et al.*) est une étude de phase II dans laquelle 112 patients atteints de psoriasis en plaques ont été inclus. Ils ont reçu soit le placebo (n=55), soit une dose de 25 mg d'ENBREL[®] (n=57) deux fois par semaine pendant 24 semaines. L'amélioration du score PASI a été significative dès la deuxième semaine chez les patients traités par ENBREL[®] en comparaison à ceux recevant le placebo. Cette réponse a été maintenue pendant toute la durée de l'étude (Figure 16) [65, 67].

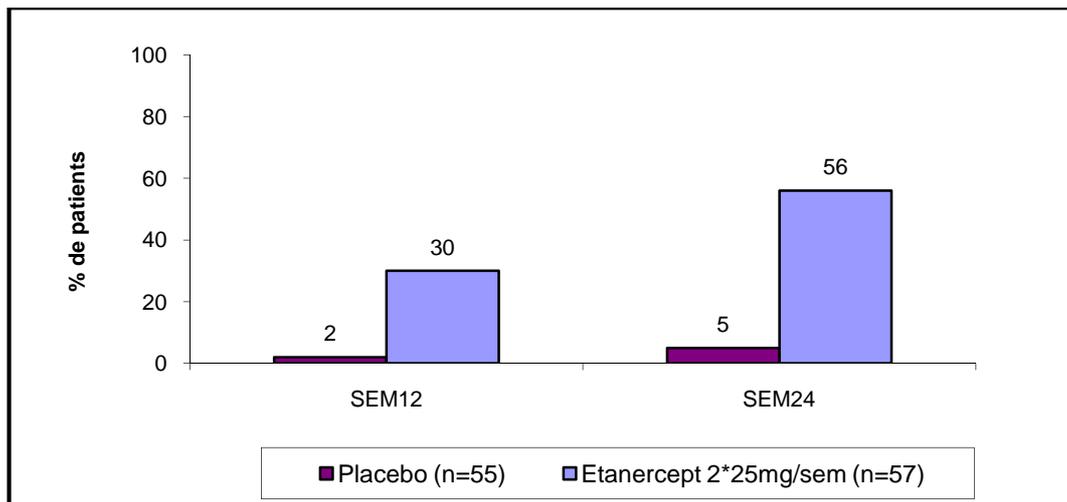


Figure 16 : Résultats de l'étude 1 du RCP : réponses PASI 75 [65, 67]

Les deux autres études sont des études de phase III présentant les mêmes critères d'inclusion que la précédente. Les patients de l'une d'elles (étude Leonardi *et al.*), au nombre de 652, ont reçu le placebo ou de l'éтанercept. ENBREL[®] a été administré pendant 6 mois aux doses de 25 mg une fois par semaine (dose faible), 25 mg deux fois par semaine (dose moyenne) ou 50 mg deux fois par semaine (forte dose). Les patients du groupe placebo ont été re-randomisés au bout de 12 semaines pour recevoir ENBREL[®] à la dose de 25 mg deux fois par semaine jusqu'à la semaine 24. Les pourcentages de patients ayant atteint une réponse PASI 75 sont présentés Figure 17. 33% des patients initialement sous placebo puis sous étanercept ont obtenu une réponse PASI 75 à la semaine 24, pourcentage similaire à celui des patients ayant reçu une dose moyenne d'éтанercept à la semaine 12 (34%) [65, 67, 86, 103].

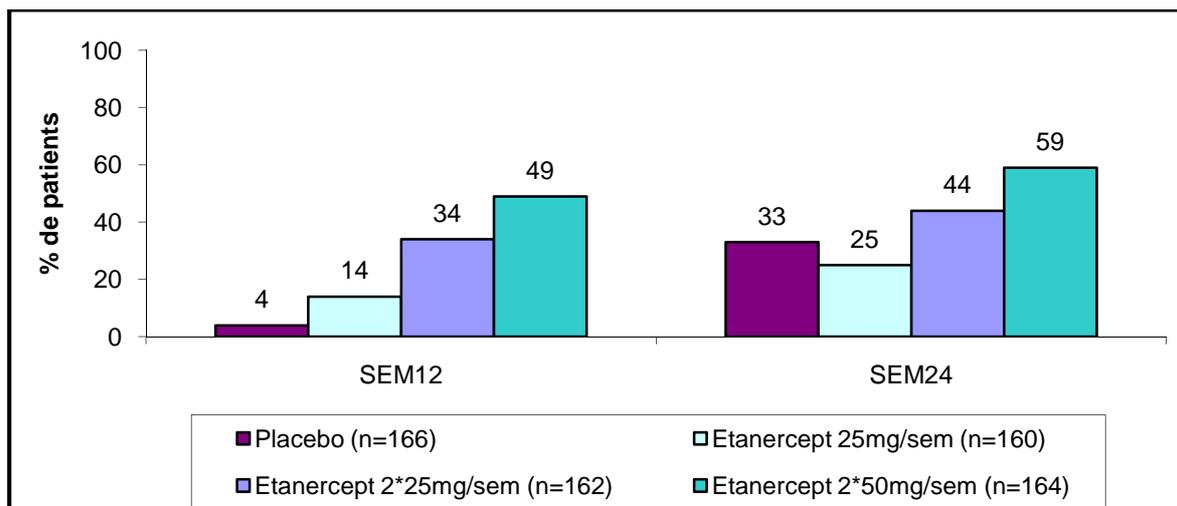


Figure 17 : Résultats de l'étude 2 du RCP : réponses PASI 75 [65, 67, 86, 103]

Le score PASI a été amélioré de façon significative dès la deuxième semaine pour les groupes sous ENBREL[®]. A la semaine 24, le pourcentage d'amélioration du PASI s'élève à 50,3% chez les patients traités à faible dose, 62,1% chez ceux traités à dose moyenne, et 71,1% chez ceux traités à forte dose [103].

Aucun effet rebond (défini par un score PASI \geq 150% de la valeur à l'inclusion) n'a été constaté après arrêt du traitement. Le délai médian de rechute était de 3 mois [65, 67, 86].

Dans la 3^{ème} étude (étude Papp *et al.*), les patients (583) ont reçu le placebo ou une dose de 25 mg ou 50 mg d'ENBREL[®] deux fois par semaine pendant 12 semaines. Puis tous les groupes ont reçu 25 mg deux fois par semaine en ouvert jusqu'à la semaine 36. L'amélioration moyenne du score PASI a été rapide et significative dès la deuxième semaine : 15,6% pour le groupe ENBREL[®] 25 mg deux fois par semaine, 18% pour le groupe ENBREL[®] 50 mg deux fois par semaine, et 4,1% pour le groupe placebo. Les résultats cliniques se sont maintenus jusqu'à la semaine 24 pour les patients traités par étanercept (Figure 18) [65, 67, 86, 104].

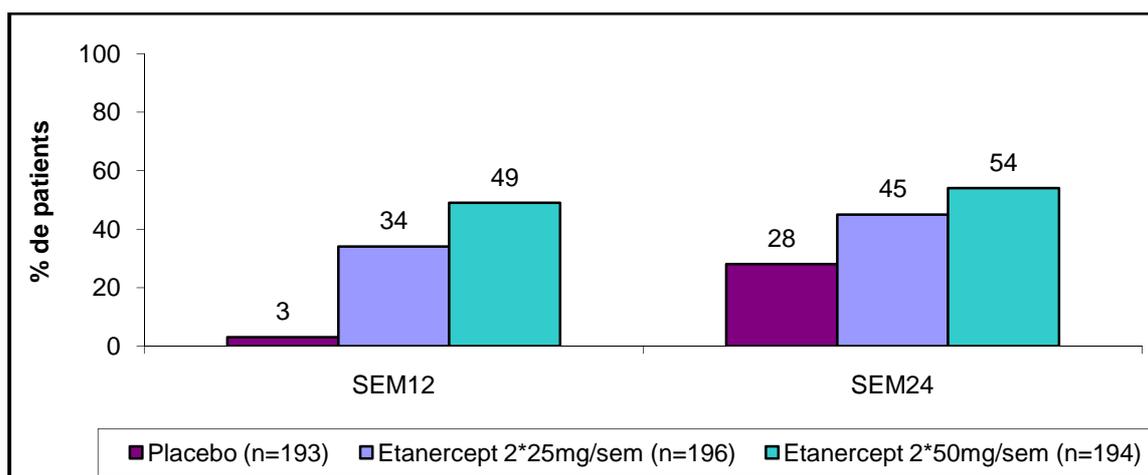


Figure 18 : Résultats de l'étude 3 du RCP : réponses PASI 75 [65, 67, 86, 104]

La réponse PASI 75 a continué de s'améliorer jusqu'à la semaine 36 chez les patients traités par 25 mg d'ENBREL[®] deux fois par semaine. 77% des patients recevant 50 mg d'étanercept deux fois par semaine suivi de 25 mg deux fois par semaine ont vu leur réponse PASI 75 se maintenir jusqu'à la fin de l'étude [65, 67].

Ces trois études ont été regroupées et analysées ensemble. Les résultats sont résumés dans le tableau 5. En conclusion, il a été observé que l'étanercept permettait d'améliorer rapidement et de façon dose-dépendante la sévérité du psoriasis et la qualité de vie des patients [105].

	PASI 50	PASI 75	PASI 90
Etude 1 (n=112)			
Placebo (n=55)	11%	2%	0%
Etanercept 2*25 mg/sem (n=57)	70%	30%	11%
Etude 2 (n=652)			
Placebo (n=166)	14%	4%	1%
Etanercept 2*25 mg/sem (n=162)	58%	34%	12%
Etanercept 2*50 mg/sem (n=164)	74%	49%	22%
Etude 3 (n=583)			
Placebo (n=193)	9%	3%	1%
Etanercept 2*25 mg/sem (n=196)	64%	34%	11%
Etanercept 2*50 mg/sem (n=194)	77%	49%	21%
Toutes études condondues (n=1187)			
Placebo (n=414)	12%	3%	1%
Etanercept 50 mg/sem (n=415)	63%	33%	11%
Etanercept 2*50 mg/sem (n=358)	76%	49%	21%

Tableau 5 : Résultats des études du RCP à la semaine 12 [65, 67, 105]

VIII-1.2 Après commercialisation

VIII-1.2.1. Etude CRYSTEL : traitement continu vs traitement intermittent

L'étude CRYSTEL est une étude randomisée, multicentrique, en ouvert, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'étanercept en traitement continu et intermittent chez des patients souffrant de psoriasis en plaques, modéré à sévère. Elle a été menée dans plusieurs centres médicaux de 19 pays d'Europe et d'Asie. Les 720 patients inclus ont été randomisés en deux groupes. Le premier groupe (357 patients) a reçu de l'étanercept par voie sous-cutanée à la dose de 25 mg deux fois par semaine en continu pendant les 54 semaines de l'étude. Les 363 patients du groupe « intermittent » ont été traités par étanercept 50 mg deux fois par semaine pendant au maximum 12 semaines, jusqu'à ce qu'ils atteignent un PGA (*Physician's Global Assessment*) de 2 (psoriasis léger) ou moins. Le PGA est un score de sévérité allant de 0 (psoriasis clair ou blanchi) à 5 (psoriasis sévère). Le traitement était alors interrompu et repris en cas de rechute (PGA \geq 3) à la dose de 25 mg deux fois par semaine jusqu'à ce qu'ils obtiennent de nouveau un PGA de 2 ou moins correspondant à la réponse-cible. Le critère principal d'efficacité était le PGA au terme des 54 semaines. Dans chacun des groupes, les patients qui n'avaient pas amélioré leur PGA initial d'au moins une unité à la semaine 12 étaient retirés de l'étude. Ainsi, seulement 503 patients ont poursuivi l'étude jusqu'à la fin (258 pour le groupe « continu » et 245 pour le groupe « intermittent »).

A l'issue des 54 semaines, le PGA moyen était plus bas pour le groupe de patients traités en continu : 1,98 *versus* 2,51 pour le groupe traité de façon intermittente. L'amélioration du PGA a donc été significative pour les deux groupes, sachant que le PGA à l'inclusion était de 3,6.

De même, le score PASI a été significativement réduit : il est passé de 21,9 à l'inclusion à 7,1 à la semaine 54 pour le groupe « traitement continu », et de 22,8 à 9,5 pour le groupe « traitement intermittent ». Les pourcentages de patients ayant obtenu un PGA de 0 ou 1 au long de l'étude, ainsi que les pourcentages d'amélioration du PASI sont présentés dans le tableau 6 [106].

	Groupe « continu »	Groupe « intermittent »
Pourcentage de patients ayant un PGA de 0/1		
Semaine 12	36%	29%
Semaine 24	50%	18%
Semaine 54	42%	19%
Pourcentage d'amélioration du score PASI		
Semaine 12	60%	62%
Semaine 24	69%	58%
Semaine 54	68%	59%

Tableau 6 : Résultats de l'étude CRYSTEL [106]

En résumé de cette étude, l'éta nercept a permis une amélioration du psoriasis pour tous les patients de l'étude, et a été bien toléré dans les deux groupes. Les patients recevant le traitement continu ont montré un niveau d'amélioration plus élevé. Cependant, les patients ayant interrompu le traitement ont retrouvé une réponse thérapeutique après reprise de l'éta nercept, et ont prouvé que le bénéfice clinique était maintenu malgré un temps de traitement plus faible (31 semaines en moyenne contre 54 pour le groupe traité en continu). Les prescripteurs peuvent donc choisir l'un ou l'autre des schémas thérapeutiques selon les besoins individuels des patients [106].

VIII-1.2.2. Etude PRESTA

L'étude PRESTA (*Psoriasis Randomized Etanercept Study in Subjects with Psoriatic Arthritis*) est une étude randomisée, multicentrique, en double aveugle sur une période de 12 semaines, suivie d'une phase d'extension en ouvert de 12 semaines. Il s'agit de la première étude réalisée en collaboration par des dermatologues et des rhumatologues afin d'évaluer l'efficacité de l'éta nercept sur les symptômes à la fois cutanés et articulaires du psoriasis. Les 752 patients inclus présentaient un psoriasis cutané (avec atteinte de plus de 10% de la surface corporelle, PGA \geq 3) et un rhumatisme psoriasique actif (défini par au moins deux articulations gonflées/douloureuses, et douleur articulaire depuis au moins trois mois avant l'inclusion). Sur les 752 patients, 379 ont reçu des injections sous-cutanées d'éta nercept 50 mg deux fois par semaine pendant 12 semaines. Les 373 autres patients ont été traités par éta nercept à la dose de 50 mg une fois par semaine (et par un placebo une fois par semaine) pendant 12 semaines également. Lors de la phase d'extension en ouvert, tous les patients ont

reçu 50 mg par semaine d'étanercept pendant 12 semaines. Le critère d'évaluation principal était le PGA (≤ 1) à la semaine 12. Les patients qui n'atteignaient pas une amélioration du PGA d'au moins une unité à 12 semaines étaient retirés de l'étude. Ainsi, 92% des patients (695) ont achevé l'étude.

L'étanercept a été efficace au niveau cutané : l'amélioration des lésions cutanées (PGA 0/1, PASI 75) a été significativement plus rapide et plus importante pour le groupe traité par étanercept 50 mg deux fois par semaine pendant 12 semaines. Au bout de 24 semaines, les résultats des deux groupes étaient similaires (Tableau 7) [107,108].

	Groupe 50 mg 2/sem	Groupe 50 mg/sem
Pourcentage de patients ayant un PGA de 0/1		
Semaine 12	46%	32%
Semaine 24	56%	50%
Pourcentage de patients atteignant un PASI 75		
Semaine 12	55%	36%
Semaine 24	70%	62%
Pourcentage d'amélioration du score PASI		
Semaine 12	71%	62%
Semaine 24	78%	74%

Tableau 7 : Résultats de l'étude PRESTA : efficacité cutanée [107, 108]

Au niveau articulaire, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes de traitement pendant toute la durée de l'étude. Les réponses ACR (score du Collège américain de rhumatologie, mesurant le pourcentage d'amélioration du nombre des articulations enflées ou douloureuses, et un minimum de trois sur cinq autres mesures cliniques) sont présentées dans le tableau 8.

	Groupe 50 mg 2/sem	Groupe 50 mg/sem
ACR 20	72%	69%
ACR 50	52%	54%
ACR 70	35%	37%

Tableau 8 : Résultats de l'étude PRESTA : efficacité articulaire [107, 108]

L'étanercept est donc efficace tant sur les lésions cutanées que sur les lésions articulaires du psoriasis. Le schéma de traitement par 50 mg deux fois par semaine pendant 12 semaines, suivi de 50 mg par semaine paraît plus efficace et ce, plus rapidement, sur les lésions cutanées. La dose de 50 mg par semaine semble suffisante pour l'amélioration des manifestations articulaires. Les deux schémas peuvent donc être utilisés pour le traitement du psoriasis cutané avec ou sans rhumatisme psoriasique. Le RCP de l'étanercept recommande une dose de 50 mg deux fois par semaine ou 50 mg par semaine pendant 12 semaines suivie

de 50 mg par semaine pour le traitement du psoriasis cutané. Les recommandations du RCP concernant le traitement du rhumatisme psoriasique sont de 50 mg par semaine [107, 108].

VIII-1.2.3. Etude PRISTINE

Une étude récente (étude van de Kerkhof *et al.*) a montré que l'amélioration de la sévérité du psoriasis chez des patients traités par 50 mg d'étanercept une fois par semaine était comparable à celle chez des patients recevant des injections d'étanercept 25 mg deux fois par semaine [109, 110].

L'objectif de l'étude PRISTINE était d'évaluer l'efficacité de l'étanercept à deux différents dosages (50 mg deux fois par semaine puis une fois par semaine *versus* 50 mg par semaine dès le début) chez des patients psoriasiques utilisant en même temps des traitements topiques autant que nécessaire. Cette étude randomisée, multicentrique, en double aveugle sur 12 semaines, puis en ouvert sur 12 autres semaines, présentait le même schéma que l'étude PRESTA. Sur les 273 patients, 136 ont reçu des injections sous-cutanées d'étanercept 50 mg deux fois par semaine pendant 12 semaines en double insu, puis 50 mg une fois par semaine pendant les 12 dernières semaines en ouvert. Les 137 autres patients ont été traités par étanercept à la dose de 50 mg une fois par semaine (et par un placebo une fois par semaine) pendant 12 semaines, puis par 50 mg une fois par semaine uniquement pendant 12 autres semaines. Le critère principal d'évaluation était le pourcentage de patients répondeurs PASI 75 au terme des 24 semaines (Figure 19) [110].

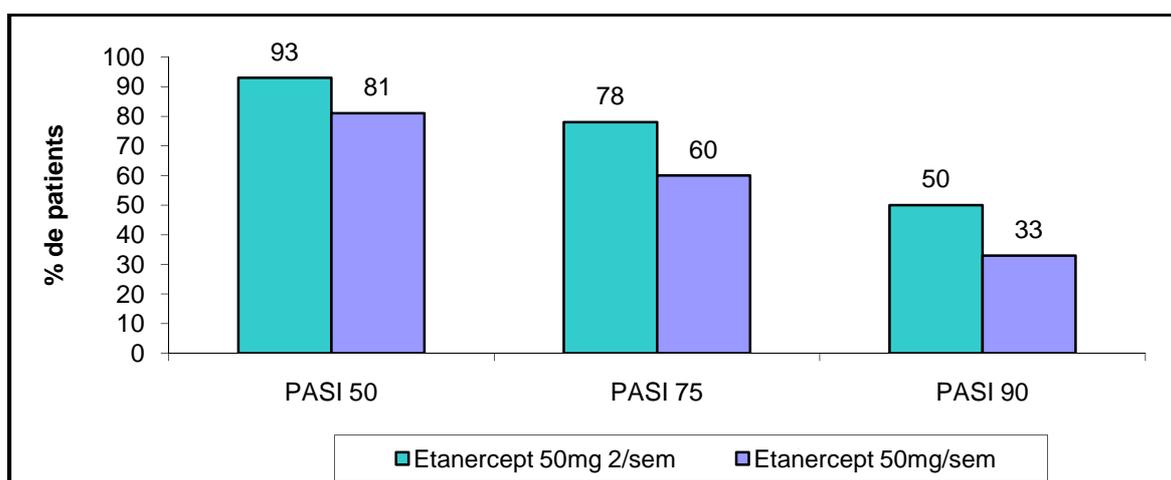


Figure 19 : Réponses PASI à la semaine 24 de l'étude PRISTINE [110]

Plus de trois quarts des patients du groupe traité par 50 mg deux fois par semaine jusqu'à la semaine 12 ont atteint une réponse PASI 75 après 24 semaines d'étude. Plus de deux tiers ont obtenu un PGA de 0 ou 1 (Tableau 9).

	Groupe 50 mg 2/sem	Groupe 50 mg/sem
Pourcentage de patients ayant un PGA de 0/1	69%	50%
Pourcentage d'amélioration du score PASI	82%	71%

Tableau 9 : Résultats de l'étude PRISTINE à la semaine 24 [110]

L'étanercept a été efficace dans les deux groupes. Un traitement topique concomitant ne fut nécessaire que pour une faible proportion de patients. Cela a permis d'optimiser la réponse thérapeutique de l'étanercept chez ces patients [110].

VIII-2. CAS DE L'INFLIXIMAB

L'efficacité de l'infliximab dans le psoriasis en plaques a été évaluée au cours de deux études de phase III, multicentriques, randomisées, en double-aveugle : SPIRIT et EXPRESS. Le critère principal d'évaluation de ces études était le nombre de patients ayant une réponse PASI 75 après 10 semaines de traitement. Il a été analysé en intention de traiter [65, 67, 111].

VIII-2.1. Etude SPIRIT

L'étude SPIRIT (*Study of Psoriasis with Infliximab Induction Therapy*) a évalué l'efficacité d'un traitement d'induction par l'infliximab. 249 patients psoriasiques traités auparavant par une puvathérapie ou un autre traitement systémique ont été inclus dans cette étude. Ils ont reçu des perfusions soit de placebo, soit d'infliximab à la dose de 3 ou 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6. A la semaine 10, la proportion de patients répondeurs PASI 75 était de 5,9% dans le groupe placebo, 71,7% dans le groupe infliximab 3 mg/kg, et 87,9% dans le groupe infliximab 5 mg/kg. A la semaine 26 (soit vingt semaines après la dernière dose d'induction reçue), 13,8% des patients dans le groupe infliximab 3 mg/kg et 30% des patients dans le groupe infliximab 5 mg/kg présentaient une amélioration d'au moins 75% de leur PASI initial. Les lésions de psoriasis sont peu à peu réapparues dans l'intervalle des vingt semaines sans perfusion. Cependant, aucun effet rebond n'a été constaté [65, 67].

VIII-2.2. Etude EXPRESS

L'étude EXPRESS (*European InfiXimab for Psoriasis (Remicade®) Efficacy and Safety Study*), réalisée en Europe et au Canada, avait pour objectif d'évaluer l'efficacité d'un traitement d'induction et d'entretien par l'infliximab chez 378 patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère [111, 112].

Les patients ont été randomisés en deux groupes : un groupe « placebo » composé de 77 patients, et un groupe « infliximab » composé de 301 patients. Dans un premier temps, les patients ont reçu des perfusions de placebo ou d'infliximab à la dose de 5mg/kg (selon le groupe auquel ils appartenaient) aux semaines 0, 2 et 6 (phase d'induction) suivies d'un traitement d'entretien toutes les 8 semaines. Pour le groupe « infliximab », les perfusions d'entretien ont été poursuivies jusqu'à la 46^{ème} semaine. En ce qui concerne le groupe « placebo », le traitement d'entretien par placebo a été poursuivi jusqu'à la semaine 22, puis un cross-over était prévu. Ces patients bénéficiaient alors d'un traitement d'induction par infliximab 5 mg/kg à partir de la semaine 26, puis d'un traitement d'entretien jusqu'à la semaine 46. Au bout de 50 semaines, l'évaluation finale était réalisée.

Les résultats de l'étude à la semaine 10 sont présentés Figure 20.

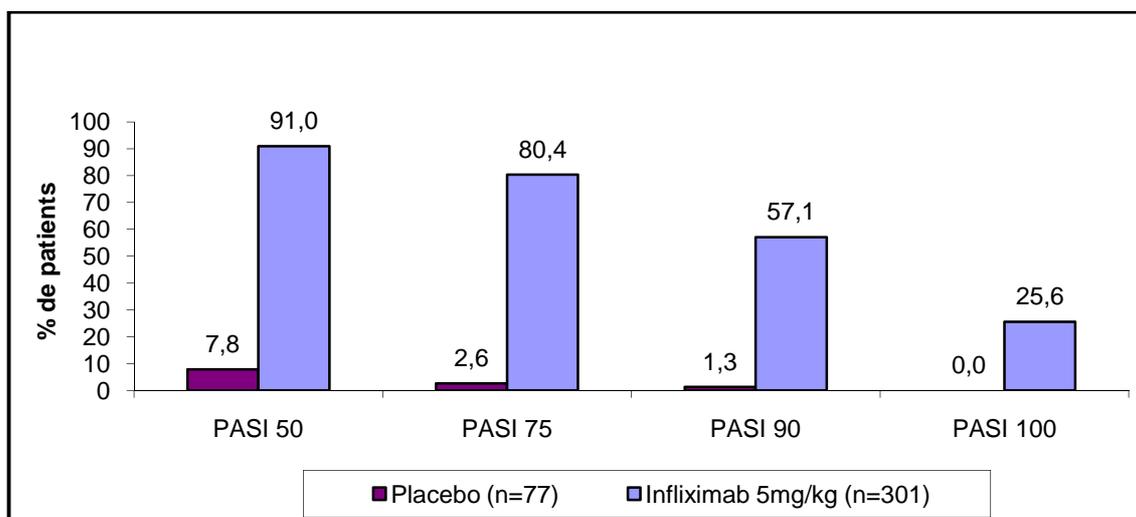


Figure 20 : Résultats de l'étude EXPRESS : réponse PASI à S10 [65, 67, 111, 112]

Grâce au groupe « infliximab », l'étude a permis de montrer que le bénéfice clinique est maintenu à long terme (au bout des 50 semaines), avec un PASI 75 retrouvé chez 60,5% des patients. Dans le groupe « placebo », les résultats obtenus après cross-over à la 24^{ème} semaine sont similaires à ceux obtenus lors du traitement d'induction pour les patients du groupe « infliximab » (Tableau 10).

	Groupe placebo (→ infiximab à la semaine 24)	Groupe infiximab 5mg/kg
Semaine 10		
PASI 50	7,8%	91,0%
PASI 75	2,6%	80,4%
PASI 90	1,3%	57,1%
Semaine 24		
PASI 50	6,5%	89,9%
PASI 75	3,9%	82,2%
PASI 90	1,3%	58,3%
Semaine 50		
PASI 50	89,7%	68,7%
PASI 75	76,5%	60,5%
PASI 90	50,0%	45,2%

Tableau 10 : Résultats de l'étude EXPRESS [65, 67]

Des améliorations significatives de la qualité de vie ont également été observées. Le score DLQI à l'inclusion était de 11,8 pour le groupe « placebo » et de 12,7 pour le groupe « infiximab ». A la semaine 10, il avait diminué en moyenne de 0,4 et 10,3 points respectivement dans chaque groupe [65, 67, 111, 112].

L'étude EXPRESS II a confirmé les résultats obtenus dans la 1^{ère} étude en obtenant des scores PASI comparables, aux 10^{ème} et 24^{ème} semaines [113]. L'objectif de cette étude était de comparer deux schémas de traitement d'entretien par infiximab (avec deux dosages différents, 3 et 5 mg/kg), après un traitement d'induction classique (injections aux semaines 0, 2 et 6). A partir de la 14^{ème} semaine, les patients ont reçu soit des injections régulières toutes les 8 semaines, soit des injections « au besoin ». La stratégie d'entretien régulier a donné des résultats de scores PASI significativement meilleurs, quel que soit le dosage : 78% des patients à la semaine 26 pour le groupe régulier, contre 57,6% pour le groupe « au besoin » avec une dose de 5 mg/kg. De plus, il a été montré une perte d'efficacité de l'infiximab lorsque les injections étaient réalisées à plus de 16 semaines d'intervalle [43].

VIII-3. CAS DE L'ADALIMUMAB

VIII-3.1 Avant commercialisation

Les principales études ayant étudié l'efficacité de l'adalimumab chez des patients psoriasiques adultes sont deux études de phase III, menées en double aveugle *versus* placebo (étude REVEAL) et *versus* méthotrexate et placebo (étude CHAMPION). Le critère principal dans ces études était le nombre de patients répondeurs PASI 75 après 16 semaines de traitement. Les résultats ont été analysés en intention de traiter. Ces deux études ont montré des améliorations significatives du score DLQI à la 16^{ème} semaine [65, 67, 114].

VIII-3.1.1. Etude REVEAL

L'étude REVEAL, d'une durée de 52 semaines, a inclus 1212 patients pour trois périodes de traitement. Pendant la période A (semaine 0 à semaine 16), les patients, randomisés en deux groupes, recevaient un placebo ou HUMIRA® à la dose initiale de 80 mg, puis 40 mg une semaine sur deux à partir de la première semaine. Au bout de 16 semaines, les patients répondeurs PASI 75 poursuivaient dans la période B (semaine 16 à semaine 33). Ils recevaient alors une injection de 40 mg d'HUMIRA® en ouvert une semaine sur deux. Enfin, les patients traités par HUMIRA® pendant la période A et dont la réponse restait supérieure ou égale au PASI 75 à la semaine 33 étaient de nouveau randomisés pendant la période C (semaine 33 à semaine 52) pour recevoir un placebo (groupe « retraitement ») ou 40 mg d'HUMIRA® (groupe « continu ») en double aveugle pendant les 19 dernières semaines.

Après 16 semaines d'étude, 71% des patients traités par l'adalimumab ont présenté une amélioration supérieure ou égale à 75% du score PASI, contre 7% des patients ayant reçu le placebo (Figure 21). La différence entre les pourcentages de patients répondeurs PASI 75 dans les deux groupes a été significative dès la 4^{ème} semaine. Lors de cette première visite (semaine 4), il a été observé une amélioration moyenne du score PASI de 52% pour le groupe traité par adalimumab *versus* 9% pour le groupe placebo. La réponse clinique à l'adalimumab a donc été rapide.

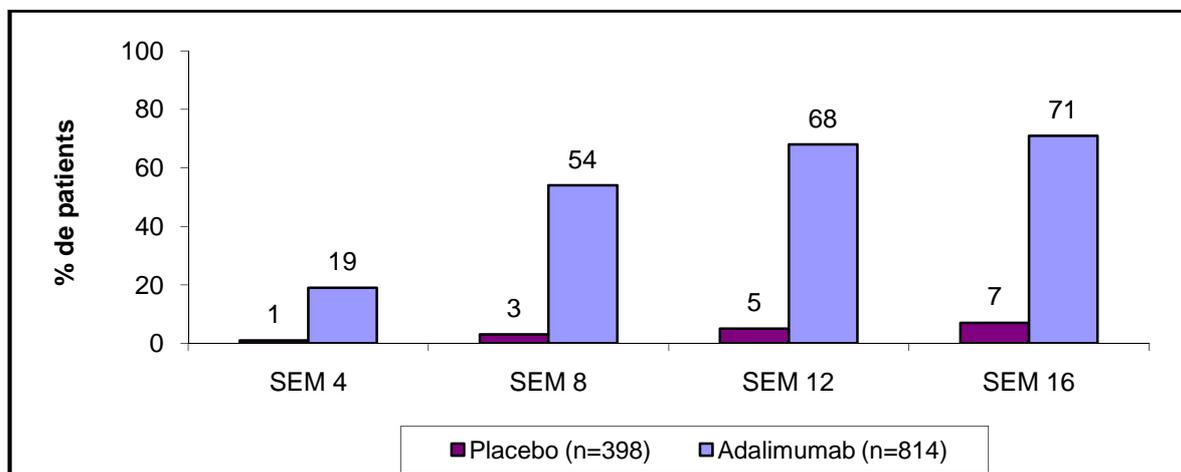


Figure 21 : Résultats de l'étude REVEAL : réponse PASI 75 [114, 115]

Près de 1 patient sur 2 traités par HUMIRA® ont été répondeurs PASI 90 à la semaine 16, et près de 1 sur 5 ont été répondeurs PASI 100 (Figure 22).

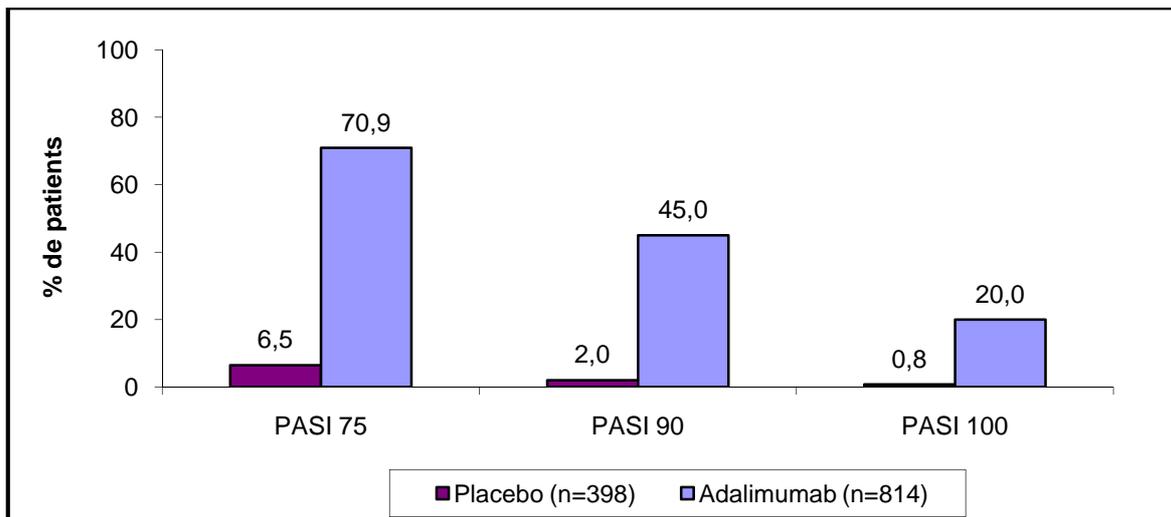


Figure 22 : Résultats d'efficacité de l'étude REVEAL à S16 [65, 67, 114]

Le second critère d'évaluation de l'étude REVEAL était le taux de perte de réponse appropriée en période C (au cours des semaines 33 à 52 incluse). Il se définit par une amélioration de la réponse PASI inférieure à 50% par rapport à l'inclusion, et un minimum de 6 points d'augmentation du score PASI par rapport à la semaine 33. Seulement 5% des patients de nouveau randomisés pour recevoir l'adalimumab ont présenté une diminution de la réponse appropriée à la semaine 52, contre 28% des patients ayant poursuivi avec le placebo [65, 67, 114, 115]. A l'arrêt du traitement, la perte de réponse adéquate chez ces patients est survenue après un temps médian de 105,5 jours, soit 15 semaines. On a alors observé une période temporaire de réactivation du psoriasis. A l'issue des 52 semaines de l'étude, 44,9% des patients ayant arrêté l'adalimumab à la semaine 33 pour recevoir le placebo étaient répondeurs PASI 75 et 18,9% répondeurs PASI 90, contre respectivement 83,7% et 56,7% pour les patients ayant poursuivi l'adalimumab sans interruption [116].

VIII-3.1.2. Etude CHAMPION

L'étude CHAMPION, d'une durée de 16 semaines, a comparé l'efficacité de l'adalimumab à celle du méthotrexate et d'un placebo chez 271 patients psoriasiques. Ces patients ont été randomisés en 3 groupes. Le premier, composé de 108 patients, a reçu une dose initiale de 80 mg d'adalimumab, suivie d'injections de 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la première semaine. Un autre groupe de 110 patients a été traité par méthotrexate à la dose initiale de 7,5 mg/semaine, augmentée selon la tolérance et l'efficacité jusqu'à la dose maximale de 25 mg/semaine. Un placebo a été administré au dernier groupe (53 patients) [16, 65, 67, 117].

Les pourcentages de patients répondeurs PASI 75 sont présentés Figure 23.

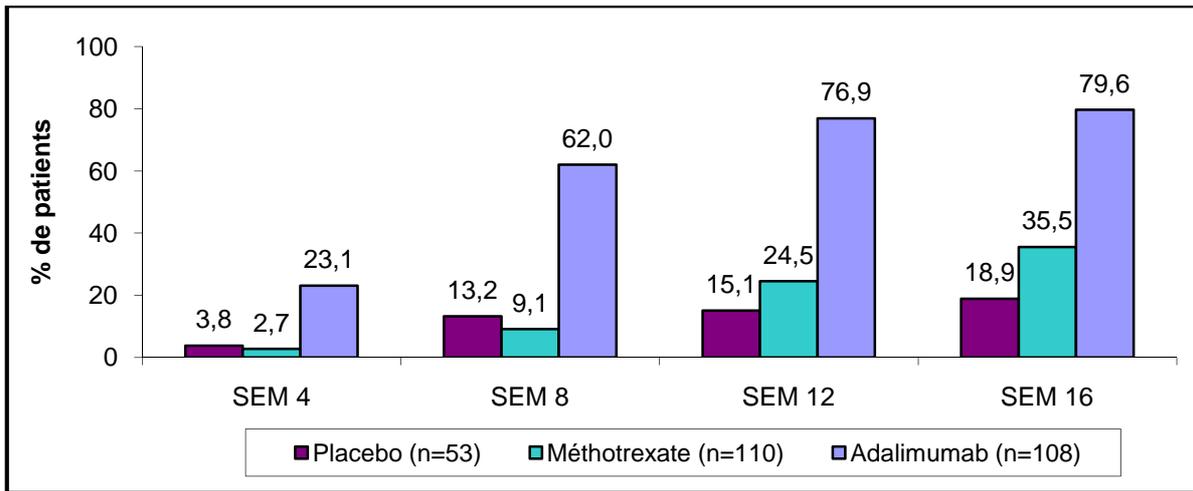


Figure 23 : Résultats de l'étude CHAMPION : réponse PASI 75 [16, 65, 67, 117]

Semaine 4, l'amélioration moyenne du score PASI était de 57% sous Humira, contre 22% sous méthotrexate et 15% sous placebo. La réponse à l'adalimumab a donc été significativement plus rapide [16].

La figure 24 montre les résultats d'efficacité au bout de 16 semaines.

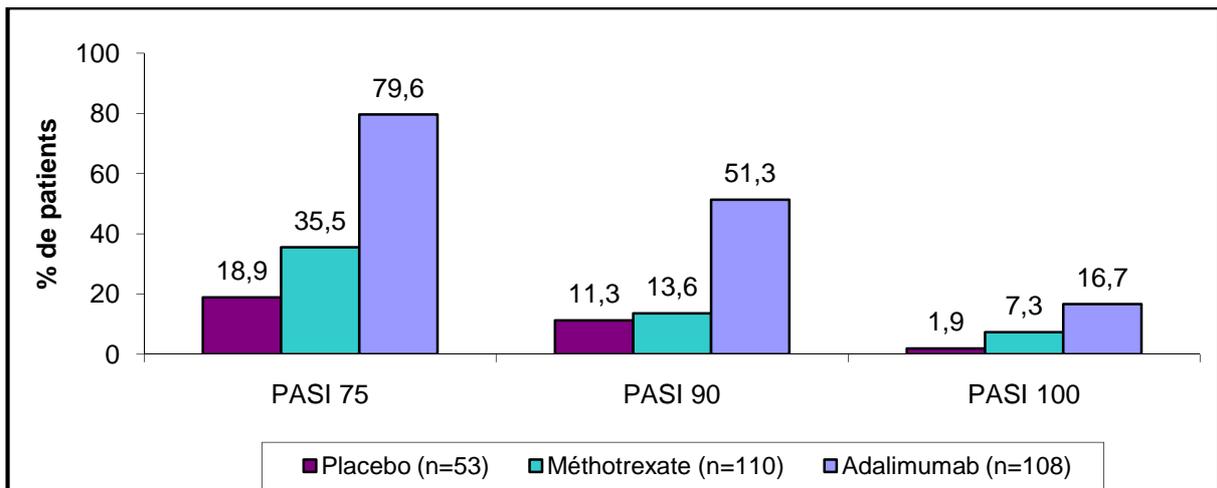


Figure 24 : Résultats d'efficacité de l'étude CHAMPION à S16 [65, 67, 95]

Au vu des résultats de cette étude, l'adalimumab semble nettement plus efficace que le méthotrexate. Cependant, les résultats concernant le méthotrexate peuvent être discutés car les doses utilisées étaient relativement faibles en comparaison à celles utilisées en pratique [95].

Dans un second temps, l'étude CHAMPION a évalué en ouvert l'apport de l'adalimumab en relais du méthotrexate. 95 patients ayant reçu du méthotrexate pendant 16 semaines ont alors été traités par adalimumab pendant 24 semaines supplémentaires. Les résultats à la semaine 40 ont montré une augmentation du pourcentage de patients répondeurs PASI 75 [43, 113].

VIII-3.2. Après commercialisation

VIII-3.2.1. Etude REVEAL à long terme

Une période d'extension en ouvert de l'étude REVEAL a permis d'évaluer l'efficacité de l'adalimumab à long terme. Cette étude en ouvert de 108 semaines a fait suite aux 52 semaines de l'étude initiale, portant à 160 semaines (3 ans) la durée totale de l'étude REVEAL. Dans cette étude, les patients répondeurs PASI 75 aux semaines 16 et 33, et ayant reçu l'adalimumab jusqu'à la semaine 52, ont poursuivi ce traitement sans interruption pendant les 108 semaines restantes (groupe « continu »). Les patients ayant reçu le placebo de la semaine 33 à la semaine 52 ont été retraités par adalimumab à la dose de 40 mg une semaine sur deux, de la semaine 52 à la semaine 160 (groupe « retraitement ») [116, 118].

L'étude a montré que le traitement continu permettait un maintien de la réponse thérapeutique jusqu'à la 3^{ème} année, avec un PASI 75 atteint chez 74,7% des patients du groupe « continu » à la semaine 160. Pour les patients du groupe « retraitement », on a observé une récupération de la réponse thérapeutique après 36 semaines de retraitement, avec un taux de patients répondeurs PASI 75 similaire à celui du groupe traité en continu (Figure 25) [116].

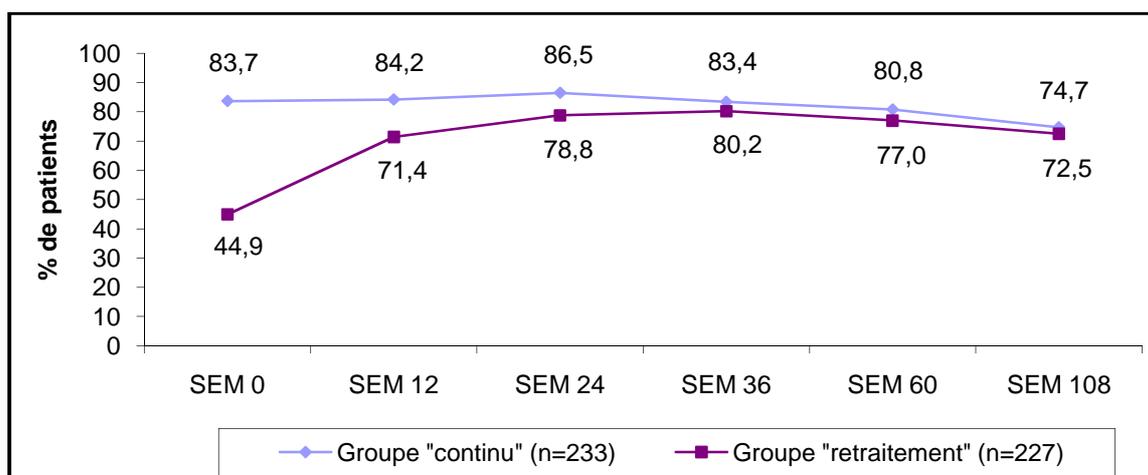


Figure 25 : Réponses PASI 75 lors de la période d'extension en ouvert de l'étude REVEAL [116]

Au bout des 160 semaines de traitement, les réponses PASI 90 sont comparables dans les deux groupes (autour de 48%). Cependant, il a été remarqué que le retraitement était moins efficace chez les patients pour lesquels la perte de réponse avait été la plus importante et rapide, et ayant atteint un niveau de réponse inférieur au PASI 75 au terme de la période d'arrêt (correspondant à la fin des 52 semaines de l'étude initiale, et au début de l'étude d'extension). En conclusion, il est donc envisageable d'interrompre et de reprendre un traitement par adalimumab sans conséquence majeure à long terme sur l'efficacité clinique [116].

VIII-3.2.2. Etude Papp *et al.* sur le retraitement

Une étude en ouvert réalisée par Papp *et al.* et publiée cette année dans le *BJD* avait pour but d'évaluer l'efficacité de l'adalimumab après arrêt du traitement puis reprise chez des patients atteints de psoriasis modéré à sévère. Cette étude était divisée en 3 périodes : une première période de traitement, suivie d'une phase d'arrêt, et enfin une période de retraitement (période R). Le critère d'évaluation principal était le PGA.

Un groupe de patients a été plus particulièrement étudié : il s'agissait de patients présentant un psoriasis contrôlé, avec un PGA de 0 (psoriasis blanchi) ou 1 (psoriasis minimal), pendant 12 semaines ou plus lors de la première période, c'est-à-dire avant l'interruption du traitement par adalimumab. Sur ces 285 patients, 178 ont rechuté pendant la phase d'arrêt du traitement, le temps médian de perte de réponse étant estimé à 141 jours. Les lésions psoriasiques ne sont pas réapparues chez 107 patients. Les patients n'ayant pas rechuté après 40 semaines d'arrêt ont été retraités par adalimumab, de même que les patients ayant rechuté (période R). A l'entrée en période R, le score PASI était en moyenne de 7,3 pour les patients ayant rechuté, et de 2,9 pour les autres.

Les résultats au bout des 16 semaines de retraitement pour les 2 groupes sont présentés Figure 26.

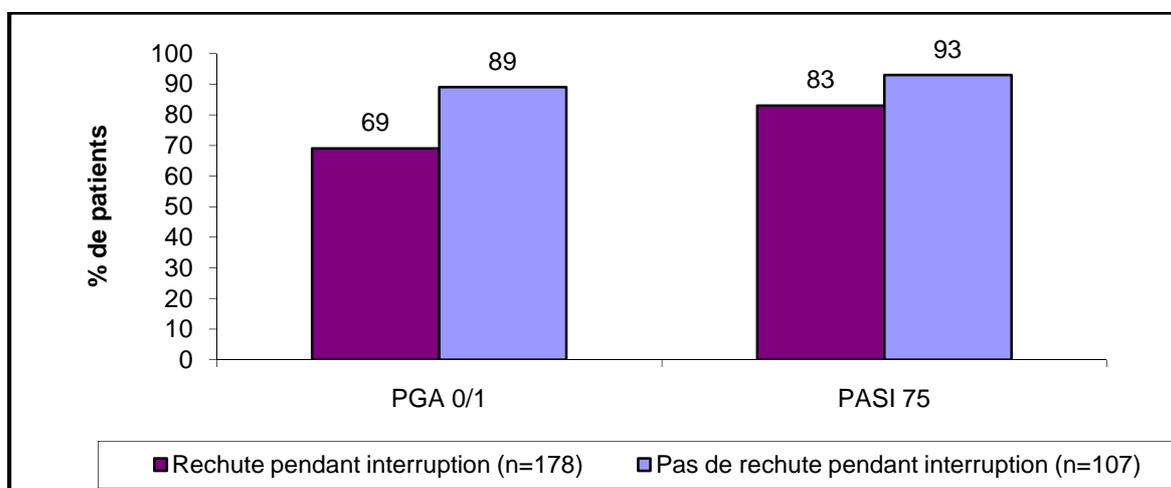


Figure 26 : Résultats de l'étude Papp *et al.* à S16 [119]

76% des patients ont atteint un PGA de 0 ou 1 à la semaine 16 de retraitement : 69% des patients ayant récidivé pendant la phase d'arrêt, et 89% des patients n'ayant pas récidivé. De plus, on a observé que les patients ayant rechuté tardivement (après le temps médian) ont plus de probabilité d'atteindre le PGA 0/1 à S16 que ceux qui ont rechuté rapidement (avant le temps médian).

En conclusion, la reprise d'un traitement par adalimumab semble efficace pour les patients dont le psoriasis est stabilisé avant l'arrêt. Les patients retraités avant de rechuter obtiennent de meilleurs résultats que lorsque le traitement est repris après une rechute du psoriasis. Cependant, les patients traités par adalimumab qui arrêtent le traitement et rechutent ont une bonne probabilité de récupérer une réponse thérapeutique après retraitement. HUMIRA® peut donc être utilisé en traitement continu ou discontinu. Le traitement continu n'ayant pas été étudié ici, nous ne pouvons tirer de conclusions définitives sur la comparaison traitement intermittent *versus* traitement continu [119].

VIII-3.2.3. Etude BELIEVE

L'étude BELIEVE randomisée en double aveugle, d'une durée de 16 semaines, a évalué l'efficacité de l'adalimumab dans le psoriasis chez des patients précédemment traités ou non par anti-TNF α . Un critère d'inclusion de l'étude était l'échec antérieur, l'intolérance ou la contre-indication d'au moins deux traitements systémiques classiques, comme le prévoit l'AMM des anti-TNF α . Les patients inclus, au nombre de 730, ont reçu de l'adalimumab à la dose initiale de 80 mg, suivie de 40 mg une semaine sur deux à partir de la première semaine. On leur a également appliqué soit un véhicule topique (placebo), soit l'association calcipotriol/bétaméthasone en topique une fois par jour pendant quatre semaines, puis selon les besoins. Le critère principal d'évaluation, analysé en intention de traiter, était le PASI 75 à la semaine 16.

L'étude a montré qu'il n'y avait pas de différence significative concernant les réponses d'efficacité à la semaine 16 pour les patients traités par adalimumab et applications de calcipotriol/bétaméthasone *versus* ceux traités par adalimumab seul. Les résultats suivants sont donc présentés en combinant les populations de ces deux groupes.

Sur les 730 patients, 282 (38,6%) avaient précédemment reçu un traitement par anti-TNF α et 448 (61,4%) étaient anti-TNF α naïfs. Ces derniers ont obtenu des réponses PASI 75 légèrement plus élevées : 71,7% à la semaine 16 contre 61,7% pour les patients ayant déjà été traités par anti-TNF α . Le pourcentage de patients atteignant une réponse PASI 75 était plus faible pour les patients traités antérieurement par infliximab (58,5%) que pour ceux traités antérieurement par étanercept (65,3%). Les patients traités auparavant par deux ou plus anti-TNF α ont moins bien répondu à l'adalimumab que ceux traités avec un seul anti-TNF α par le passé (49% contre 64,5%). 58,6% des patients n'ayant pas répondu à un précédent anti-TNF α ont atteint le PASI 75 à la semaine 16.

L'étude BELIEVE a donc montré des résultats similaires entre les groupes avec et sans traitement anti-TNF α antérieur. De plus, l'adalimumab peut être efficace chez certains patients en situation d'échec, d'échappement thérapeutique ou d'intolérance à un précédent anti-TNF α . Les patients qui ne répondent pas à un anti-TNF α ne seront donc pas forcément en échec thérapeutique avec un autre anti-TNF α . Ainsi, plusieurs études ont mis en évidence des améliorations du score PASI lors du changement (« switch ») entre adalimumab et étanercept, ou étanercept et infliximab par exemple, chez des patients en échappement thérapeutique avec le premier anti-TNF α [120].

VIII- 4. CONCLUSION SUR LES ÉTUDES D'EFFICACITÉ

Les anti-TNF α ont tous montré une efficacité rapide dans le traitement du psoriasis. Les études cliniques restent cependant informatives quant à l'efficacité des différentes molécules prises individuellement. A ce jour, aucune étude n'a permis de comparer ces molécules frontalement et d'évaluer leurs différences d'efficacité [101].

A moyen terme (trois mois de traitement), les anticorps monoclonaux (infliximab et adalimumab) se révèlent très efficaces et permettent d'atteindre une réponse PASI 75 chez environ 7 à 8 patients sur 10 traités. L'étanercept quant à lui présente une efficacité légèrement inférieure avec environ 50% de patients répondeurs PASI 75 à la posologie de 50 mg deux fois par semaine (Figure 27) [95].

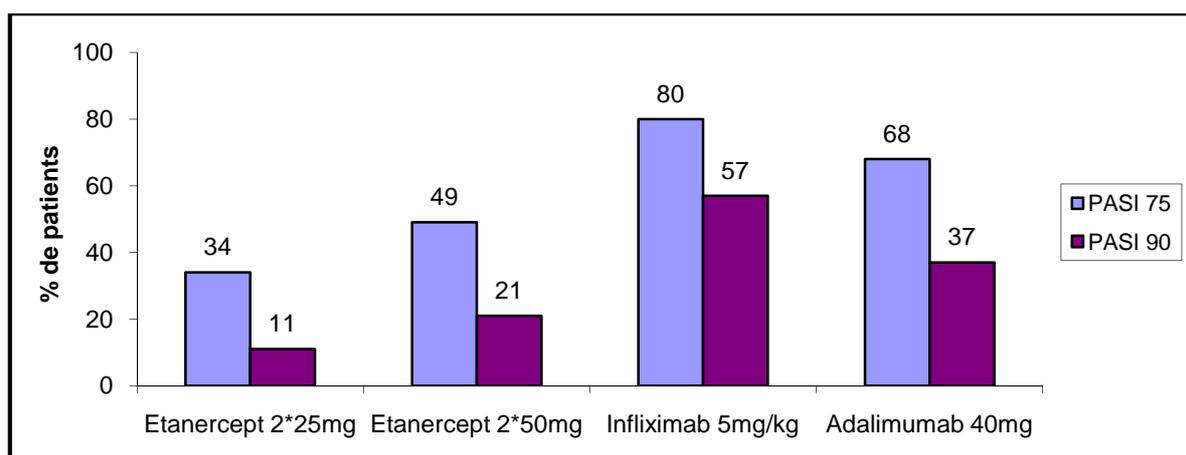


Figure 27 : Comparaison des réponses PASI 75 et 90 obtenues dans des études différentes pour l'infliximab (données à S10), l'étanercept et l'adalimumab (données à S12) [113, 95]

Toutefois, il existe 10 à 15% de patients non-répondeurs aux traitements anti-TNF α [121]. Il semblerait que les patients ne répondant pas à une molécule puissent répondre à une autre [78]. Des rotations entre anti-TNF α sont donc possibles.

De plus, l'efficacité de ces traitements diminue à long terme et des échappements thérapeutiques peuvent survenir. Ils sont définis par une perte d'efficacité avec aggravation de la maladie après une réponse significative au traitement dans un premier temps. La production d'anticorps dirigés contre les médicaments pourrait en être la cause [102]. La présence d'anticorps anti-infliximab a en effet été corrélée à une moins bonne réponse thérapeutique. Il en serait de même pour l'adalimumab mais cela n'a pas encore été prouvé [51].

4^{ème} PARTIE :
ÉTUDE SUR L'UTILISATION ET L'EFFICACITÉ DES
ANTI-TNF α AU CHU DE NANTES

I- DESCRIPTION DE L'ÉTUDE

Nous avons recensé tous les patients psoriasiques ayant été traités ou étant traités par biothérapie au CHU de Nantes, depuis 2005 (année des premiers traitements par biothérapie dans le psoriasis au CHU) jusqu'à fin août 2010. Au total, 98 patients ont été inclus dans cette étude, patients suivis dans le service de dermatologie par les médecins spécialistes suivants : Pr STALDER, Dr BARBAROT, Dr BERNIER, Dr QUEREUX et Dr VOURCH.

Cette étude rétrospective a pour objectifs d'analyser les caractéristiques de l'échantillon de patients suivis et les conditions de prescription des anti-TNF α , ainsi que d'évaluer leur efficacité à travers le nombre d'améliorations, d'échecs et d'échappements thérapeutiques.

Pour mener à bien cette analyse, nous avons établi une « fiche-patient » remplie à l'aide des données retrouvées dans les dossiers cliniques des patients (Annexe 3). Cette fiche comprend différents items concernant le patient, l'expression de sa maladie, les traitements systémiques reçus (par le passé et au moment de l'analyse) et les résultats aux tests PASI et DLQI déterminant la sévérité du psoriasis et permettant ainsi d'évaluer l'efficacité des anti-TNF α . Certains dossiers étant incomplets, les données non trouvées ou non exploitables ont été notées « NR » pour « non renseignées ».

II- CARACTÉRISTIQUES DE LA COHORTE DE PATIENTS : DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES ET D'ACTIVITÉ DE LA MALADIE

II-1. RÉPARTITION SELON LE SEXE

L'échantillon de patients est composé de 35 femmes et 63 hommes, soit respectivement 35,7% et 64,3%. Rappelons que, dans la population générale, le psoriasis touche indifféremment les hommes et les femmes.

II-2. RÉPARTITION SELON L'ÂGE

II-2.1. Age au moment de l'analyse

L'âge moyen des patients au moment de l'analyse est de 46,7 ans ($\pm 14,8$) avec pour extrêmes 12 et 85 ans (Figure 28). La médiane se situe à 45 ans.

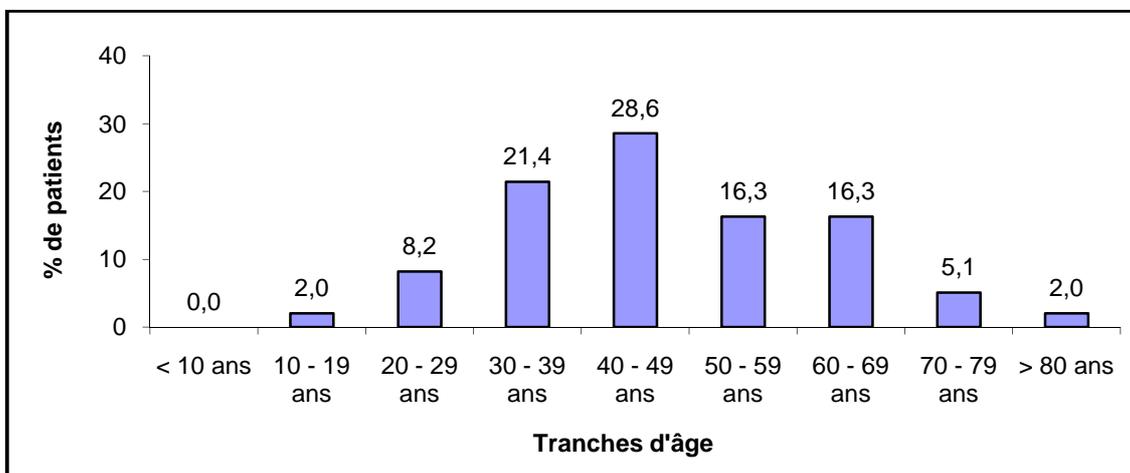


Figure 28 : Répartition des patients en fonction de leur âge au moment de l'analyse

II-2.2. Age à l'apparition du psoriasis

La moyenne d'âge d'apparition des lésions de psoriasis est de 26,9 ans ($\pm 14,9$) avec pour extrêmes 6 et 75 ans (Figure 29). La médiane est de 22 ans.

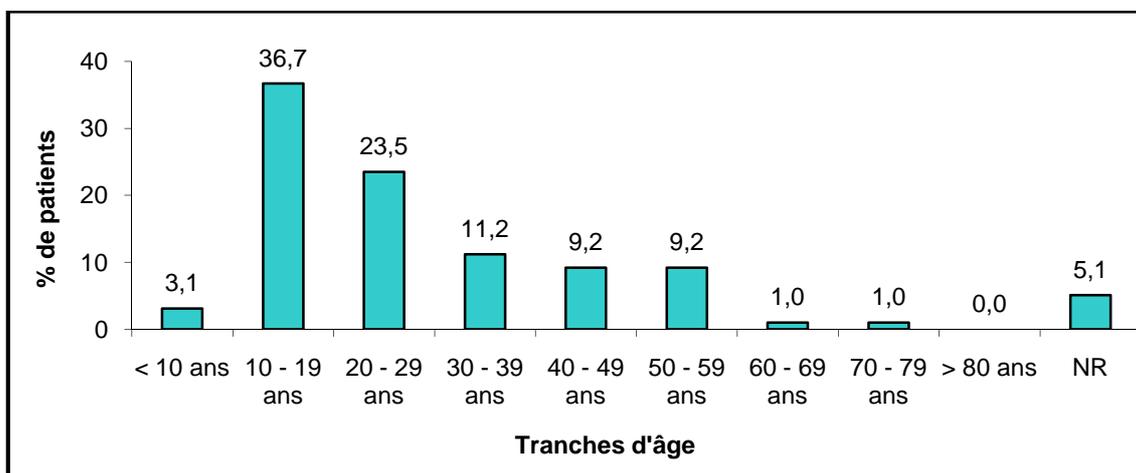


Figure 29 : Répartition des patients en fonction de leur âge à l'apparition du psoriasis

Pour la majorité des patients, le psoriasis est apparu avant l'âge de 30 ans, ce qui correspond à la définition du psoriasis de type I. Comme nous l'avons vu dans la première partie, cette forme de la maladie, d'apparition précoce, est caractérisée par une évolution clinique sévère, pouvant expliquer la nécessité du recours au traitement par anti-TNF α .

II-2.3. Age à l'instauration de la première biothérapie

L'âge moyen à l'instauration d'un traitement par biothérapie est de 44,5 ans ($\pm 14,8$) et la médiane 42,5 ans (Figure 30). Les limites s'étendent de 12 à 82 ans.

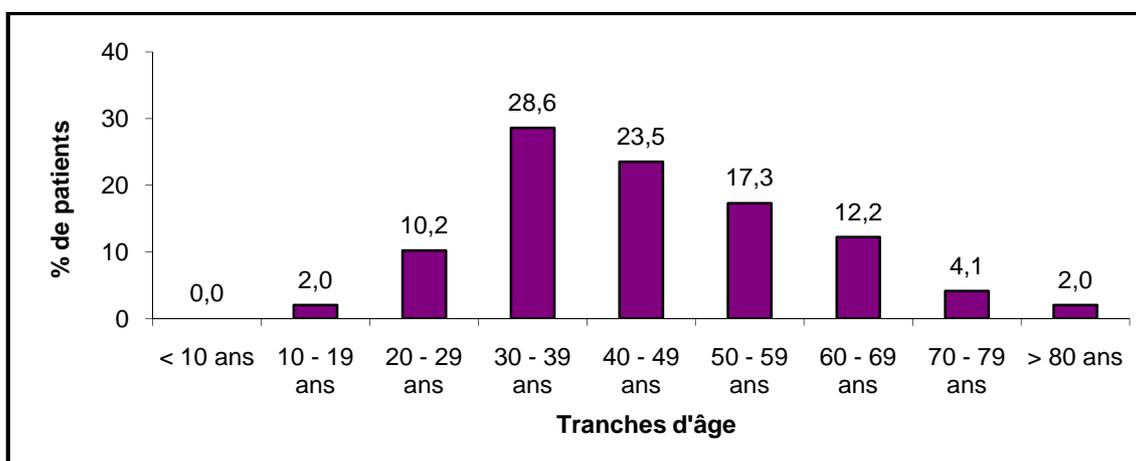


Figure 30 : Répartition des patients en fonction de leur âge à l'instauration de la première biothérapie

II-3. ANCIENNETÉ DU PSORIASIS

Au moment de l'analyse, les patients souffraient de psoriasis depuis en moyenne 20,2 années ($\pm 10,5$, limites : 3 à 54 années) et depuis 19,5 années en médiane.

Le psoriasis était présent depuis 17,8 années en moyenne ($\pm 10,3$, médiane : 16 années) lorsque la première biothérapie a été instaurée chez ces patients, avec des écarts allant de 2 à 52 années (Figure 31).

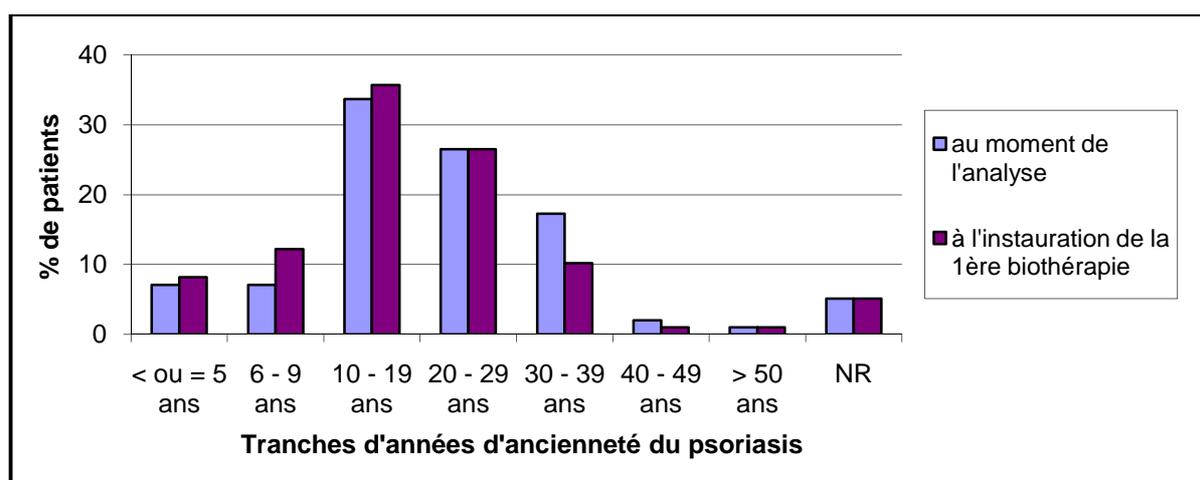


Figure 31 : Répartition des patients selon l'ancienneté du psoriasis

Le délai entre l'apparition de la maladie et la mise en place d'un traitement par biothérapie est donc assez long (environ 20 ans). En effet, les anti-TNF α ne sont pas utilisés en première intention dans la prise en charge du psoriasis, mais seulement après épuisement des autres options thérapeutiques (traitements topiques et autres traitements généraux). Il faut également tenir compte de l'apparition récente des biothérapies dans le psoriasis.

II-4. EXPRESSION DE LA MALADIE

II-4.1. Aspects cliniques

Parmi les 98 patients, l'atteinte cutanée revêt différents aspects cliniques (Figure 32).

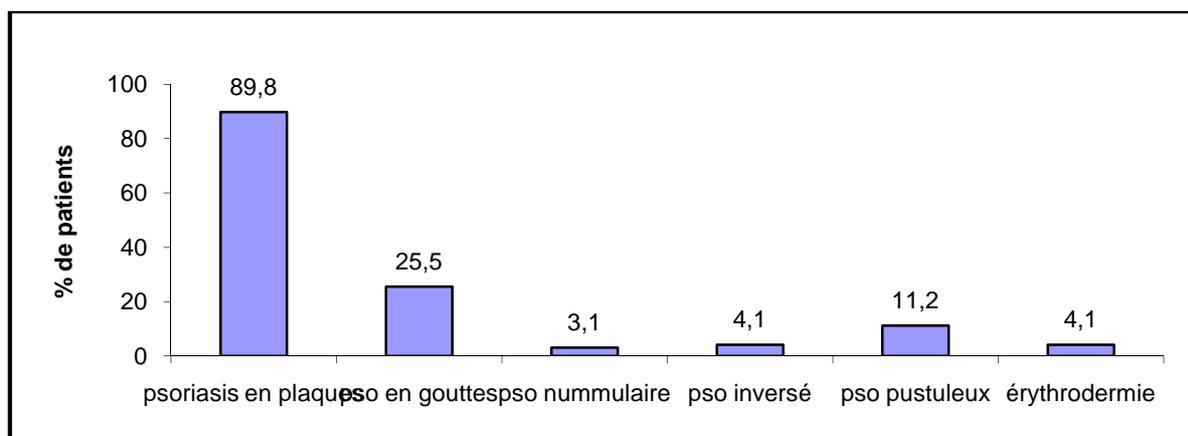


Figure 32 : Aspect clinique de l'atteinte cutanée

II-4.2. Localisations

La figure 33 montre les localisations particulières touchées par la maladie chez ces patients.

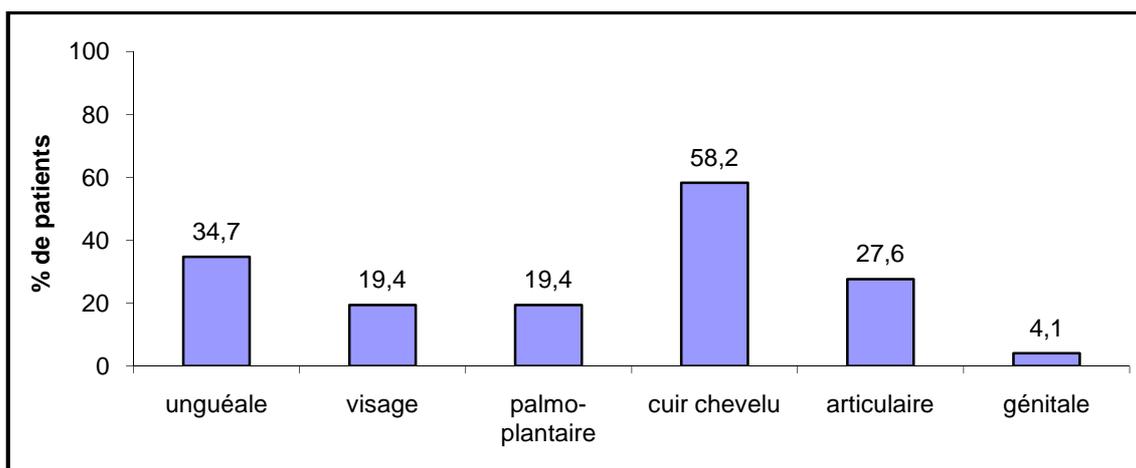


Figure 33 : Différentes localisations du psoriasis chez les patients étudiés

Plus de la moitié des patients présentent un psoriasis au niveau du cuir chevelu, l'une des zones « bastions » de la dermatose.

II-4.3. Cas du rhumatisme psoriasique

27 des patients de l'étude souffrent de rhumatisme psoriasique. Celui-ci est traité ou a été traité par différents médicaments (Figure 34).

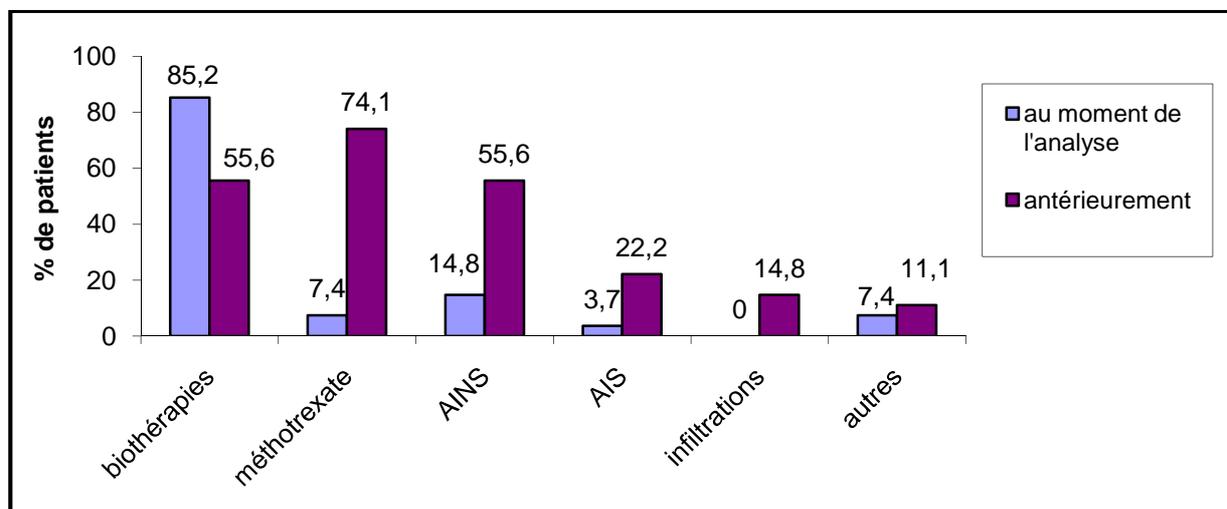


Figure 34 : Traitements du rhumatisme psoriasique utilisés chez les patients étudiés

Parmi les autres médicaments utilisés, on retrouve les traitements conventionnels tels que ARAVA[®], SALAZOPYRINE[®], les sels d'or.

II-5. ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX

Des antécédents familiaux de psoriasis sont observés chez un tiers des patients. Parmi ces 33 patients, le membre de la famille atteint varie (Figure 35).

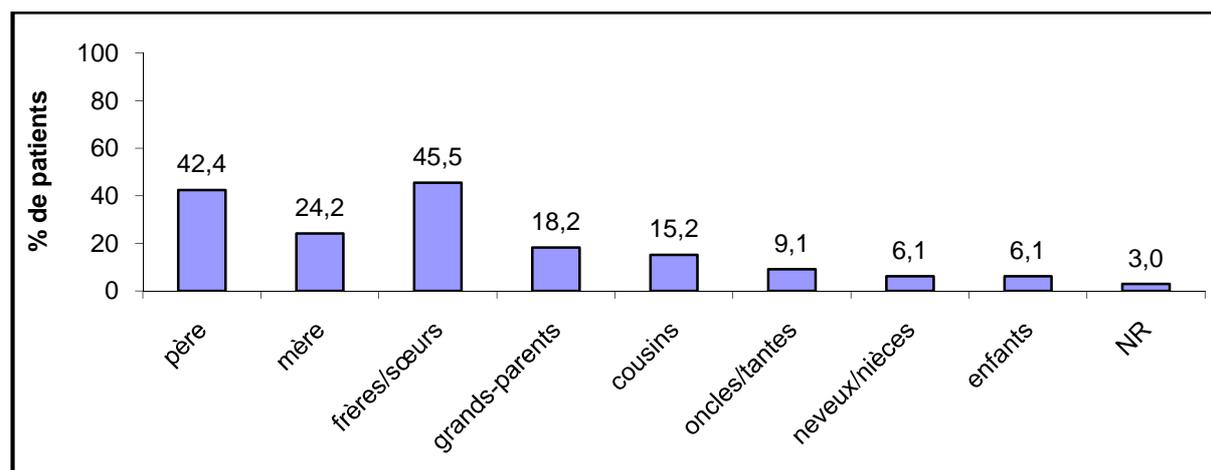


Figure 35 : Répartition des antécédents familiaux

66,3% des patients ne présentent aucun antécédent de psoriasis dans la famille.

II-6. FACTEURS AGGRAVANTS

Parmi les facteurs aggravants du psoriasis, nous avons étudié la consommation excessive d'alcool, le tabagisme, l'obésité et la prise de certains médicaments (Figure 36).

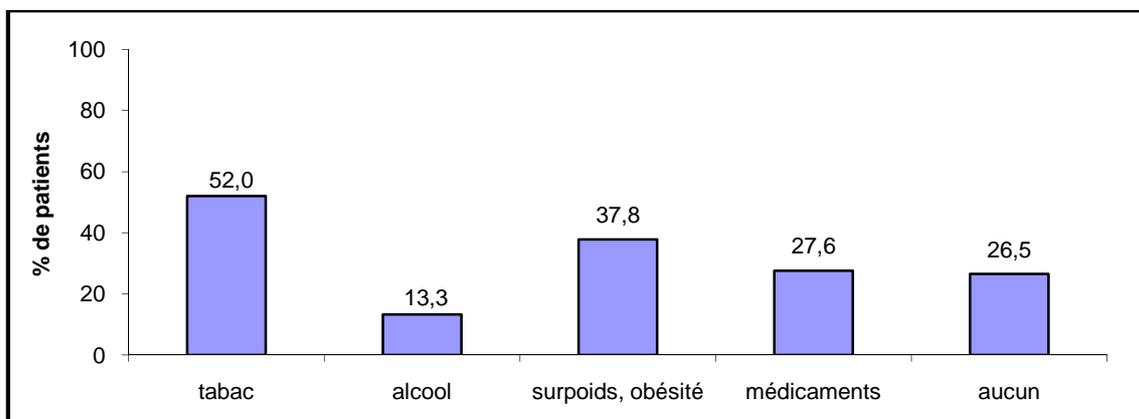


Figure 36 : Répartition des facteurs aggravants

Seulement 26 patients ne présentaient aucun facteur susceptible d'amplifier la dermatose.

II-6.1. Le tabagisme

Plus de la moitié des patients de l'étude sont fumeurs (35,7%) ou sont sevrés depuis moins de 20 ans (16,3%). En effet, on considère que le tabagisme ne constitue plus un facteur de risque d'aggravation de la maladie qu'après au moins 20 années de sevrage complet.

II-6.2. Les problèmes de poids

37 patients sur 98 présentent un problème de poids : 20 patients sont en surpoids (soit 20,4%) et 17 souffrent d'obésité (soit 17,3%). Or, il a été constaté qu'il existait une importante corrélation entre survenue d'un psoriasis et obésité.

II-6.3. Les médicaments

Nous avons pu noter une prise de médicaments susceptibles d'aggraver un psoriasis chez 27,6% des patients. 9 patients prenaient un de ces médicaments au moment de l'étude ou à l'instauration de l'anti-TNF α . 18 patients ont pris un médicament aggravant auparavant, alors qu'ils souffraient déjà de psoriasis.

Les médicaments les plus souvent mis en cause sont présentés Figure 37. Il s'agit majoritairement d'AINS (indométacine, kétoprofène, diclofénac). Viennent ensuite les β -bloquants (acébutolol, bisoprolol) et les IEC (enalapril).

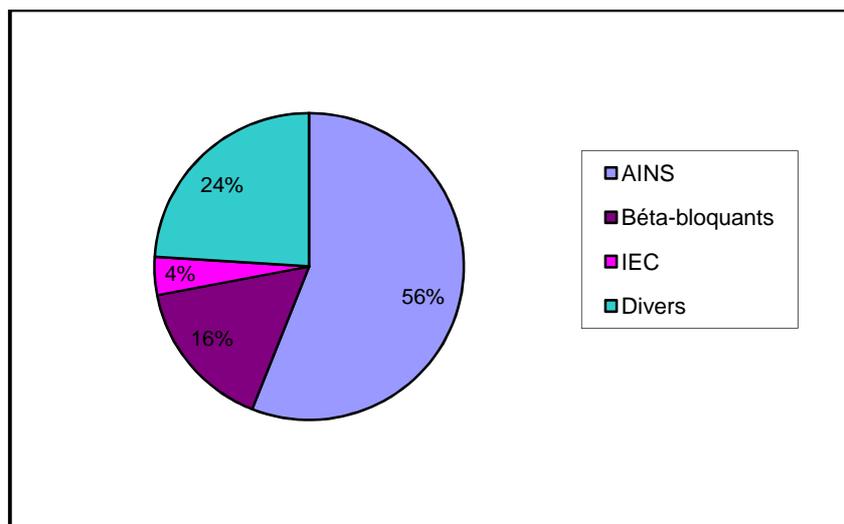


Figure 37 : Répartition des médicaments incriminés

Parmi les diverses autres molécules concernées dans une moindre mesure, on peut citer par exemple la fluoxétine, la venlafaxine, le diltiazem et la digoxine.

II-7. COMORBIDITÉS ASSOCIÉES

Le syndrome métabolique fait partie des comorbidités les plus souvent associées au psoriasis. 9 patients de l'étude présentent les symptômes du syndrome métabolique.

II-8. SÉVÉRITÉ DE LA MALADIE ET L'IMPACT SUR LA QUALITÉ DE VIE

II-8.1. Score PASI

Le score PASI moyen à l'instauration du premier anti-TNF α chez ces patients est de 18,7 (\pm 10,8), avec pour extrêmes 2,2 et 52,2. La médiane se situe à 17,9.

45,9% des patients présentaient un score supérieur ou égal à 10 à T0, ce qui correspond à un psoriasis sévère (Figure 38).

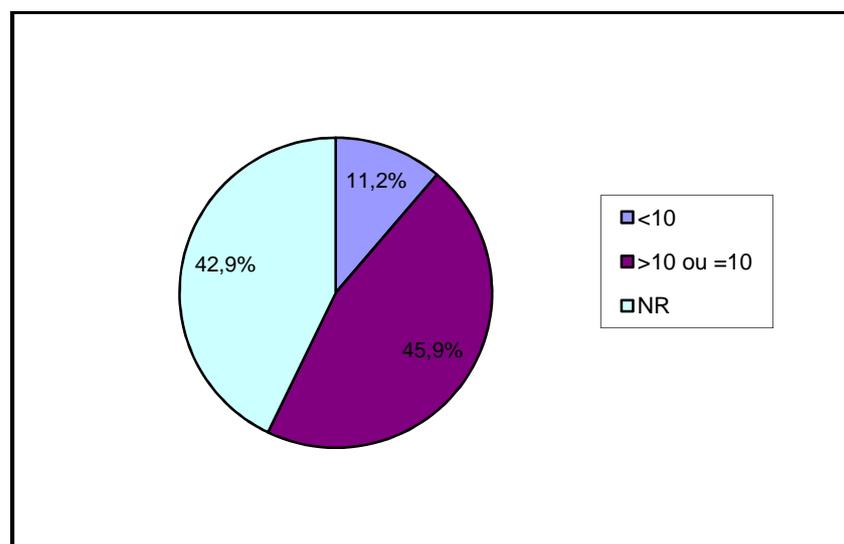


Figure 38 : Score PASI à l'instauration du premier anti-TNF α

Nous n'avons pas trouvé de données dans les dossiers-patients concernant le PASI initial pour 42 patients.

II-8.2. Score DLQI

La moyenne du score DLQI à l'instauration du premier anti-TNF α chez ces patients s'élève à 13,9 (\pm 6,2), la médiane à 15, avec des écarts allant de 0 à 24. 36,7% des patients avaient un score supérieur ou égal à 10 à T0 (Figure 39).

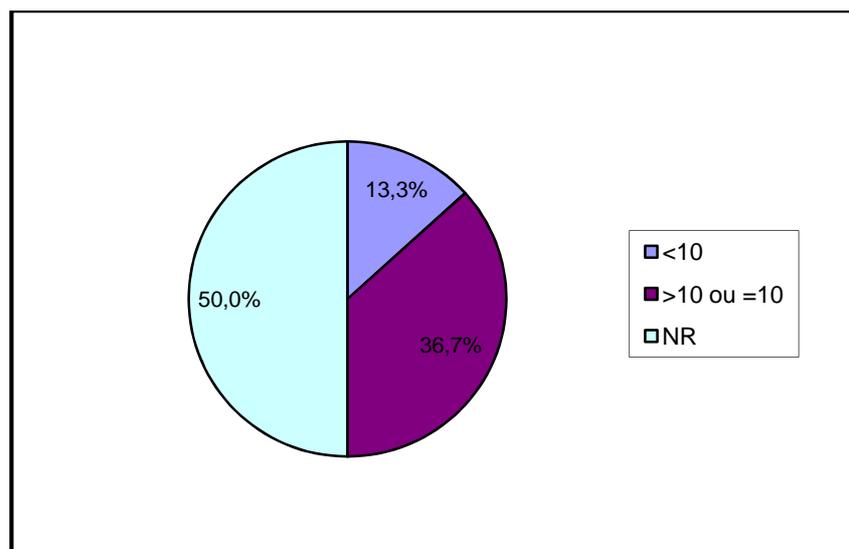


Figure 39 : Score DLQI à l'instauration du premier anti-TNF α

La moitié des scores DLQI à l'instauration n'est pas renseignée dans les dossiers.

II-9. BIOTHÉRAPIES UTILISÉES

II-9.1. Nombre de biothérapies utilisées par patient

Parmi les patients de l'étude, la majorité a été traitée ou est traitée par ENBREL[®]. Cela peut s'expliquer par le fait qu'il s'agit de la première biothérapie mise sur le marché pour le traitement du psoriasis. Bien que son AMM dans le psoriasis soit assez récente, HUMIRA[®] a été prescrit chez presque la moitié des patients (48 patients). 41 patients ont reçu des perfusions de REMICADE[®] et 17 ont bénéficié du RAPTIVA[®] avant son retrait du marché. Enfin, 5 patients ont été traités par STELARA[®] entre mars 2010, mois de sa commercialisation en France, et la fin de notre étude (fin août 2010) (Figure 40).

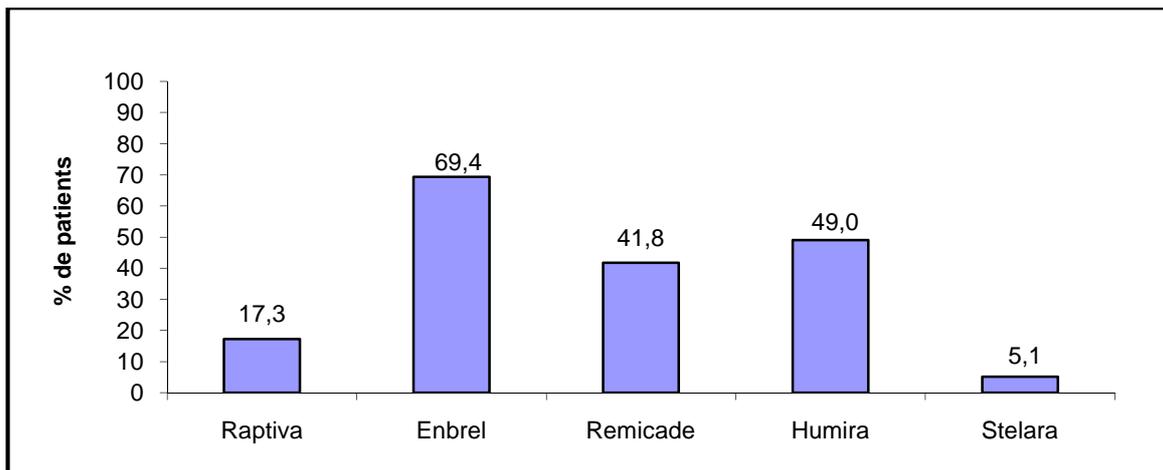


Figure 40 : Répartition des biothérapies utilisées

53,1% des patients (soit 52 patients) ont reçu plusieurs biothérapies au cours de la prise en charge de leur maladie : 2 biothérapies ont été successivement instaurées chez 27 patients, 3 chez 20 patients, et enfin, 4 chez 5 patients.

II-9.2. Switchs réalisés

Certains patients pour lesquels plusieurs biothérapies ont été utilisées ont subi des switchs (48 patients au total). Un switch est défini comme le remplacement d'une biothérapie par une autre, pour cause d'échec ou d'échappement thérapeutique. Si le patient a été traité par un autre traitement systémique (méthotrexate, ciclosporine par exemple) dans l'intervalle entre deux biothérapies, on ne parle plus de switch. Ici, on dénombre 75 switchs. Celui le plus souvent réalisé a été le changement ENBREL® pour REMICADE®, recensé 21 fois soit dans plus d'un quart des cas (Figure 41).

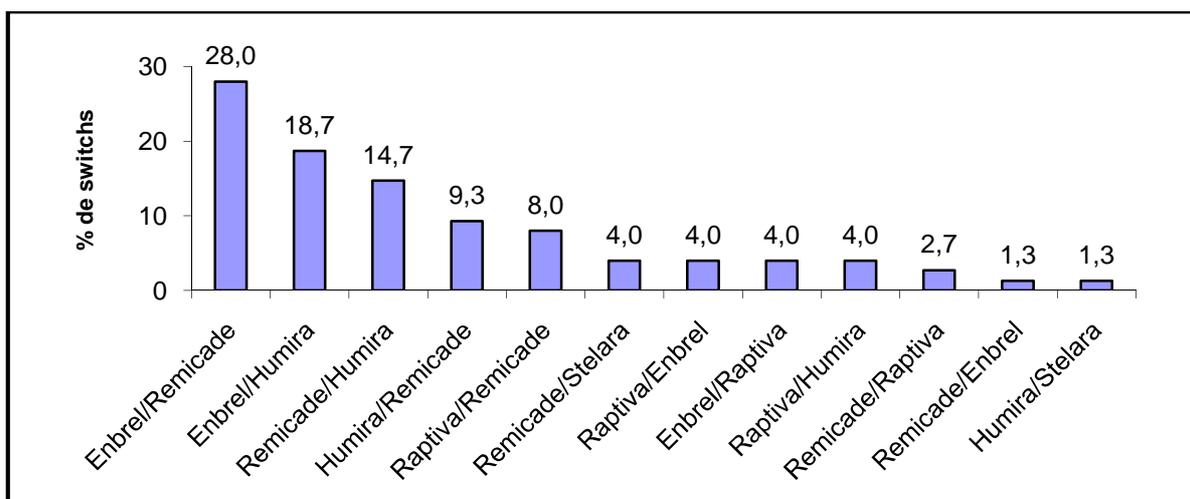


Figure 41 : Switchs réalisés entre biothérapies

II-9.3. Anti-TNF α utilisé à la fin de l'analyse

Au terme de l'étude, 68 patients sur 98 étaient toujours traités par anti-TNF α (69,4%) (Figure 42).

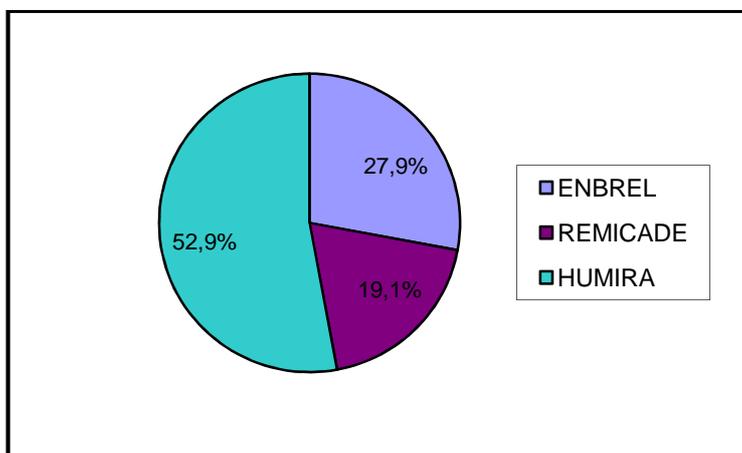


Figure 42 : Répartition des patients selon l'anti-TNF α utilisé à la fin de l'analyse

III- ÉTUDE PAR MOLÉCULE ANTI-TNF α

III-1. HUMIRA[®]

III-1.1. Caractéristiques du groupe de patients traités par HUMIRA[®]

Le traitement par HUMIRA[®] a été instauré chez 48 patients psoriasiques au CHU de Nantes. L'adalimumab est le premier anti-TNF α à avoir été utilisé pour 19 d'entre eux, soit 39,9%. Cependant, parmi ces 19 patients, un avait précédemment été traité par RAPTIVA[®], une autre biothérapie, et un autre avait reçu du certolizumab (un anti-TNF α) dans le cadre d'un essai clinique. Au terme de l'étude, les trois quarts des sujets (36 patients) étaient toujours sous HUMIRA[®].

A l'instauration du traitement, 14 patients souffraient de rhumatisme psoriasique associé à l'atteinte cutanée et 4 patients sur 48 présentaient les symptômes du syndrome métabolique.

Les 48 patients avaient pris au préalable divers traitements présentés Figure 43.

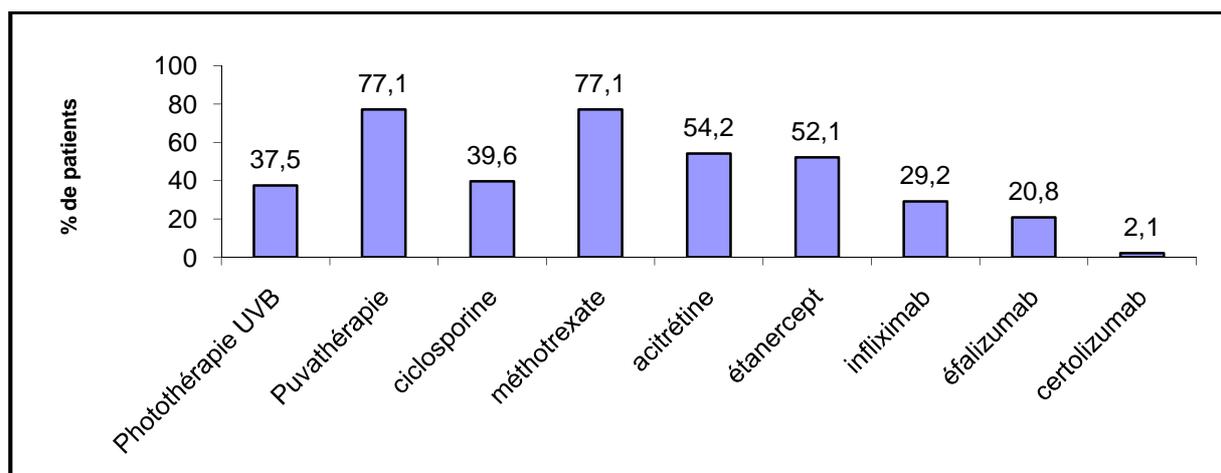


Figure 43 : Traitements antérieurs reçus avant l'instauration d'HUMIRA®

En ce qui concerne la sévérité de la maladie, le score PASI moyen à l'instauration d'HUMIRA® était de 19 (\pm 10) avec des valeurs comprises entre 4,6 et 45. La médiane était de 19,9. La moyenne du score DLQI à T0 s'élevait à 12,2 (\pm 5,3) et la médiane à 13, avec pour extrêmes 1 et 21. Toutefois, ces résultats sont à nuancer en raison de l'absence de certaines données. Ainsi, le score PASI moyen est calculé sur la base de 32 patients, soit deux tiers de l'échantillon, et le score DLQI moyen grâce aux données recueillies pour 25 patients, soit un peu plus de la moitié du groupe traité par HUMIRA®.

III-1.2. Motivation à la prescription

Rappelons que les anti-TNF α sont indiqués pour le traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, en cas d'intolérance, de contre-indication ou d'inefficacité d'au moins deux traitements généraux classiques (photothérapies, méthotrexate, ciclosporine).

18 patients sur 48 (soit 37,5%) ont été traités par HUMIRA® suite à l'intolérance d'un traitement général classique, et 5 patients (soit 10,4%) car ces autres traitements étaient contre-indiqués. L'échec thérapeutique d'un de ces traitements a motivé la prescription d'HUMIRA® pour la quasi totalité des patients (47 patients).

Dans 12,5% des cas, le médecin a été amené à prescrire HUMIRA® en raison d'une trop grande altération de la qualité de vie (pour 5 patients), ou pour la souplesse de sa voie d'utilisation comparée à celle du REMICADE® (pour un patient).

Parmi les 29 patients pour lesquels HUMIRA® n'était pas le premier anti-TNF α utilisé dans le traitement du psoriasis, les causes d'arrêt des précédents anti-TNF α sont diverses (Figure 44). Pour 5 patients, HUMIRA® a été prescrit après échec du précédent anti-TNF α : 3 après échec d'ENBREL® et 2 après échec d'ENBREL® et REMICADE®. Dans la moitié des cas (15 patients), un échappement thérapeutique a conduit à l'arrêt des anti-TNF α antérieurs : 6 sujets

ont rechuté sous ENBREL[®], 8 sous REMICADE[®], et 1 sous ENBREL[®] et REMICADE[®], avant de recevoir HUMIRA[®]. Le prescripteur a introduit HUMIRA[®] chez un patient qui ne tolérait pas ENBREL[®], et chez 11 patients pour lesquels le psoriasis était insuffisamment amélioré par ENBREL[®].

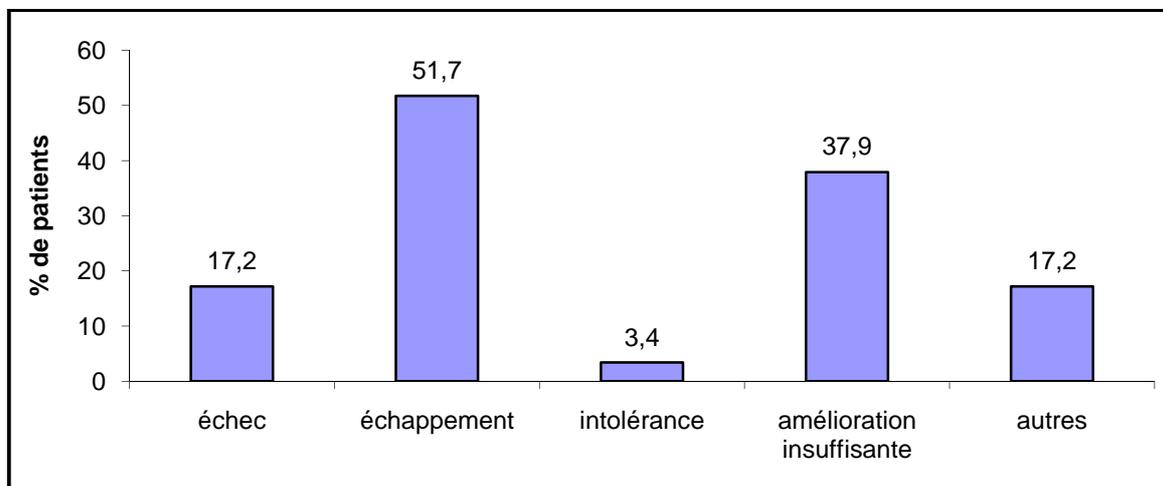


Figure 44 : Causes d'arrêt des précédents anti-TNF α

D'autres raisons ont été mises en évidence : 2 patients ont arrêté leur précédent anti-TNF α (pour l'un ENBREL[®] et pour l'autre REMICADE[®]) dans le but d'effectuer une fenêtre thérapeutique après blanchiment des lésions. Le médecin a ensuite choisi de changer de molécule lors de la reprise du traitement après récurrence de la maladie. Pour 3 patients, REMICADE[®] a été remplacé par HUMIRA[®] pour sa souplesse d'utilisation (patients ne désirant plus se déplacer à l'hôpital pour les perfusions de REMICADE[®]).

III-1.3. Tolérance

Sur les 48 patients traités par HUMIRA[®], 35 l'ont très bien toléré, 6 (12,5%) ont présenté des effets indésirables. Dans 14,6% des cas, soit les patients étaient perdus de vue au CHU, soit nous n'avions pas assez de recul par rapport à l'instauration du traitement pour pouvoir déterminer la tolérance de l'adalimumab.

Des manifestations cutanées sont apparues chez 3 patients. Le premier a vu son psoriasis s'aggraver sous HUMIRA[®]. Le deuxième a présenté des lésions érythémato-papuleuses atypiques au niveau des mains, ayant disparu à l'arrêt de l'adalimumab. Enfin, un psoriasis pustuleux palmo-plantaire est apparu chez le troisième : il s'agit d'une réaction paradoxale des anti-TNF α .

Un autre sujet a souffert de migraine ophtalmique avec aura, suite à une injection d'adalimumab. Un patient s'est plaint de douleur au niveau du point d'injection avec

induration durant quelques jours après l'administration. Plusieurs effets indésirables ont été observés après injection chez le dernier patient : une asthénie, un syndrome infectieux, une diarrhée ainsi qu'une altération du bilan biologique (NFS et bilan hépatique).

III-1.4. Efficacité

III-1.4.1. Sévérité de la maladie : réponses PASI

Sur les 48 patients ayant reçu HUMIRA[®], 10 ne sont pas comptabilisés pour le calcul des scores PASI à 3 mois de traitement. En effet, pour 6 sujets l'instauration de l'adalimumab était trop récente (moins de 3 mois). Une patiente n'est pas revenue en consultation après l'introduction du médicament et a donc été perdue de vue au CHU. Enfin, 3 patients ont arrêté HUMIRA[®] avant d'atteindre 3 mois de traitement car ils étaient en échec thérapeutique. A 3 mois, le dénominateur servant de base au calcul des pourcentages de patients répondeurs est donc de 38.

Les nombres de patients atteignant une réponse PASI 50, PASI 75, PASI 90 et PASI 100 à 3 mois sont respectivement de 15, 12, 10 et 3. Nous n'avons pas trouvé de scores PASI à 3 mois dans les dossiers de 22 patients. Un patient n'a pas été suffisamment amélioré pour atteindre le PASI 50, le traitement par HUMIRA[®] a échoué et a donc été interrompu au bout de 3 mois. Les pourcentages de répondeurs sont présentés Figure 45.

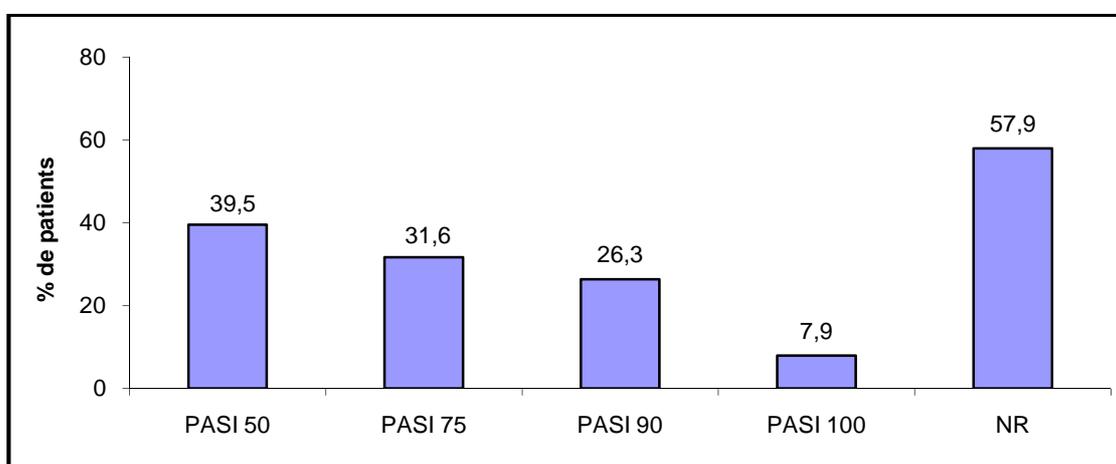


Figure 45 : Réponses PASI à 3 mois sous HUMIRA[®]

Le pourcentage de patients atteignant le PASI 75 à 3 mois est de 31,6%, contre en moyenne 68% dans les études de référence sur l'adalimumab. Sachant que plus de la moitié des scores ne sont pas renseignés, nos résultats sont difficilement comparables à ceux obtenus dans ces études.

Au bout de 6 mois de traitement, le dénominateur pour le calcul des pourcentages est de 25 patients, 23 sujets n'étant plus comptabilisés pour diverses raisons :

- recul insuffisant, l'instauration datant de moins de 6 mois (13 patients) ;
- perte de vue au CHU pour une patiente ;
- arrêt de l'adalimumab avant 6 mois de traitement pour 9 patients dont 7 cas d'échec thérapeutique, 1 cas d'intolérance et 1 cas de rémission complète avec essai de fenêtre thérapeutique.

Les nombres de patients atteignant une réponse PASI 50, PASI 75 et PASI 90 à 6 mois sont respectivement de 8, 8 et 7. Aucun patient n'a été totalement blanchi. Un sujet a obtenu une réponse inférieure au PASI 50, mais le traitement a tout de même été poursuivi. Les données sur les scores PASI de près de deux tiers des patients (16 patients sur 25) ne sont pas renseignées. La figure 46 montre les pourcentages de patients répondeurs à 6 mois.

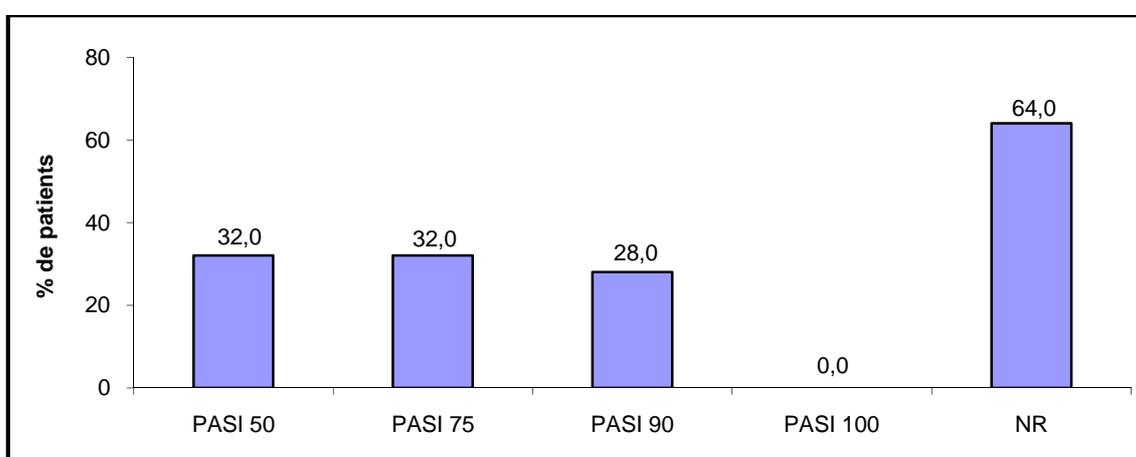


Figure 46 : Réponses PASI à 6 mois sous HUMIRA®

A un an de traitement, l'analyse a porté sur un nombre de 16 patients sur les 48 du départ. En effet, aux 23 patients non comptabilisés à 6 mois de traitement s'ajoutent 9 autres pour lesquels nous n'avons pas assez de recul sachant que l'instauration était inférieure à un an. Cela porte à 32 le nombre de patients non comptabilisés ici.

Les nombres de patients atteignant une réponse PASI 50, PASI 75, PASI 90 et PASI 100 à un an sont respectivement de 5, 5, 4 et 2. Nous ne disposons pas de données chiffrées des scores PASI pour 10 patients. Une patiente n'a pas atteint le PASI 50 à un an, après avoir été bien améliorée dans un premier temps : cela correspond à un échappement thérapeutique, et son traitement par HUMIRA® a été arrêté. Les pourcentages de sujets répondeurs sont présentés Figure 47. Rappelons, à titre indicatif, que dans l'étude REVEAL sur l'adalimumab, les pourcentages de patients ayant atteint une réponse PASI 75 et 90 au bout de 52 semaines de traitement étaient respectivement de 83,7% et 56,7%...

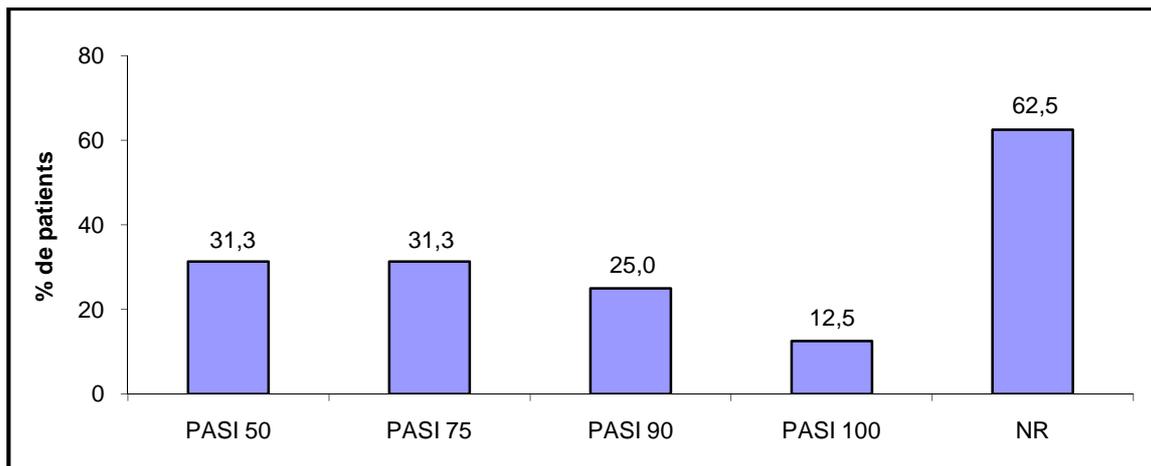


Figure 47 : Réponses PASI à 12 mois sous HUMIRA®

Les pourcentages de réponses PASI sous HUMIRA® à 3, 6 et 12 mois sont résumées Figure 48. En raison du nombre élevé de données manquantes, ces résultats sont plus faibles que ce à quoi nous pouvions nous attendre.

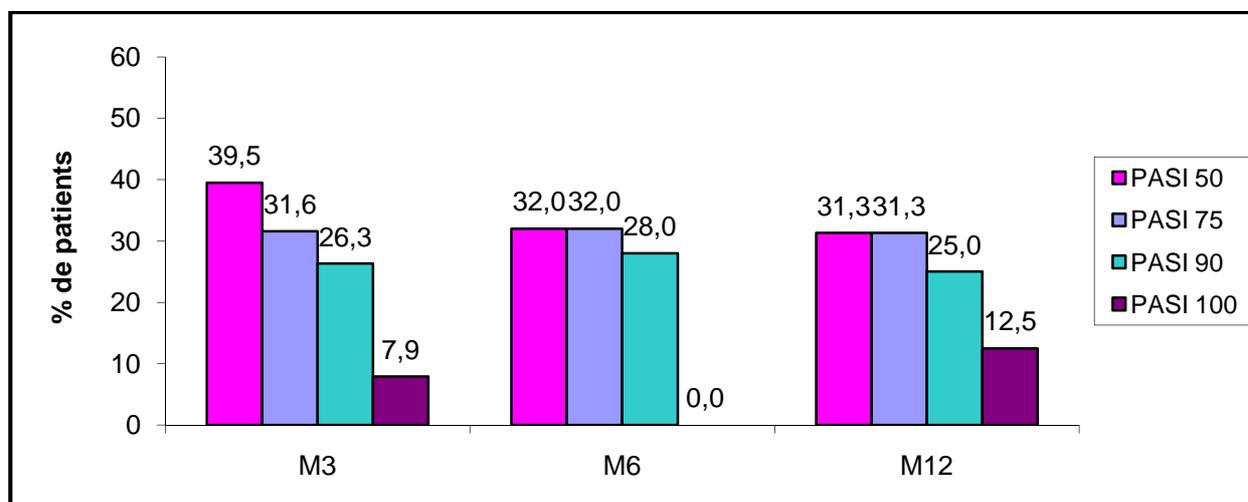


Figure 48 : Réponses PASI en fonction du temps sous HUMIRA®

III-1.4.2. Qualité de vie : scores DLQI

Les résultats obtenus au test DLQI sont présentés dans le tableau 11.

	DLQI <10	DLQI ≥10	NR
T0			
Effectif (n=48)	8	17	23
Pourcentage	16,7	35,4	47,9
M3			
Effectif (n=38)	4	3	31
Pourcentage	10,5	7,9	81,6
M6			
Effectif (n=25)	4	1	20
Pourcentage	16,0	4,0	80,0
M12			
Effectif (n=16)	2	1	13
Pourcentage	12,5	6,3	81,3

Tableau 11 : Résultats des scores DLQI sous HUMIRA®

Le nombre de données manquantes est considérable : près de la moitié à T0 et environ 80% à 3, 6 et 12 mois. Par conséquent, nos résultats ne sont pas interprétables et l'évolution des scores n'est pas celle attendue (Figure 49). En effet, le traitement par HUMIRA® est sensé améliorer la qualité de vie des patients. Le pourcentage de patients présentant un psoriasis sévère, ce qui correspond à un score DLQI supérieur ou égal à 10, devrait donc diminuer au cours du temps, et inversement pour le pourcentage de patients avec un score DLQI inférieur à 10.

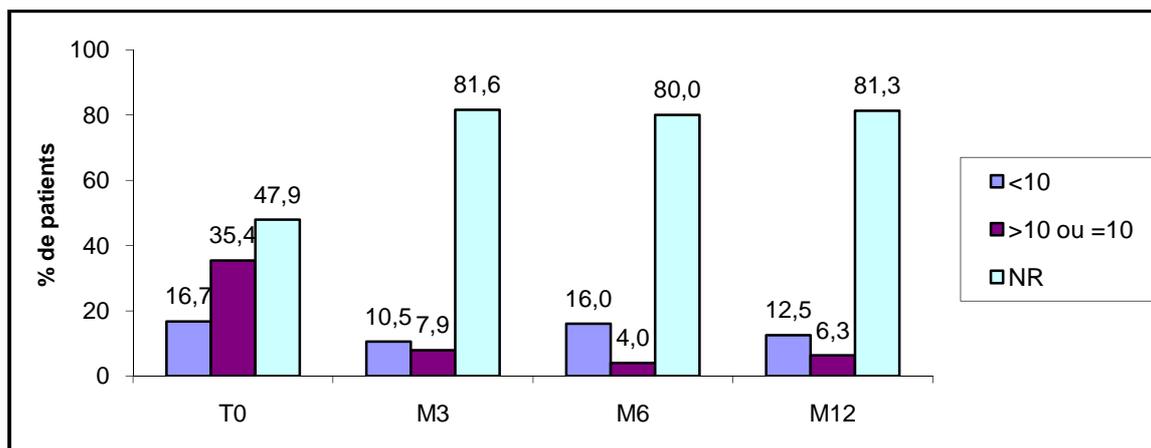


Figure 49 : Evolution des scores DLQI sous HUMIRA®

III-1.4.3. Réponses globales

Malgré le manque de données chiffrées, certaines informations présentes dans les comptes-rendus de consultations figurant dans les dossiers cliniques nous ont permis de déterminer la

réponse au traitement. Ainsi, sur les 48 patients traités par HUMIRA[®], les deux tiers (32 patients) ont été améliorés. Pour 8 patients (16,7%), l'adalimumab a conduit à un échec thérapeutique. Nous ne disposons pas de recul suffisant par rapport à l'instauration du traitement pour déterminer l'efficacité d'HUMIRA[®] chez 8 patients.

Parmi les 48 patients de ce groupe, le traitement par HUMIRA[®] a été arrêté chez 13 d'entre eux pour diverses raisons :

- échec thérapeutique pour 8 patients soit 61,5% ;
- échappement thérapeutique dans 2 cas soit 15,4% ;
- intolérance pour 3 patients soit 23,1% ;
- fenêtre thérapeutique pour 2 patients (15,4%) en rémission complète ;
- et problème hématologique non relié à la prise de l'anti-TNF α pour un sujet.

III-1.4.3.1. Groupe « amélioration »

III-1.4.3.1.1. Réponse aux précédents anti-TNF α

Sur les 32 patients améliorés sous HUMIRA[®], plus d'un tiers (12 patients) étaient anti-TNF α naïfs. Parmi les 20 autres patients, 11 n'avaient reçu qu'un seul anti-TNF α au préalable (ENBREL[®] dans 9 cas et REMICADE[®] dans 2 cas). 9 patients avaient été traités à la fois par étanercept et infliximab. Les réponses obtenues lors de ces précédents traitements sont résumées dans le tableau 12. Un patient ayant reçu ENBREL[®] auparavant l'a arrêté pour intolérance et efficacité incomplète. Un autre patient a échoué à l'étanercept et à l'infliximab avant d'être amélioré par l'adalimumab. Ces résultats nous montrent que les patients ne répondant pas à une molécule anti-TNF α peuvent répondre à une autre.

Précédents traitements anti-TNF α (n=20)	Réponse au traitement				
	échec	échappement	intolérance	amélioration insuffisante	bonne amélioration
1 seul anti-TNFα (n=11)					
ENBREL [®] (n=9)	1	4	1	3	1
REMICADE [®] (n=2)	0	2	0	0	0
2 anti-TNFα (n=9)					
ENBREL [®]	3	1	0	5	0
+ REMICADE [®]	1	6	0	0	2
Totaux	5	13	1	8	3

Tableau 12 : Réponse aux précédents anti-TNF α reçus

III-1.4.3.1.2. Échappements thérapeutiques secondaires

3 patients dont le psoriasis a été amélioré par HUMIRA[®] dans un premier temps ont ensuite rechuté sous traitement. Ces échappements thérapeutiques secondaires sont survenus après 12,

15 et 18 mois de traitement. La première patiente avait précédemment échoué à ENBREL[®] et rechuté sous REMICADE[®] au bout de 5 mois, notamment à cause de son inobservance. Après avoir également rechuté sous HUMIRA[®] à 12 mois de traitement, elle a repris l'infliximab. Au terme de l'étude, elle était traitée depuis un an et présentait de bons résultats.

Le deuxième patient, souffrant de rhumatisme psoriasique, n'avait pas été suffisamment amélioré sous ENBREL[®], sur le plan cutané et articulaire. HUMIRA[®] a été très efficace sur les deux plans pendant plus d'un an.

La troisième patiente, également atteinte de psoriasis articulaire, a reçu HUMIRA[®] en association au méthotrexate pendant un an (car ce dernier était inefficace seul) avec une très bonne efficacité sur les lésions cutanées et articulaires. Le méthotrexate a été arrêté, et la patiente a alors rechuté sous traitement par adalimumab seul. L'association méthotrexate/infliximab a ensuite été utilisée, entraînant une bonne amélioration, mais a dû être stoppée 6 mois après en raison d'un désir de grossesse.

III-1.4.3.1.3. Poursuite du traitement au-delà de 12 mois

A la fin de notre analyse, 3 patients étaient traités depuis plus d'un an par HUMIRA[®] avec succès. L'un était en rémission complète à 18 mois. Pour le deuxième, l'adalimumab était toujours efficace au bout de 15 mois. Enfin, le dernier présentait une petite récurrence à 18 mois et l'on suspectait un début d'échappement.

III-1.4.3.1.4. Deuxième cure

Une patiente qui avait arrêté HUMIRA[®] au bout de 4 mois car ses lésions étaient blanchies, a récidivé après 9 mois sans traitement. Celui-ci a donc été repris et a de nouveau entraîné une amélioration rapide du psoriasis. Au terme de l'étude, la patiente, traitée depuis plus d'un an, était en rémission complète. Son score PASI initial à l'instauration de l'anti-TNF α (première cure) était de 28.

III-1.4.3.2. Groupe « échec »

Sur les 8 patients en échec thérapeutique sous HUMIRA[®], plus d'un tiers (3 patients) étaient anti-TNF α naïfs. Parmi les 5 patients qui avaient déjà reçu un traitement par anti-TNF α au préalable, un sujet avait échoué à la fois à l'éta nercept et à l'infliximab. Les 4 autres n'avaient été traités que par un seul anti-TNF α . Dans 3 cas, il s'agissait d'ENBREL[®] dont un échec, un échappement thérapeutique, et une amélioration insuffisante.

Les lésions d'un patient ont quasiment été blanchies sous REMICADE[®] : au bout de 2 ans, le traitement a été arrêté, mais le patient a récidivé après 6 mois de fenêtre thérapeutique et le prescripteur a alors opté pour la mise sous HUMIRA[®].

Sur les 8 patients de ce groupe « échec sous HUMIRA[®] », 5 ont reçu un autre anti-TNF α après, en l'occurrence REMICADE[®]. On dénombre 2 échecs thérapeutiques et une amélioration insuffisante. Pour un patient, nous n'avons pas assez de recul pour conclure sur l'efficacité de l'infliximab. Enfin, le patient qui avait été blanchi sous REMICADE[®] avant d'échouer sous HUMIRA[®], a de nouveau très bien répondu au REMICADE[®], et était quasiment en rémission complète au terme de l'étude.

Ces résultats sont résumés dans le tableau 13 (chaque ligne correspondant à un patient).

Précédents anti-TNF α		HUMIRA [®]	Futurs anti-TNF α	
Spécialité	Réponse		Spécialité	Réponse
ENBREL [®]	amélioration insuffisante	échec	REMICADE [®]	amélioration insuffisante
ENBREL [®]	échappement		X	
ENBREL [®]	échec		REMICADE [®]	échec
X			X	
ENBREL [®]	échec		X	
REMICADE [®]	échec			
REMICADE [®]	amélioration		REMICADE [®]	amélioration
X			REMICADE [®]	pas de recul
X		REMICADE [®]	échec	

Tableau 13 : Réponses aux anti-TNF α utilisés avant et après l'échec d'HUMIRA[®]

III-2. REMICADE[®]

III-2.1. Caractéristiques du groupe de patients traités par REMICADE[®]

Le traitement par REMICADE[®] a été instauré chez 41 patients psoriasiques au CHU de Nantes. L'infliximab est le premier anti-TNF α à avoir été utilisé pour près d'un tiers d'entre eux (13 patients). Cependant, parmi ces 13 patients, 4 avaient précédemment été traités par RAPTIVA[®], une autre biothérapie. Au terme de l'étude, 13 sujets, soit 31,7%, étaient toujours sous REMICADE[®].

A l'instauration du traitement, 15 patients souffraient de rhumatisme psoriasique associé à l'atteinte cutanée et deux patients sur 41 présentaient les symptômes du syndrome métabolique.

Les différents traitements utilisés au préalable chez ces 41 patients sont présentés Figure 50.

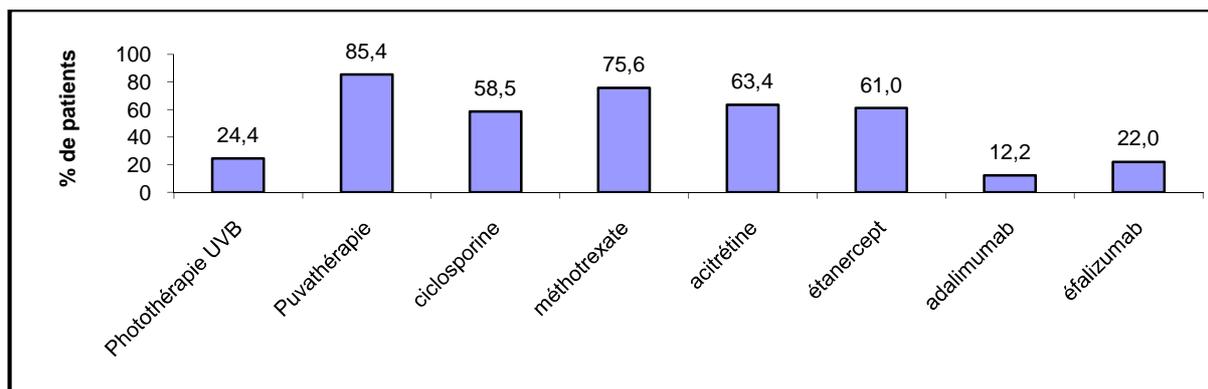


Figure 50 : Traitements antérieurs reçus avant l’instauration de REMICADE®

En ce qui concerne la sévérité de la maladie, le score PASI moyen à l’instauration de REMICADE® était de 20,3 (\pm 16) avec des valeurs comprises entre 2,3 et 67,2. La médiane était de 14,9. La moyenne du score DLQI à T0 s’élevait à 16 (\pm 7,1) et la médiane à 18, avec pour extrêmes 1 et 30. Toutefois, ces résultats sont à nuancer en raison de l’absence de certaines données. Ainsi, le score DLQI moyen est calculé sur la base de 21 patients correspondant environ à la moitié du groupe traité par REMICADE®. Le score PASI moyen, quant à lui, est assez représentatif de l’échantillon global, car il a été calculé à l’aide des données recueillies pour 34 patients, soit 82,9%.

III-2.2. Motivation à la prescription

Un tiers des patients (14 patients) ont été traités par REMICADE® suite à l’intolérance d’un traitement général classique, et 4 patients sur 41 car ces autres traitements étaient contre-indiqués. L’échec thérapeutique d’un de ces traitements a motivé la prescription de REMICADE® pour la quasi totalité des patients (40 soit 97,6%).

Pour deux patients, le médecin a prescrit REMICADE® essentiellement à cause d’une altération de la qualité de vie très importante, notamment en raison du retentissement fonctionnel du psoriasis des plis de l’un des patients. Le médecin a également choisi de passer au traitement par anti-TNF α chez un sujet qui présentait un risque de toxicité du fait de doses cumulées de méthotrexate trop élevées pour poursuivre ce médicament.

Parmi les 28 patients pour lesquels REMICADE® n’était pas le premier anti-TNF α utilisé dans le traitement du psoriasis, les causes d’arrêt des précédents anti-TNF α sont diverses (Figure 51). Pour la moitié de ces patients, REMICADE® a été prescrit après échec du précédent anti-TNF α : 10 après échec d’ENBREL®, 3 après échec d’HUMIRA®, et un après échec de ces deux produits.

Pour 5 patients, un échappement thérapeutique a conduit à l’arrêt des anti-TNF α antérieurs : 4 sujets ont rechuté sous ENBREL® et un sous HUMIRA® avant de recevoir REMICADE®. Le

prescripteur a introduit l'infliximab chez un patient qui ne tolérait pas HUMIRA[®], et chez 10 patients pour lesquels le psoriasis était insuffisamment amélioré par ENBREL[®].

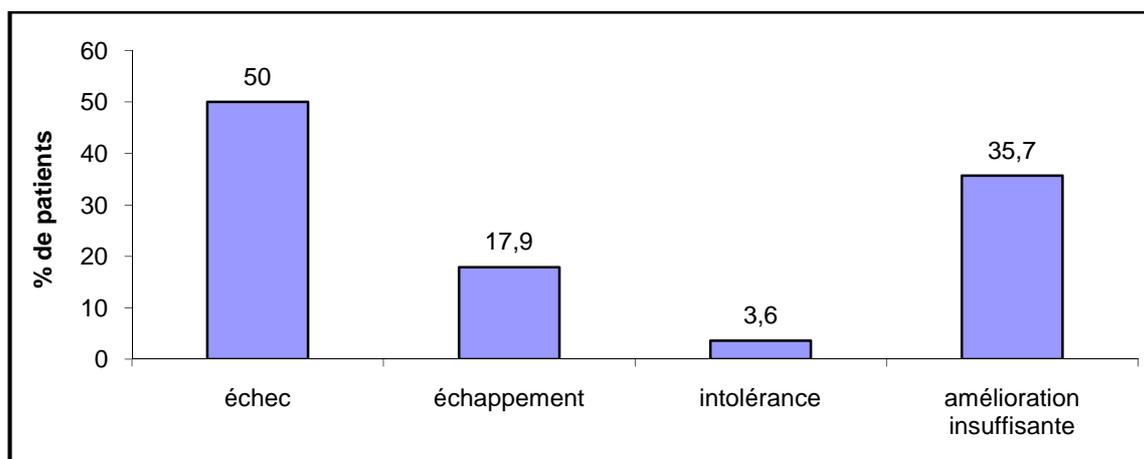


Figure 51 : Causes d'arrêt des précédents anti-TNF α

III-2.3. Tolérance

Sur les 41 patients traités par REMICADE[®], les deux tiers (27 patients) l'ont très bien toléré et 12 (29,3%) ont présenté des effets indésirables. Nous n'avons pas de données sur la tolérance de l'infliximab pour deux patients : dans un cas l'instauration du traitement est trop récente pour avoir assez de recul, dans l'autre le traitement anti-TNF α a été arrêté après une seule injection (refus de la femme du patient de poursuivre le traitement).

Les effets indésirables constatés sont à type :

- de troubles généraux apparaissant quelques jours (de 2 à 15) après la perfusion et pouvant durer une semaine, tels qu'une asthénie pour 5 patients, un syndrome pseudogrippal pour 2 patients, des céphalées pour 3 patients ;
- d'affections oculaires (conjonctivites, chalazions spontanément résolutifs) dans deux cas ;
- d'infections bénignes (surinfections bronchiques) chez un sujet et d'infections plus graves imposant l'arrêt du traitement pour 2 individus (tuberculose hépatosplénique avec atteinte pulmonaire chez l'un, épisodes infectieux à répétition chez l'autre avec mal perforant plantaire et ostéite conduisant à l'amputation d'orteils) ;
- d'affections musculo-squelettiques (myalgies, arthralgies) pour 2 patients ;
- d'affection du système nerveux : un cas de polyradiculonévrite pendant une perfusion ;
- d'affection gastro-intestinale (diarrhée modérée chez un patient) ;
- de choc anaphylactique chez une personne.

III-2.4. Efficacité

III-2.4.1. Sévérité de la maladie : réponses PASI

Sur les 41 patients traités par REMICADE[®], 5 ne sont pas comptabilisés pour le calcul des scores PASI à 3 mois de traitement. Pour 2 d'entre eux, nous n'avons pas assez de recul, l'instauration de l'infliximab étant trop récente (moins de 3 mois). Les 3 autres patients ont arrêté leur traitement avant 3 mois : 2 car ils ne le toléraient pas (problèmes infectieux), et le dernier pour raison personnelle (sa femme s'est opposée à la poursuite du traitement).

Les nombres de patients atteignant une réponse PASI 50, PASI 75, PASI 90 et PASI 100 à 3 mois sont respectivement de 23, 19, 9 et 3. 7 sujets ont obtenu une réponse inférieure au PASI 50, mais le traitement a tout de même été poursuivi pour 6 d'entre eux. Nous n'avons pas trouvé de scores PASI à 3 mois dans les dossiers de 6 patients. La figure 52 montre les pourcentages de patients répondeurs à 3 mois.

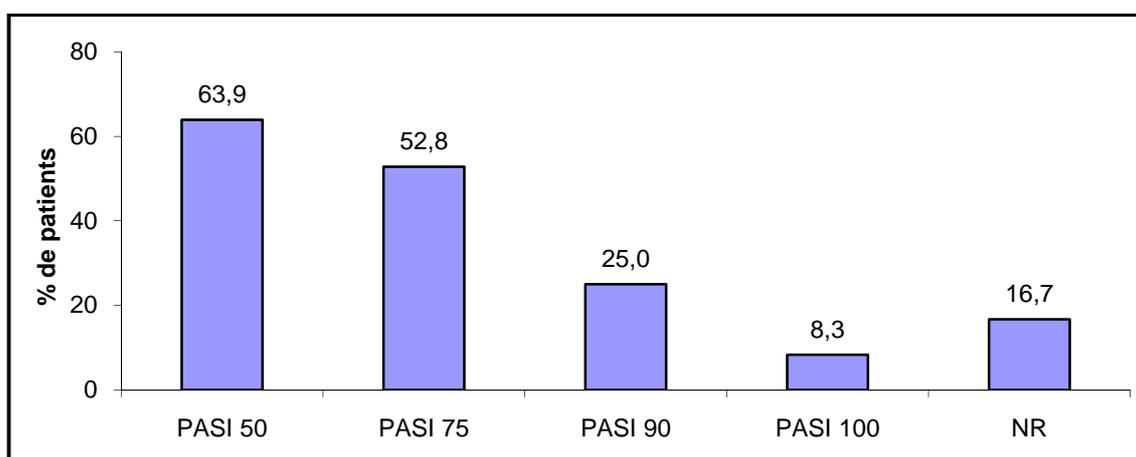


Figure 52 : Réponses PASI à 3 mois sous REMICADE[®]

Au bout de 6 mois de traitement, le dénominateur pour le calcul des pourcentages est de 29 patients, 12 sujets n'étant plus comptabilisés pour diverses raisons :

- recul insuffisant, l'instauration datant de moins de 6 mois (3 patients) ;
- perte de vue au CHU pour un patient inobservant (absences répétées en hospitalisation de jour) ;
- arrêt de l'infliximab avant 6 mois de traitement pour 5 patients (ajoutés aux 3 ayant arrêté avant 3 mois) dont 1 cas d'échec, 2 cas d'échappement thérapeutique, 1 cas de rémission complète avec essai de fenêtre thérapeutique, et 1 patient décédé.

Les nombres de patients atteignant une réponse PASI 50, PASI 75, PASI 90 et PASI 100 à 6 mois sont respectivement de 18, 13, 12 et 3. 5 patients n'ont pas été suffisamment améliorés pour atteindre le PASI 50, mais le traitement a tout de même été poursuivi. Les données sur

les scores PASI de 6 patients sur 29 ne sont pas connues. Les pourcentages de patients répondeurs à 6 mois sont présentés Figure 53.

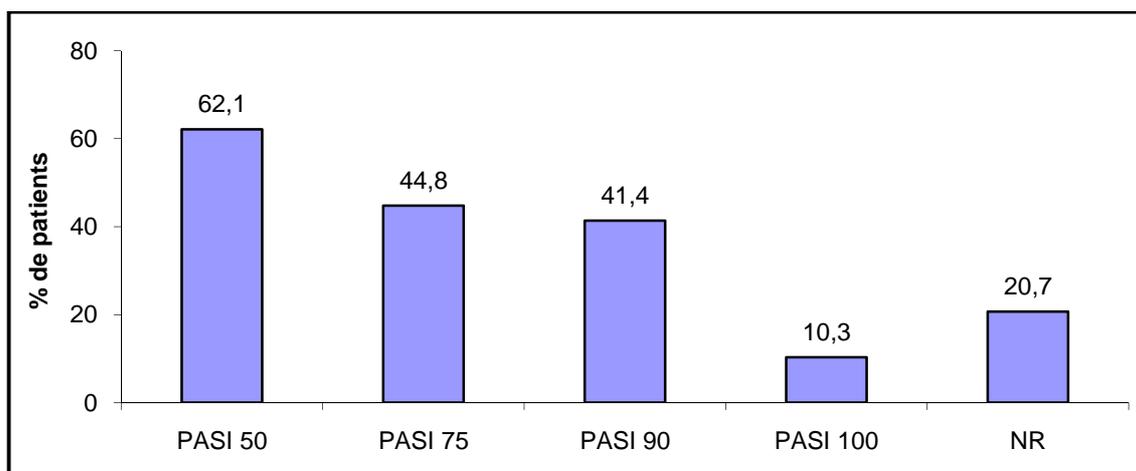


Figure 53 : Réponses PASI à 6 mois sous REMICADE®

A un an de traitement, l'analyse a porté sur 15 patients seulement sur les 41 du départ. En effet, aux 12 patients non comptabilisés à 6 mois de traitement s'ajoutent 14 autres pour lesquels le traitement a été interrompu avant un an. Chez ces patients, on observe différentes causes d'arrêt de l'infliximab :

- 2 échecs thérapeutiques ;
- 6 échappements thérapeutiques ;
- 1 amélioration insuffisante ;
- 2 cas de rémission complète/très bonne efficacité (fenêtre thérapeutique) ;
- 1 désir de grossesse ;
- et 2 cas de changement d'anti-TNF α pour des raisons pratiques de souplesse de voie

d'administration (patients ayant des difficultés à se rendre en hospitalisation de jour pour recevoir les perfusions de REMICADE®).

Les nombres de patients atteignant une réponse PASI 50, PASI 75, PASI 90 et PASI 100 à un an sont respectivement de 13, 10, 6 et 1. L'infliximab a été poursuivi chez 2 patients n'ayant pas atteint le PASI 50 au bout d'un an de traitement. Les pourcentages de sujets répondeurs sont présentés Figure 54.

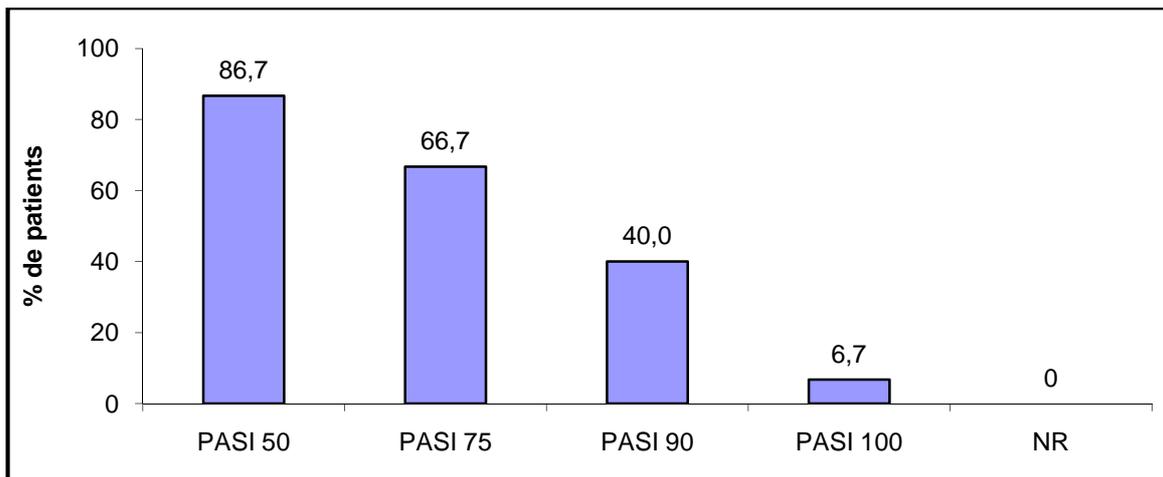


Figure 54 : Réponses PASI à 12 mois sous REMICADE®

Les pourcentages de réponses PASI sous REMICADE® à 3, 6 et 12 mois sont résumés Figure 55. Rappelons, à titre indicatif, que dans l'étude EXPRESS sur l'infliximab, les pourcentages de patients ayant atteint une réponse PASI 50, PASI 75 et PASI 90 étaient respectivement de 91%, 80% et 57% à M3, 90%, 82% et 58% à M6, et 69%, 60% et 45% à un an. Au bout d'un an de traitement, les résultats des pourcentages de patients répondeurs PASI 75 et 90 de notre analyse sont relativement proches de ceux obtenus dans l'étude EXPRESS. Il est important de noter que nous disposons de toutes les données chiffrées pour ce groupe de patients. Cependant, les deux études ne peuvent pas être comparées car elles portaient sur un nombre de patients différent : 301 dans l'étude EXPRESS *versus* 41 dans notre échantillon de départ.

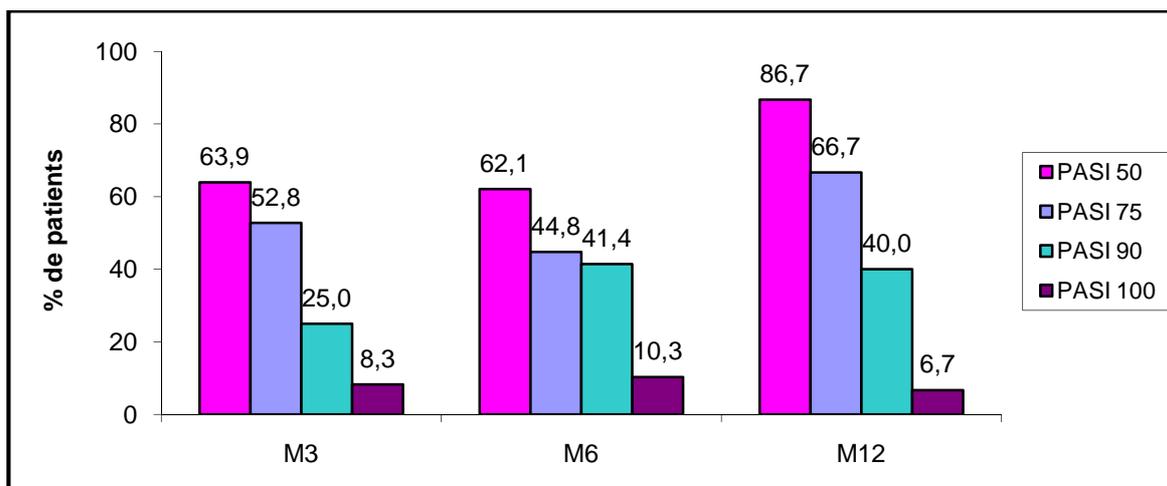


Figure 55 : Réponses PASI sous REMICADE®

III-2.4.2. Qualité de vie : scores DLQI

Les résultats obtenus au test DLQI sont présentés dans le tableau 14.

	DLQI <10	DLQI ≥10	NR
T0			
Effectif (n=41)	4	17	20
Pourcentage	9,8	41,5	48,8
M3			
Effectif (n=36)	16	6	14
Pourcentage	44,4	16,7	38,9
M6			
Effectif (n=29)	15	4	10
Pourcentage	51,7	13,8	34,5
M12			
Effectif (n=15)	9	3	3
Pourcentage	60,0	20,0	20,0

Tableau 14 : Résultats des scores DLQI sous REMICADE®

Près de la moitié des données sont manquantes à T0 et 20 à 40% le sont à 3, 6 et 12 mois. Cependant, l'évolution des scores DLQI est celle attendue (Figure 56). Le pourcentage de patients pour lesquels le psoriasis a un impact sur la qualité de vie faible voire modéré (DLQI inférieur à 10) augmente au cours du temps. Au contraire, le pourcentage de patients présentant un psoriasis sévère a tendance à diminuer.

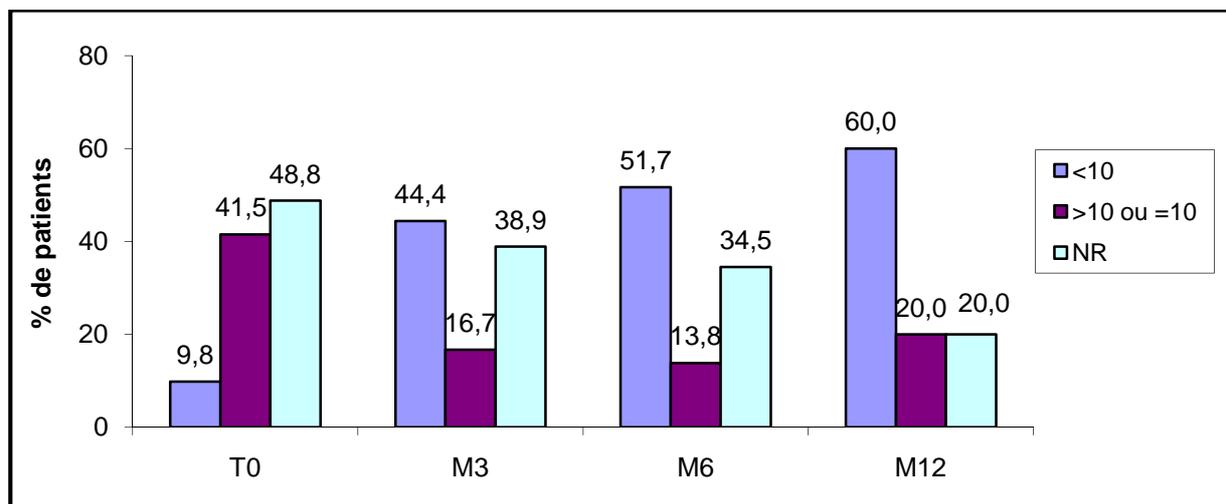


Figure 56 : Evolution des scores DLQI sous REMICADE®

III-2.4.3. Réponses globales

Sur les 41 patients ayant reçu des perfusions de REMICADE[®], 33 soit 80,5% ont été améliorés. Le traitement par cet anti-TNF α a échoué chez 5 patients. Nous ne disposons pas de recul suffisant par rapport à l'instauration de l'infliximab pour déterminer son efficacité chez 3 patients.

Le traitement par REMICADE[®] a été arrêté chez certains patients, puis repris : nous aborderons les résultats de ces deuxièmes cures un peu plus loin. Au total, l'infliximab a donc été arrêté chez 30 patients. Les causes d'arrêt de cette première cure sont :

- échec thérapeutique pour 5 patients soit 16,7% ;
- échappement thérapeutique dans un tiers des cas (10 patients soit 33,3%) ;
- amélioration insuffisante pour 2 patients (6,7%) ;
- intolérance chez 3 patients soit 10% ;
- fenêtre thérapeutique pour 5 patients (16,7%) très améliorés voire blanchis ;
- et diverses autres raisons (7 patients soit 23,3%) telles que refus de poursuivre de la part du patient, décès, désir de grossesse, inobservance/difficultés pour se rendre à l'hôpital d'où changement pour un anti-TNF α plus souple d'utilisation.

III-2.4.3.1. Groupe « amélioration »

III-2.4.3.1.1. Association médicamenteuse

6 patients de ce groupe ont été en partie améliorés grâce à l'association du REMICADE[®] à un autre médicament. 4 souffraient de rhumatisme psoriasique. Le premier a bénéficié du SORIATANE[®] car sa maladie se manifestait par une forme pustuleuse, ainsi que du CORTANCYL[®] (corticoïde) pour son atteinte articulaire. Ces deux traitements avaient été commencés bien avant l'instauration du REMICADE[®]. Celui-ci a permis de diminuer les doses de SORIATANE[®]. La rémission complète a ainsi été obtenue au bout de 6 mois, et l'infliximab arrêté à 9 mois de traitement. Les 3 autres patientes atteintes de psoriasis articulaire ont reçu du méthotrexate. Pour l'une, le méthotrexate a été introduit sous forme injectable (METOJECT[®]) à partir de la 3^{ème} perfusion de REMICADE[®] (1 mois ½) car l'anti-TNF α était très efficace au niveau cutané mais pas assez au niveau articulaire. Cette association a permis à la patiente d'atteindre une réponse PASI 90 (rémission quasi complète) de 3 mois jusqu'à près de 2 ans de traitement (au terme de notre étude). Pour la seconde, le méthotrexate par voie orale a été instauré en même temps que l'infliximab et malgré la très grande efficacité de cette association sur les lésions cutanées et articulaires, elle a été arrêtée au bout de 6 mois car la patiente désirait débuter une grossesse. Auparavant, chez cette patiente, les traitements par méthotrexate seul et adalimumab seul avaient échoué, mais la

patiente avait bien répondu à l'association adalimumab/méthotrexate. Enfin, la troisième patiente a débuté le traitement par méthotrexate à partir du 9^{ème} mois de traitement par REMICADE[®] car celui-ci n'était plus assez efficace seul. Elle était toujours très bien améliorée par ces deux médicaments à la fin de notre étude, c'est-à-dire à 15 mois de traitement par infliximab.

Un autre patient présentait un psoriasis pustuleux palmo-plantaire insuffisamment amélioré par l'infliximab seul : l'anti-TNF α a donc été associé au méthotrexate de 16 à 22 mois, puis poursuivi seul jusqu'au 28^{ème} mois. L'association a permis au patient de maintenir une réponse PASI 75. La dernière patiente était très bien améliorée par REMICADE[®], souvent en rémission complète. A partir de 2 ans de traitement, elle a reçu du CORTANCYL[®] pour une autre indication que son psoriasis (maladie de Berger), anti-inflammatoire qui a renforcé l'efficacité de l'infliximab. Ce dernier a donc été arrêté à 30 mois, les lésions de la patiente étant blanchies.

III-2.4.3.1.2. Réponse aux précédents anti-TNF α

Sur les 33 patients améliorés sous REMICADE[®], plus d'un tiers (12 patients) étaient anti-TNF α naïfs. Parmi les 21 autres patients, 20 n'avaient reçu qu'un seul anti-TNF α au préalable (ENBREL[®] dans 19 cas et HUMIRA[®] dans un cas). Un patient avait été traité à la fois par étanercept et adalimumab. Les réponses obtenues lors de ces précédents traitements sont résumées dans le tableau 15. Au total, on remarque que 9 patients ont échoué à un anti-TNF α avant d'être améliorés par REMICADE[®].

Précédents traitements anti-TNF α (n=21)	Réponse au traitement				
	échec	échappement	intolérance	amélioration insuffisante	bonne amélioration
1 seul anti-TNFα (n=20)					
ENBREL [®] (n=19)	8	3	0	8	0
HUMIRA [®] (n=1)	0	1	0	0	0
2 anti-TNFα (n=1)					
ENBREL [®]	0	0	0	1	0
+ HUMIRA [®]	1	0	0	0	0
Totaux	9	4	0	9	0

Tableau 15 : Réponse aux précédents anti-TNF α reçus

III-2.4.3.1.3. Échappements thérapeutiques secondaires

On dénombre 10 échappements thérapeutiques sous REMICADE®. Pour 7 d'entre eux, cet échappement est survenu avant 12 mois de traitement, et les 3 autres patients ont été améliorés pendant au moins 12 mois avant de rechuter. 7 patients sur 10 avaient précédemment reçu ENBREL® et ce traitement avait abouti à un échec pour un patient, un échappement thérapeutique pour deux patients, et une efficacité insuffisante dans les 4 autres cas. Le tableau 16 résume les caractéristiques de chaque patient ayant échappé à l'infliximab. On est passé à HUMIRA® pour la patiente 1 pour des raisons de problème d'observance avec REMICADE® (difficultés de la patiente pour se rendre en hôpital de jour) ayant conduit à l'échappement. Les patients 2 et 3 présentaient un rhumatisme psoriasique. REMICADE® n'était pas efficace sur les douleurs articulaires du patient 2.

	Date d'échappement	Date d'arrêt	Réponse au précédent anti-TNF α : ENBREL®	Réponse au futur anti-TNF α : HUMIRA®
Echappement avant 12 mois (n=7)				
Patient 1	M5	M7	échec	échappement
Patient 2	M6	M10	échappement	amélioration
Patient 3	M8	M14	X	perdue de vue
Patient 4	M8	M8	échappement	X
Patient 5	M6	M6	amélioration insuffisante	amélioration
Patient 6	M8	M10	amélioration insuffisante	amélioration
Patient 7	M4	M6	X	amélioration
Echappement après 12 mois (n=3)				
Patient 8	M12	M21	amélioration insuffisante	amélioration
Patient 9	M12	M13	amélioration insuffisante	amélioration
Patient 10	M18	M27	X	amélioration

Tableau 16 : Echappements thérapeutiques sous REMICADE®

III-2.4.3.1.4. Poursuite du traitement au-delà de 12 mois

Un tiers des patients améliorés (11) ont poursuivi le traitement au-delà de 12 mois, sans échappement secondaire. Certains ont conservé des réponses PASI 75 ou 90 après 2-3 ans de traitement : cela nous montre l'efficacité de REMICADE® à long terme. 4 de ces patients ont cependant bénéficié de l'efficacité d'un autre médicament utilisé en association, comme nous l'avons vu précédemment.

III-2.4.3.1.5. Deuxième cure

4 patients du groupe « amélioration » ont réalisé une deuxième cure de REMICADE[®] (Tableau 17). Pour un patient, la deuxième cure s'est soldée par un échec alors qu'il avait très bien répondu lors de sa première cure. Les 3 autres patients ont été améliorés. La patiente numérotée 1 ici correspond à la patiente 1 citée auparavant dans les échappements thérapeutiques de la 1^{ère} cure. L'infliximab est efficace chez le patient 2, mais le traitement n'est pas régulier car certaines perfusions doivent être annulées en raison d'épisodes infectieux à répétition (maux perforants plantaires nécessitant d'amputer les orteils). Nous disposons d'un échantillon de patients trop faible pour pouvoir conclure sur l'éventuel intérêt d'un traitement intermittent par REMICADE[®].

	Cause d'arrêt de la 1 ^{ère} cure	Eventuel anti-TNF α entre les 2 cures	Réponse à la 2 ^{ème} cure	Cause d'arrêt de la 2 ^{ème} cure
Patient 1	échappement	HUMIRA [®] : échappement	amélioration	X
Patient 2	intolérance	X	amélioration, intolérance	intolérance
Patient 3	fenêtre thérapeutique à M8 (bonne réponse)	X	échec	échec
Patient 4	fenêtre thérapeutique à M24 (quasi rémission complète)	HUMIRA [®] : échec	amélioration	X

Tableau 17 : 2^{ème} cure de REMICADE[®]

Les patients 1 et 4 étaient toujours sous REMICADE[®] au terme de l'étude (depuis respectivement 12 et 6 mois).

III-2.4.3.2. Groupe « échec »

Sur les 5 patients ayant échoué au traitement par REMICADE[®], un seul était anti-TNF α naïf. Parmi les 4 patients qui avaient déjà reçu un traitement par anti-TNF α au préalable, un sujet avait échoué à la fois à l'éta nercept et à l'adalimumab. 2 patients avaient été traités par ENBREL[®] uniquement : dans un cas, cela a été un échec thérapeutique, et dans l'autre le psoriasis a été insuffisamment amélioré. Le sujet précédemment traité par HUMIRA[®] avait également échoué à cet anti-TNF α .

2 patients ont reçu d'autres anti-TNF α après leur échec sous REMICADE[®]. Le traitement par HUMIRA[®] du premier patient s'est soldé par un échec. La deuxième a échoué à l'ENBREL[®] par la suite. Elle a alors repris son traitement par REMICADE[®], mais celui-ci a rapidement été arrêté à cause d'un choc anaphylactique survenu après la seconde perfusion.

Ces résultats sont résumés dans le tableau 18 (chaque ligne correspondant à un patient).

Précédents anti-TNF α		REMICADE [®]	Futurs anti-TNF α	
Spécialité	Réponse		Spécialité	Réponse
ENBREL [®]	amélioration insuffisante	échec	X	
X			ENBREL [®] REMICADE [®]	échec intolérance
ENBREL [®] HUMIRA [®]	échec échec		X	
ENBREL [®]	échec		HUMIRA [®]	échec
HUMIRA [®]	échec		X	

Tableau 18 : Réponses aux anti-TNF α utilisés avant et après l'échec de REMICADE[®]

III-3. ENBREL[®]

III-3.1. Caractéristiques du groupe de patients traités par ENBREL[®]

Le traitement par ENBREL[®] a été instauré chez 68 patients psoriasiques au CHU de Nantes. L'étanercept est le premier anti-TNF α à avoir été utilisé pour 66 d'entre eux, soit 97,1%. Cependant, parmi ces 66 patients, 5 avaient déjà été précédemment traités par une autre biothérapie, RAPTIVA[®]. Au terme de l'étude, 19 sujets étaient toujours sous ENBREL[®].

A l'instauration du traitement, 18 patients souffraient de rhumatisme psoriasique associé à l'atteinte cutanée et 7 patients sur 68 présentaient les symptômes du syndrome métabolique.

Les 68 patients avaient reçu au préalable divers traitements (Figure 57).

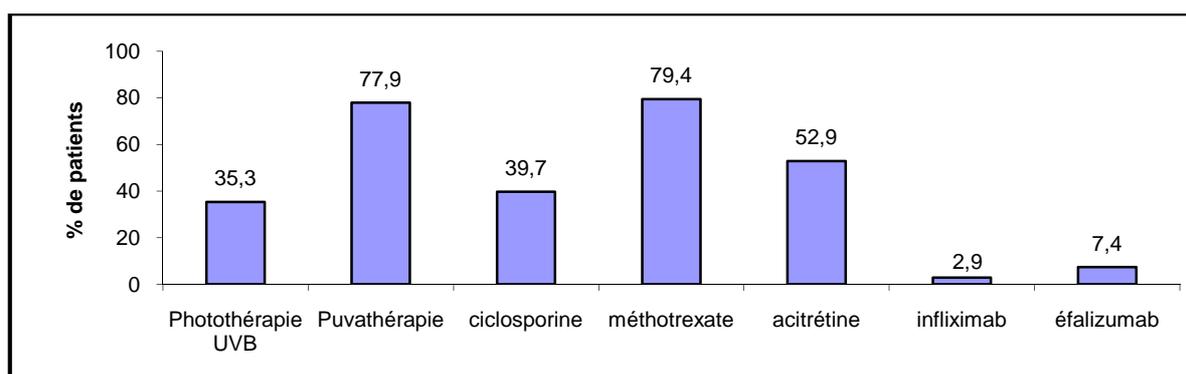


Figure 57 : Traitements antérieurs reçus avant l'instauration d'ENBREL[®]

En ce qui concerne la sévérité de la maladie, le score PASI moyen à l'instauration d'ENBREL[®] était de 15,2 (\pm 7,5) avec des valeurs comprises entre 2,2 et 28,9. La médiane était de 15. La moyenne du score DLQI à T0 s'élevait à 12,8 (\pm 6,5) et la médiane à 12, avec pour extrêmes 0 et 24. Toutefois, ces résultats sont à nuancer en raison de l'absence de certaines données. Ainsi, le score PASI moyen est calculé sur la base de 31 patients soit

moins de la moitié de l'échantillon, et le score DLQI moyen grâce aux données recueillies pour 27 patients, soit 39,7% du groupe traité par ENBREL[®].

III-3.2. Motivation à la prescription

28 patients sur 68 ont été traités par ENBREL[®] car ils ne toléraient pas un traitement général classique (photothérapies, méthotrexate, ciclosporine), et 10 patients car ces autres traitements généraux étaient contre-indiqués. L'échec thérapeutique d'un de ces traitements a motivé la prescription d'ENBREL[®] pour une grande majorité des patients (92,6%).

Dans 13,2% des cas, d'autres causes ont amené le médecin à prescrire l'étanercept. On peut citer notamment une altération de la qualité de vie trop importante (due par exemple à un psoriasis très étendu, une atteinte du visage, ou encore au retentissement fonctionnel du psoriasis des plis), des problèmes d'observance avec les médicaments en prise quotidienne par voie orale, ainsi que des doses cumulées reçues de méthotrexate ou ciclosporine trop élevées pour pouvoir poursuivre ces traitements.

Concernant les deux patients traités auparavant par un autre anti-TNF α , en l'occurrence REMICADE[®], ENBREL[®] a été prescrit suite à l'échec du premier anti-TNF α dans un cas, et pour des raisons de souplesse d'utilisation dans l'autre cas, le sujet étant dans l'impossibilité de se rendre à l'hôpital pour ses perfusions de REMICADE[®] pour raisons professionnelles.

III-3.3. Tolérance

Sur les 68 patients traités par ENBREL[®], 61 patients ont très bien toléré le traitement, seulement 6 ont présenté des effets indésirables. Nous n'avons pas de données concernant un patient, perdu de vue au CHU depuis l'instauration de la biothérapie.

Les effets indésirables répertoriés sont de différentes natures. Pour trois patients, il s'agissait de nausées, accompagnées d'asthénie importante pour un sujet. Deux patients ont souffert de céphalées sous étanercept. Une patiente a présenté des réactions locales au point d'injection à type de plaques érythémateuses et prurigineuses. On a observé des problèmes infectieux chez un patient : il s'est avéré que ces surinfections étaient causées par la présence d'une suture Vicryl[®] « oubliée » à la suite d'une opération de la jambe survenue 25 ans auparavant. Un sujet s'est plaint de plusieurs symptômes tels que des troubles visuels, des névralgies, une insomnie et une nervosité, symptômes ayant disparu à l'arrêt d'ENBREL[®].

III-3.4. Efficacité

Lors de l'analyse de l'efficacité d'ENBREL[®], nous avons été confronté à plusieurs difficultés. En effet, cet anti-TNF α a été prescrit à diverses posologies à savoir 25 mg une ou deux fois par semaine et 50 mg une ou deux fois par semaine. De plus, ces posologies pouvaient être augmentées ou diminuées en cours de traitement selon l'état clinique du patient. Rappelons que, dans le psoriasis, la dose recommandée dans le RCP d'ENBREL[®] est de 25 mg deux fois par semaine ou 50 mg une fois par semaine, posologie pouvant être portée à 50 mg deux fois par semaine pendant les 3 premiers mois de traitement en fonction de la sévérité de la maladie. Pour notre analyse, nous avons donc choisi de classer les patients en 3 groupes selon la posologie à l'instauration du traitement : groupe « 25 mg par semaine », groupe « 50 mg par semaine » (25 mg deux fois par semaine ou 50 mg une fois par semaine, ces schémas posologiques ayant obtenus des résultats équivalents dans les études cliniques) et groupe « 50 mg deux fois par semaine ».

L'autre point particulier ici est que l'AMM d'ENBREL[®] prévoit une durée maximale de traitement de 6 mois. Au début de sa commercialisation, l'arrêt d'ENBREL[®] à 6 mois était systématique et obligatoire, quel que soit l'état clinique du patient, par la suite le traitement pouvait être ré-instauré. Depuis quelques années, l'AMM autorise la prescription au-delà de 6 mois en traitement continu, à l'appréciation du médecin. Le traitement intermittent est alors défini par l'arrêt du traitement dans le but d'effectuer une fenêtre thérapeutique, suite à une amélioration significative des lésions voire au blanchiment complet, puis sa reprise en cas de rechute. Dans ce cas, l'arrêt d'ENBREL[®] peut intervenir à n'importe quel moment, autre qu'à 6 mois de traitement. Dans la suite de notre analyse, nous regrouperons ces deux situations (arrêt à 6 mois obligatoire ou arrêt après amélioration clinique, puis reprise) sous le terme de « traitement intermittent ».

Toutes posologies d'instauration confondues, 48 patients ont suivi un traitement continu et 20 un traitement intermittent.

Au total, 59 patients sur les 68 ont arrêté le traitement et 9 ne l'ont jamais interrompu. Certains ont ensuite réalisé d'autres cures d'éta nercept. Les causes d'arrêt de la 1^{ère} cure sont présentées dans le tableau 19.

	Echec	Echappement thérapeutique	Intolérance	Amélioration insuffisante	Fenêtre thérapeutique	Autres
Effectif (n=59)	13	11	3	13	13	8
Pourcentage	22,0	18,6	5,1	22,0	22,0	13,6

Tableau 19 : Causes d'arrêt de la 1^{ère} cure d'ENBREL[®]

Un patient a interrompu l'étanercept en raison à la fois d'une efficacité insuffisante et d'une intolérance (nausées). Parmi les 13 patients améliorés ayant arrêté le traitement pour effectuer une fenêtre thérapeutique, les lésions de 6 patients étaient totalement blanchies. Parmi les autres causes d'arrêt, on peut citer par exemple un désir de grossesse, un déménagement, une fausse couche spontanée,...

III-3.4.1. Groupe « 25 mg par semaine »

Une seule personne a reçu ENBREL® à cette posologie. Il s'agit d'une jeune fille de 12 ans présentant un psoriasis en plaques et en gouttes, avec atteinte du cuir chevelu et du visage. Dans ce cas, le psoriasis, bien que sévère (PASI initial de 10), avait peu d'impact sur sa qualité de vie (DLQI de 3 à T0). L'étanercept est le premier anti-TNF α prescrit chez cette patiente, après échec de divers traitements locaux, de la photothérapie UVB et du SORIATANE®. Au terme de l'étude, cette fillette était traitée depuis un peu plus de 3 mois et son état clinique s'était amélioré (toutefois, pas de données chiffrées du PASI et du DLQI).

III-3.4.2. Groupe « 50 mg par semaine »

Le traitement par ENBREL® a été instauré à la posologie de 50 mg par semaine chez 8 patients sur 68, 2 patients étant traités par 50 mg une fois par semaine et les 6 autres par 25 mg deux fois par semaine.

Nous ne disposons d'aucune donnée chiffrée des scores PASI et DLQI pour ce groupe. Seules les informations présentes dans les dossiers cliniques des patients nous ont aidé à déterminer la réponse au traitement. Le nombre de patients traités à 3, 6 et 12 mois était respectivement de 7, 6 et 3.

6 patients sur les 8 de ce groupe ont été améliorés par ENBREL®. Un seul avait reçu un autre anti-TNF α au préalable, à savoir l'infliximab qui avait amélioré ce patient mais avait dû être arrêté au bout de 9 mois de traitement car le patient ne pouvait plus se rendre à l'hôpital pour ses perfusions.

3 de ces patients ont interrompu ENBREL® avant 12 mois de traitement. Le premier l'a arrêté à 6 mois car l'étanercept était insuffisamment efficace et la seconde également vers la même période car elle désirait débuter une grossesse. Après sa grossesse, l'étanercept a été repris à la même posologie entraînant une nette amélioration dans un premier temps, puis une efficacité moindre à partir du 4^{ème} mois (suite à un arrêt d'un mois à cause d'un syndrome méningé fébrile). Il a donc été arrêté à 9 mois. La dernière patiente était partiellement améliorée par ENBREL® à 10 mois et projetait de partir un an à l'étranger dans le cadre de ses études donc n'a pas souhaité le poursuivre.

Les 3 autres patients améliorés ont été traités par l'étanercept plus d'un an. Pour le premier, l'efficacité de l'anti-TNF α a été insuffisante et le traitement a été arrêté à 18 mois. Le second était toujours sous ENBREL[®] au terme de l'étude, depuis plus de deux ans, avec un bénéfice obtenu spectaculaire. Enfin, le dernier sujet, atteint de psoriasis articulaire, a utilisé l'étanercept en association avec le méthotrexate jusqu'au 18^{ème} mois, puis seul jusqu'à 3 ans et demi, date à laquelle le traitement a été arrêté en raison d'un échappement thérapeutique.

Un quart de ces patients ont échoué à ENBREL[®] à cette posologie. Pour ces 2 patients, l'étanercept était le premier anti-TNF α utilisé, à raison de deux injections de 25 mg par semaine. Par la suite, ils ont été traités par d'autres anti-TNF α avec succès (Tableau 20).

Patients	Echec d'ENBREL [®]	Futurs anti-TNF α	
		Spécialité	Réponse
Patient 1	arrêt à M5	REMICADE [®] HUMIRA [®]	amélioration amélioration
Patient 2	arrêt à M2	REMICADE [®]	amélioration

Tableau 20 : Réponses aux anti-TNF α utilisés après l'échec d'ENBREL[®] à la posologie de 25 mg 2/semaine

III-3.4.3. Groupe « 50 mg deux fois par semaine »

La majorité des patients (59 sur 68) ont reçu ENBREL[®] à la posologie de 50 mg deux fois par semaine à l'instauration du traitement. Le RCP recommande d'utiliser cette posologie pendant 3 mois pour les patients atteints de psoriasis sévère, puis de diminuer à 50 mg par semaine (une injection de 50 mg par semaine ou deux injections de 25 mg par semaine). La posologie initiale peut ensuite être reprise en cas de rechute.

III-3.4.3.1. Sévérité de la maladie : réponses PASI

Sur les 59 patients, 8 ne sont pas comptabilisés pour le calcul des scores PASI à 3 mois de traitement. En effet, 7 patients ont arrêté ENBREL[®] avant d'atteindre 3 mois de traitement : 4 car ils se sont retrouvés en échec thérapeutique, 2 pour intolérance et un pour effectuer une fenêtre thérapeutique car il était quasiment en rémission complète. Le dernier patient a été perdu de vue au CHU après l'instauration de l'anti-TNF α .

Les nombres de patients atteignant une réponse PASI 50, PASI 75, PASI 90 et PASI 100 à 3 mois sont respectivement de 14, 12, 8 et 4. 7 sujets ont obtenu une réponse inférieure au PASI 50, mais le traitement a tout de même été poursuivi pour 4 d'entre eux. Nous n'avons pas trouvé de scores PASI à 3 mois dans les dossiers de 30 patients. La figure 58 montre les pourcentages de patients répondeurs à 3 mois.

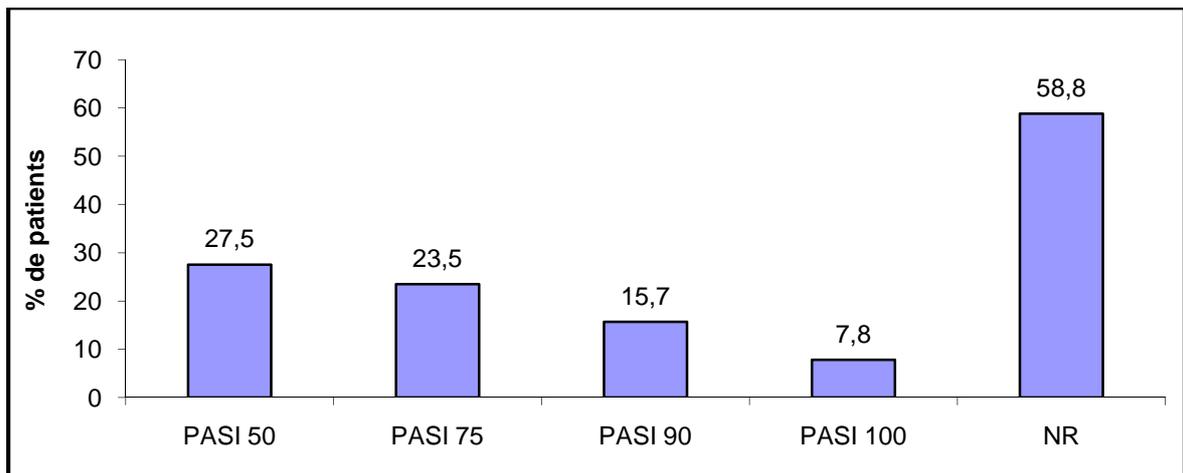


Figure 58 : Réponses PASI à 3 mois sous ENBREL® à la posologie de 50 mg 2/semaine

Au bout de 6 mois de traitement, le dénominateur pour le calcul des pourcentages est de 39 patients. Aux 8 patients non comptabilisés à 3 mois s'ajoutent 12 autres pour les raisons suivantes :

- recul insuffisant, l'instauration datant de moins de 6 mois pour 2 patients ;
- arrêt de l'étanercept entre 3 et 6 mois de traitement pour 10 patients dont 6 cas d'échec, 1 cas d'amélioration insuffisante, 1 cas d'amélioration avec essai de fenêtre thérapeutique et 2 cas particuliers (arrêt en raison d'une fausse couche spontanée pour l'une, arrêt car le patient ne disposait plus de traitement et n'a pas reconsulté pour l'autre).

Les nombres de patients atteignant une réponse PASI 50, PASI 75, PASI 90 et PASI 100 à 6 mois sont respectivement de 13, 12, 10 et 7. Le traitement a été interrompu chez 2 patients n'ayant pas atteint le PASI 50 à 6 mois. Il s'agissait d'échappements thérapeutiques. Les données sur les scores PASI de 24 patients sur 39 ne sont pas renseignées. Les pourcentages de patients répondeurs à 6 mois sont présentés Figure 59.

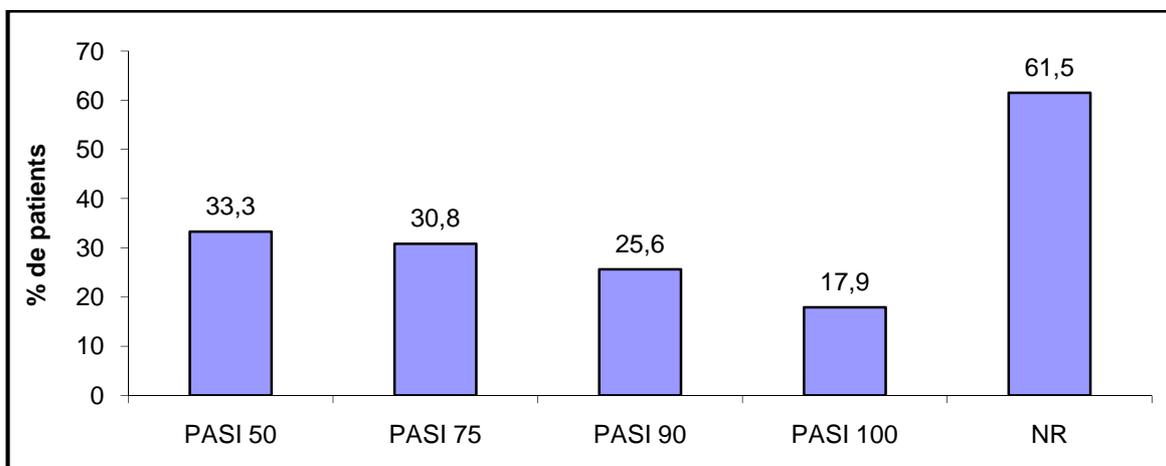


Figure 59 : Réponses PASI à 6 mois sous ENBREL® à la posologie de 50 mg 2/semaine

A un an de traitement, l'analyse n'a porté que sur 9 patients. 30 patients comptabilisés à 6 mois ne le sont plus ici. 2 patients n'ont plus consulté au CHU après 6 mois de traitement. Un patient était sous ENBREL® depuis moins d'un an (instauration trop récente). Chez les 23 autres patients, le traitement a été arrêté entre 6 et 12 mois pour différentes causes :

- 1 échec thérapeutique ;
- 9 échappements thérapeutiques ;
- 7 améliorations insuffisantes ;
- 9 cas d'arrêt pour fenêtre thérapeutique, les patients étant améliorés (dont 2 cas de blanchiment des lésions).

Les nombres de patients atteignant une réponse PASI 50, PASI 75, PASI 90 et PASI 100 à un an sont respectivement de 5, 5, 4 et 4. Un patient a été insuffisamment amélioré (PASI<50) et a donc arrêté son traitement par étanercept. 3 PASI sur 9 ne sont pas renseignés. Les pourcentages de sujets répondeurs sont présentés Figure 60.

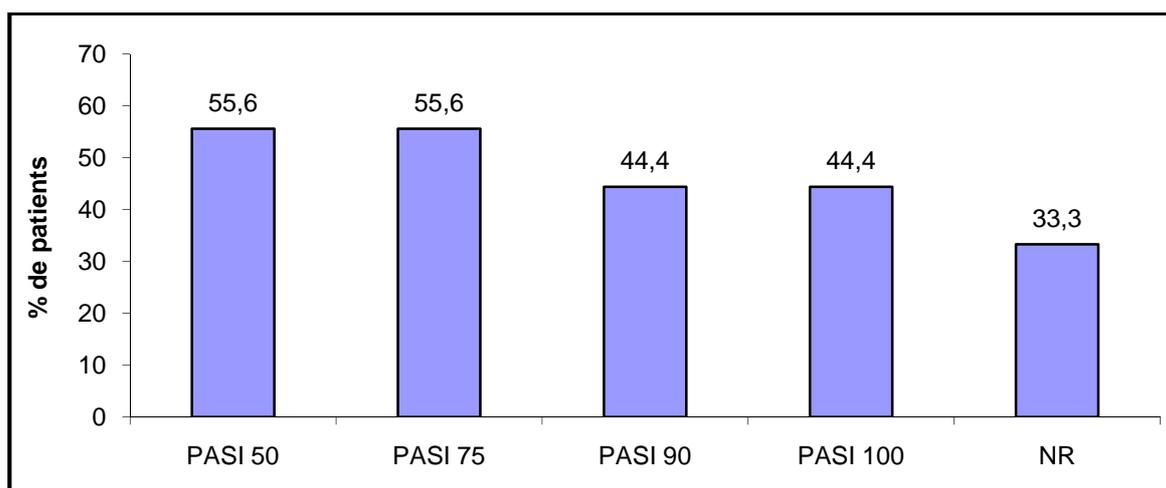


Figure 60 : Réponses PASI à M12 sous ENBREL® à la posologie de 50 mg 2/semaine

Les pourcentages de réponses PASI sous ENBREL® à 3, 6 et 12 mois sont résumées Figure 61. Rappelons, à titre indicatif, que dans les études présentées dans le RCP de l'étanercept, les pourcentages de patients ayant atteint une réponse PASI 50, PASI 75 et PASI 90 étaient respectivement de 76%, 49% et 21% à 3 mois. En raison du nombre élevé de données non renseignées dans notre étude, nous ne pouvons comparer nos résultats à ceux obtenus par ailleurs.

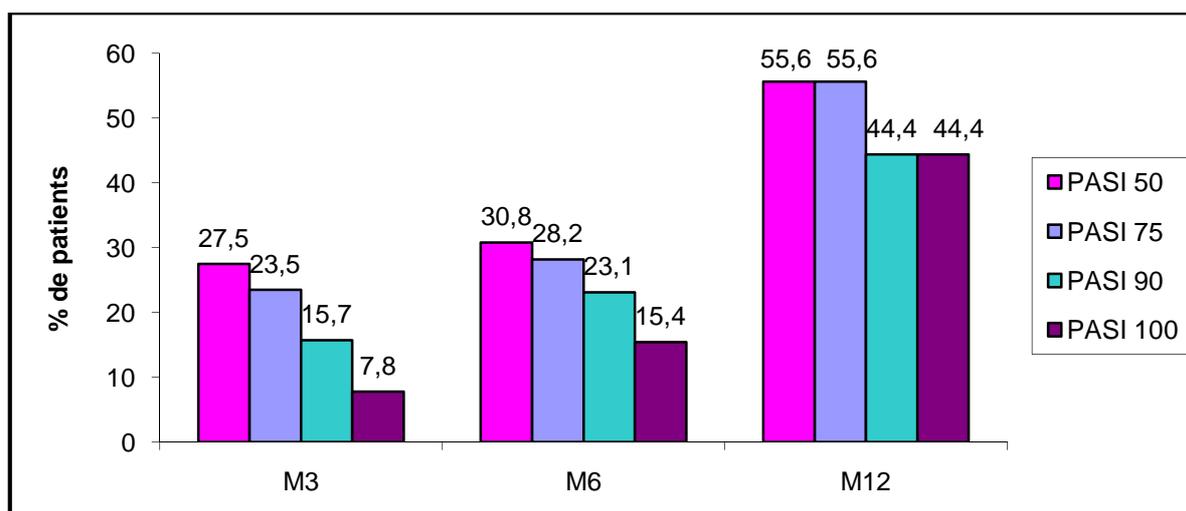


Figure 61 : Réponses PASI sous ENBREL® à la posologie de 50 mg 2/semaine

III-3.4.3.2. Qualité de vie : scores DLQI

Les résultats obtenus au test DLQI sont présentés dans le tableau 21.

	DLQI <10	DLQI ≥10	NR
T0			
Effectif (n=59)	7	18	34
Pourcentage	11,9	30,5	57,6
M3			
Effectif (n=51)	4	5	42
Pourcentage	7,8	9,8	82,4
M6			
Effectif (n=39)	3	2	34
Pourcentage	7,7	5,1	87,2
M12			
Effectif (n=9)	1	0	8
Pourcentage	11,1	0	88,9

Tableau 21 : Résultats des scores DLQI sous ENBREL® à la posologie de 50 mg 2/semaine

Le nombre de données manquantes est considérable : plus de la moitié à T0 et environ 85% à 3, 6 et 12 mois. Par conséquent, nos résultats ne sont pas interprétables. Le pourcentage de patients présentant un psoriasis sévère, ce qui correspond à un score DLQI supérieur ou égal à 10, diminue bien au cours du temps. En revanche, on n'observe pas d'augmentation du pourcentage de patients avec un score DLQI inférieur à 10 (Figure 62).

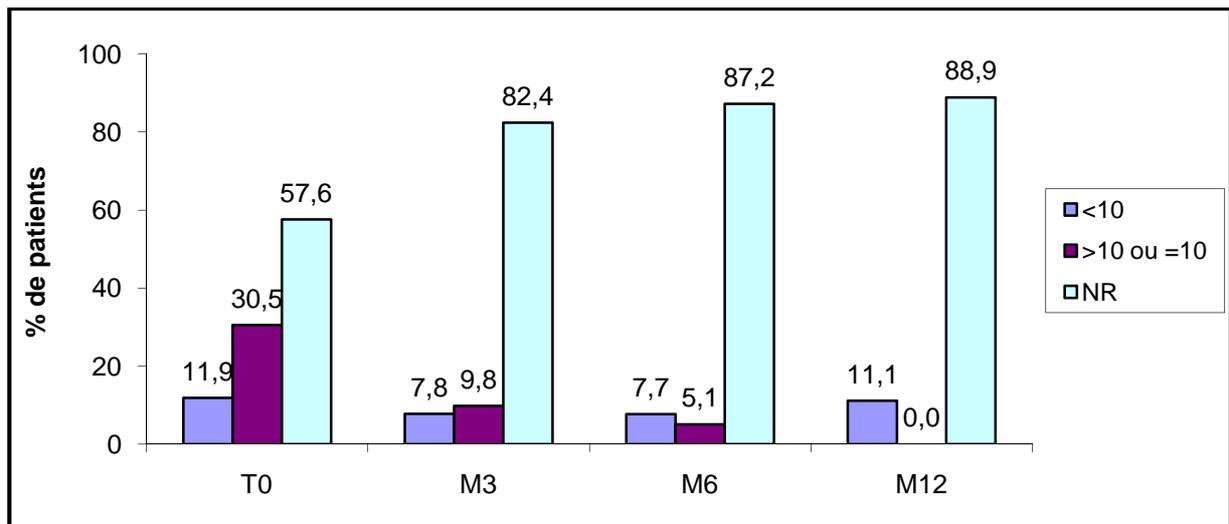


Figure 62 : Evolution des scores DLQI sous ENBREL® à la posologie de 50 mg 2/semaine

III-3.4.3.3. Réponses globales

Sur les 59 patients traités par ENBREL® à la posologie de 50 mg deux fois par semaine, les trois quarts (45 patients) ont été améliorés. 11 patients se sont retrouvés en échec thérapeutique. Pour 3 patients, nous ne disposons pas du recul suffisant par rapport à l'instauration de l'éta nercept pour déterminer son efficacité.

III-3.4.3.3.1. Groupe « amélioration »

Tous les patients améliorés étaient anti-TNF α naïfs.

III-3.4.3.3.1.1. Association médicamenteuse

2 de ces patients ont bénéficié de l'association de l'éta nercept avec un autre médicament. Tous deux souffraient de rhumatisme psoriasique. Le premier a débuté ENBREL® alors qu'il était traité par méthotrexate et prednisone depuis plusieurs années. Les doses de corticoïdes ont été progressivement diminuées, puis ce médicament a été arrêté au bout de 6 mois de traitement par l'anti-TNF α . Le patient a été perdu de vue au CHU après un an de traitement, donc nous ignorons s'il a poursuivi le méthotrexate. Cependant, au terme de l'étude, il était toujours sous ENBREL® depuis 3 ans. L'autre patient a dû utiliser des AINS à partir du 5^{ème} mois car l'éta nercept n'était pas suffisant pour soulager ses douleurs articulaires. L'anti-TNF α a toutefois été arrêté à 6 mois pour échappement thérapeutique.

III-3.4.3.3.1.2. Échappements thérapeutiques secondaires

Pour 10 patients sur les 45 de ce groupe, ENBREL® prescrit à cette posologie n'a permis qu'une amélioration partielle des lésions de psoriasis. De plus, on dénombre 10 échappements thérapeutiques. Pour 9 d'entre eux, cet échappement est survenu avant 12 mois de traitement.

Le tableau 22 résume les caractéristiques de ces patients ayant échappés au traitement par l'étanercept. L'ensemble des 10 patients a rechuté sous traitement après la diminution de posologie de 50 mg deux fois par semaine à 50 mg par semaine (une injection de 50 mg par semaine ou deux injections de 25 mg par semaine). La reprise de la posologie initiale a ensuite été inefficace ou n'a pas permis de récupérer une réponse complète.

	Date d'échappement	Date d'arrêt	Réponse aux futurs anti-TNF α
Echappement avant 12 mois (n=9)			
Patient 1	M5	M6	REMICADE® : échappement HUMIRA® : amélioration
Patient 2	M6	M6	REMICADE® : amélioration
Patient 3	M4	M6	HUMIRA® : pas de recul
Patient 4	M3	M6	HUMIRA® : échec
Patient 5	M4	M6	X
Patient 6	M5	M9	HUMIRA® : amélioration
Patient 7	M5	M6	REMICADE® : échappement
Patient 8	M6	M6	REMICADE® : amélioration
Patient 9	M6	M7	HUMIRA® : amélioration
Echappement après 12 mois (n=1)			
Patient 10	M14	M18	HUMIRA® : amélioration

Tableau 22 : Echappements thérapeutiques sous ENBREL® à la posologie de 50 mg 2/semaine

Le patient 10 a bénéficié de deux injections de 50 mg d'étanercept par semaine jusqu'à un an de traitement lui permettant d'être en rémission complète de 4 à 12 mois. A un an, la posologie a été diminuée à 50 mg par semaine, puis réaugmentée à 14 mois car le psoriasis récidivait. Le patient s'est alors retrouvé en échappement thérapeutique et ENBREL® a été arrêté au 18^{ème} mois.

III-3.4.3.3.1.3. Poursuite du traitement au-delà de 12 mois

5 autres patients ont poursuivi le traitement au-delà de 12 mois, sans échappement secondaire. Pour 2 d'entre eux, l'amélioration a été jugée insuffisante au bout de 16 mois de traitement pour le premier et 18 mois pour le second. 2 patients ont été perdus de vue au CHU après un an de traitement. A cette date, l'un était répondeur PASI 75 et l'autre avait obtenu le blanchiment de ses lésions. Les dermatologues qui les ont suivi en ville par la suite nous ont indiqué qu'ils étaient toujours sous ENBREL[®] depuis respectivement 36 mois et 20 mois. Enfin, le dernier patient était en rémission complète à 18 mois avant d'être également perdu de vue.

III-3.4.3.3.1.4. Autres cures

Au total, 21 patients améliorés lors de leur première cure d'ENBREL[®] ont reçu d'autres cures par la suite. Pour 19 d'entre eux, il s'agissait d'un traitement intermittent. Les 2 autres patients ne rentrent pas dans la définition du traitement intermittent : l'un a arrêté l'étanercept pour intolérance au bout de 3 semaines (patient 8), l'autre en raison d'une fausse couche spontanée survenue à 3 mois de traitement (patiente 13).

Les réponses obtenues lors de ces autres cures de traitement sont résumées dans le tableau 23.

Le patient 8 a été amélioré sous ENBREL[®] mais ne l'a pas toléré à deux reprises. Il a présenté des problèmes infectieux et des myalgies. Après investigation, cela a permis de découvrir qu'un fil avait été « oublié » dans sa jambe lors d'une intervention chirurgicale, fil qui était la cause de surinfections à chaque cure d'ENBREL[®].

Sur l'ensemble des patients ayant bénéficié d'une autre cure d'étanercept, une seule s'est véritablement retrouvée en échec thérapeutique à la reprise du traitement. Tous les autres ont été améliorés, partiellement ou complètement. Cela montre que le traitement intermittent permet de récupérer une efficacité thérapeutique à la reprise. Toutefois, on a observé 3 échappements thérapeutiques dont 2 sont survenus chez le même patient au cours de différentes cures (patient 14).

	Réponse lors de l'arrêt de la 1 ^{ère} cure	Réponse aux autres cures	Cause d'arrêt des autres cures
Patient 1	rémission complète	2 ^{ème} cure : amélioration	fenêtre thérapeutique (M4)
		3 ^{ème} cure : amélioration	X
Patient 2	amélioration	2 ^{ème} cure : amélioration	fenêtre thérapeutique (M6)
Patient 3	rémission complète	2 ^{ème} cure : amélioration	fenêtre thérapeutique (M3)
		3 ^{ème} cure : amélioration	fenêtre thérapeutique (M3)
		4 ^{ème} cure : amélioration	fenêtre thérapeutique (M3)
		5 ^{ème} cure : pas de recul	X
Patient 4 (*)	amélioration insuffisante	2 ^{ème} cure : amélioration insuffisante	amélioration insuffisante (M14)
Patient 5 (*)	échappement	2 ^{ème} cure : amélioration (asso au méthotrexate vers M4)	échec au niveau articulaire (M6)
		3 ^{ème} cure : amélioration (asso au méthotrexate)	échec au niveau articulaire (M2)
Patient 6	rémission complète	2 ^{ème} cure : rémission complète	fenêtre thérapeutique (M10)
Patient 7	amélioration	2 ^{ème} cure : amélioration insuff.	amélioration insuffisante (M3)
		3 ^{ème} cure : rémission complète	fenêtre thérapeutique (M3)
Patient 8	amélioration, intolérance (pb infectieux)	2 ^{ème} cure : amélioration	intolérance (M3)
Patient 9	amélioration	2 ^{ème} cure : amélioration	fenêtre thérapeutique (M6)
		3 ^{ème} cure : amélioration	X
Patient 10	amélioration	2 ^{ème} cure : amélioration	fenêtre thérapeutique (M6)
		3 ^{ème} cure : amélioration	fenêtre thérapeutique (M6)
		4 ^{ème} cure : rémission complète	fenêtre thérapeutique (M6)
		5 ^{ème} cure : amélioration (quasi RC)	fenêtre thérapeutique (M6)
		6 ^{ème} cure : amélioration	X
Patient 11	amélioration	2 ^{ème} cure : amélioration	X
Patient 12	rémission complète	2 ^{ème} cure : rémission complète	X
Patient 13	amélioration	2 ^{ème} cure : échec	échec (M2)
Patient 14	rémission complète	2 ^{ème} cure : amélioration	fenêtre thérapeutique (M4)
		3 ^{ème} cure : échappement à M7	échappement (M8)
		4 ^{ème} cure : échappement à M12	échappement, risque infectieux (escarres) (M15)
Patient 15	amélioration	2 ^{ème} cure : amélioration	X
Patient 16 (*)	échappement	2 ^{ème} cure : amélioration (asso au méthotrexate à partir M9)	X
Patient 17	amélioration insuffisante	2 ^{ème} cure : échappement	échappement (M12)
Patient 18	amélioration	2 ^{ème} cure : amélioration	X
Patient 19	amélioration	2 ^{ème} cure : amélioration insuff.	amélioration insuffisante (M3)
Patient 20	rémission complète	2 ^{ème} cure : amélioration	fenêtre thérapeutique (M5)
		3 ^{ème} cure : amélioration insuff.	amélioration insuffisante (M9)
Patient 21	amélioration	2 ^{ème} cure : pas de recul	X

(*) : patients souffrant de rhumatisme psoriasique

Tableau 23 : Autres cures d'ENBREL®

III-3.4.3.3.2. Groupe « échec »

A l'exception d'une patiente, tous les sujets en échec thérapeutique étaient anti-TNF α naïfs. Celle-ci avait également échoué au traitement par REMICADE[®] auparavant et ne l'avait pas toléré. Elle a reçu une seconde cure d'infliximab après avoir échoué à l'étanercept, cure qui s'est soldée par un choc anaphylactique au cours de la deuxième perfusion (patiente 6 ci-dessous).

Sur les 11 patients de ce groupe, 10 ont été traités par un autre anti-TNF α après leur échec sous ENBREL[®]. Les réponses obtenues lors de ces traitements sont présentées dans le tableau 24. Le patient 10 s'est aussi retrouvé en échec thérapeutique sous REMICADE[®] et HUMIRA[®].

Patients	Futurs anti-TNF α	
	Spécialité	Réponse
Patient 1	REMICADE [®]	amélioration
Patient 2	REMICADE [®] HUMIRA [®] 2 ^{ème} cure de REMICADE [®]	échappement échappement amélioration
Patient 3	HUMIRA [®]	amélioration
Patient 4	REMICADE [®]	amélioration
Patient 5	REMICADE [®]	amélioration
Patient 6	REMICADE [®]	intolérance (choc anaphylactique)
Patient 7	REMICADE [®]	amélioration
Patient 8	REMICADE [®]	pas de recul
Patient 9	REMICADE [®] 2 ^{ème} cure de REMICADE [®] HUMIRA [®]	amélioration échec amélioration
Patient 10	REMICADE [®] HUMIRA [®]	échec échec

Tableau 24 : Réponses aux anti-TNF α utilisés après l'échec d'ENBREL[®] à la posologie de 50mg 2/semaine

IV- CONCLUSION SUR L'ÉTUDE

Cette analyse nous a permis de démontrer que les anti-TNF α étaient bien tolérés, efficaces et que l'efficacité se maintenait relativement bien à long terme. Cependant, parmi les 98 patients de notre étude, 12 ont reçu les 3 anti-TNF α et 2 se sont retrouvés en échec thérapeutique avec ces 3 produits. Il existe donc des sujets résistants à ces traitements.

Cette étude comporte plusieurs limites qu'il est important de préciser. Tout d'abord, nous avons été confrontés à un manque considérable de données, rendant difficile l'analyse des scores PASI et DLQI. L'efficacité des anti-TNF α a donc été essentiellement jugée sur des critères subjectifs, basés sur l'appréciation clinique. L'absence de données chiffrées peut s'expliquer par le manque de temps en consultation pour remplir les questionnaires de sévérité de la maladie et d'impact sur la qualité de vie. En effet, on remarque que les données collectées sont plus nombreuses pour REMICADE[®], les patients étant présents à l'hôpital pour une durée plus importante, l'infliximab étant administré en hôpital de jour par perfusion pendant au moins deux heures suivie d'une période d'observation du patient elle-même d'une à deux heures. Médecins et patients disposent donc d'un laps de temps supérieur pour répondre aux différents questionnaires.

Certains paramètres n'ont pu être analysés du fait de ce manque de données. Par exemple, lors de l'analyse des scores PASI, il aurait été intéressant de dissocier les patients anti-TNF α naïfs des patients ayant déjà reçu ce type de traitement par le passé.

Enfin, nos résultats ne sont pas comparables à ceux obtenus dans les études cliniques retrouvées dans la littérature car nous disposions d'un échantillon de patients plus faible et les schémas posologiques utilisés n'étaient pas toujours semblables.

Il est également important de souligner une des limites de l'utilisation du score PASI afin de déterminer l'efficacité d'un traitement sur la sévérité du psoriasis, dans notre étude comme dans les essais cliniques. En effet, ce score ne paraît pas très approprié pour juger de la sévérité de certains types de psoriasis tels que le psoriasis pustuleux palmo-plantaire ou encore le psoriasis des plis. Ces formes de la maladie, bien que localisées, peuvent avoir un retentissement fonctionnel très important. Elles peuvent être qualifiées comme sévères, alors que le score PASI obtenu peut être inférieur à 10. Cet outil devrait donc être réservé aux formes étendues de la maladie.

Conclusion

Bien que qualifiée de pathologie bénigne, le psoriasis n'est pas pour autant une pathologie banale. Comme toutes les maladies cutanées, son caractère affichant entraîne un retentissement non négligeable sur la qualité de vie des patients et leur bien-être. Il peut conduire à un dégoût de soi et une dévalorisation, pouvant aller jusqu'à la dépression.

De plus, la prise en charge de cette pathologie « bénigne » requiert des traitements lourds non dénués d'effets indésirables et nécessitant une surveillance rapprochée, clinique et biologique. Les traitements locaux, réservés aux formes peu étendues de la maladie ou ayant peu d'impact sur la qualité de vie des patients, conduisent souvent à des problèmes d'observance. La toxicité dose-dépendante des traitements généraux limite leur utilisation prolongée, que ce soit le risque de cancers cutanés avec les photothérapies, l'hépatotoxicité du méthotrexate ou la néphrotoxicité de la ciclosporine.

Depuis quelques années, les biothérapies occupent progressivement une place croissante dans l'arsenal thérapeutique du psoriasis. Elles sont indiquées dans les formes sévères de la dermatose, après échec, intolérance ou contre-indication aux autres traitements systémiques. Du fait de leur action ciblée et de leur grande efficacité, les anti-TNF α , principaux représentants de cette classe médicamenteuse, permettent de contrôler la maladie et de soulager les malades atteints aussi bien de psoriasis cutané que de psoriasis articulaire. Cependant, comme tous les traitements utilisés, ils n'ont qu'un rôle suspensif et ne sont pas curatifs. Les récives à l'arrêt du traitement sont fréquentes. Certaines études ont également montré une perte d'efficacité à long terme (échappement thérapeutique) et des échecs aux anti-TNF α existent. Il ne s'agit donc pas de traitements « miracles ». L'espoir des patients multi-résistants repose donc sur l'arrivée sur le marché de nouvelles biothérapies comme l'ustekinumab (STELARA[®]), un anticorps monoclonal dirigé contre les cytokines IL-12 et IL-23. D'autres molécules anti-TNF α sont également à l'étude dans le traitement du psoriasis. L'avenir de la prise en charge de cette dermatose dépend donc des progrès futurs de la biologie moléculaire et de l'immunologie qui permettront d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. L'objectif des prochaines études cliniques sera notamment de préciser l'efficacité à long terme des anti-TNF α et leurs modalités de prescription en phase d'entretien, à savoir le choix entre traitement continu et traitement d'entretien.

Le psoriasis est une maladie qui nécessite une prise en charge multiprofessionnelle notamment par des dermatologues, des psychologues et des pharmaciens. ENBREL[®] et HUMIRA[®] étant disponibles en officine, le pharmacien est amené à délivrer ces médicaments. Il se doit de bien connaître leur mécanisme d'action, les effets indésirables qui en découlent, et les surveillances particulières du traitement. Il doit également s'intéresser à cette maladie pour pouvoir répondre au mieux aux besoins de ses patients. Il peut, par exemple, leur conseiller des crèmes émoullientes pour un meilleur confort cutané, des produits d'hygiène corporelle adaptés aux peaux très sèches, comme des pains surgras, ainsi que des shampooings pour états squameux pour l'hygiène du cuir chevelu. Le pharmacien d'officine peut aussi orienter les patients souffrant de psoriasis vers des associations de patients. Ces associations ont un rôle majeur d'information, de conseil et d'éducation, et apportent un soutien psychologique important.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Lésion typique de psoriasis	13
Figure 2 : Exemples de lésions de psoriasis vulgaire	15
Figure 3 : Psoriasis en gouttes	16
Figure 4 : Psoriasis nummulaire	16
Figure 5 : Psoriasis pustuleux palmaire	17
Figure 6 : Erythrodermie psoriasique sèche	18
Figure 7 : Psoriasis du cuir chevelu	19
Figure 8 : Ongles en « dé à coudre »	19
Figure 9 : Exemples de psoriasis inversé	20
Figure 10 : Psoriasis de la langue	21
Figure 11 : Rhumatisme psoriasique	22
Figure 12 : Les trois signaux d'activation des LT	26
Figure 13 : Mécanisme de la formation des lésions de psoriasis	27
Figure 14 : Rôle central du TNF α dans le psoriasis	28
Figure 15 : Prise en charge du psoriasis en plaques	34
Figure 16 : Résultats de l'étude 1 du RCP : réponses PASI 75	74
Figure 17 : Résultats de l'étude 2 du RCP : réponses PASI 75	74
Figure 18 : Résultats de l'étude 3 du RCP : réponses PASI 75	75
Figure 19 : Réponses PASI à la semaine 24 de l'étude PRISTINE	79
Figure 20 : Résultats de l'étude EXPRESS : réponse PASI à S10	81
Figure 21 : Résultats de l'étude REVEAL : réponse PASI 75	83
Figure 22 : Résultats d'efficacité de l'étude REVEAL à S16	84
Figure 23 : Résultats de l'étude CHAMPION : réponse PASI 75	85
Figure 24 : Résultats d'efficacité de l'étude CHAMPION à S16	85
Figure 25 : Réponses PASI 75 lors de la période d'extension en ouvert de l'étude REVEAL	86
Figure 26 : Résultats de l'étude <i>Papp et al.</i> à S16	87
Figure 27 : Comparaison des réponses PASI 75 et 90 obtenues dans des études différentes pour l'infliximab (données à S10), l'étanercept et l'adalimumab (données à S12)	89
Figure 28 : Répartition des patients en fonction de leur âge au moment de l'analyse.....	93
Figure 29 : Répartition des patients en fonction de leur âge à l'apparition du psoriasis.....	93
Figure 30 : Répartition des patients en fonction de leur âge à l'instauration de la première biothérapie.....	94

Figure 31 : Répartition des patients selon l'ancienneté du psoriasis	94
Figure 32 : Aspect clinique de l'atteinte cutanée.....	95
Figure 33 : Différentes localisations du psoriasis chez les patients étudiés	95
Figure 34 : Traitements du rhumatisme psoriasique utilisés chez les patients étudiés	96
Figure 35 : Répartition des antécédents familiaux	96
Figure 36 : Répartition des facteurs aggravants	97
Figure 37 : Répartition des médicaments incriminés	98
Figure 38 : Score PASI à l'instauration du premier anti-TNF α	98
Figure 39 : Score DLQI à l'instauration du premier anti-TNF α	99
Figure 40 : Répartition des biothérapies utilisées	100
Figure 41 : Switchs réalisés entre biothérapies	100
Figure 42 : Répartition des patients selon l'anti-TNF α utilisé à la fin de l'analyse	101
Figure 43 : Traitements antérieurs reçus avant l'instauration d'HUMIRA [®]	102
Figure 44 : Causes d'arrêt des précédents anti-TNF α	103
Figure 45 : Réponses PASI à 3 mois sous HUMIRA [®]	104
Figure 46 : Réponses PASI à 6 mois sous HUMIRA [®]	105
Figure 47 : Réponses PASI à 12 mois sous HUMIRA [®]	106
Figure 48 : Réponses PASI en fonction du temps sous HUMIRA [®]	106
Figure 49 : Evolution des scores DLQI sous HUMIRA [®]	107
Figure 50 : Traitements antérieurs reçus avant l'instauration de REMICADE [®]	111
Figure 51 : Causes d'arrêt des précédents anti-TNF α	112
Figure 52 : Réponses PASI à 3 mois sous REMICADE [®]	113
Figure 53 : Réponses PASI à 6 mois sous REMICADE [®]	114
Figure 54 : Réponses PASI à 12 mois sous REMICADE [®]	115
Figure 55 : Réponses PASI sous REMICADE [®]	115
Figure 56 : Evolution des scores DLQI sous REMICADE [®]	116
Figure 57 : Traitements antérieurs reçus avant l'instauration d'ENBREL [®]	121
Figure 58 : Réponses PASI à 3 mois sous ENBREL [®] à la posologie de 50 mg 2/semaine	126
Figure 59 : Réponses PASI à 6 mois sous ENBREL [®] à la posologie de 50 mg 2/semaine	126
Figure 60 : Réponses PASI à M12 sous ENBREL [®] à la posologie de 50 mg 2/semaine	127
Figure 61 : Réponses PASI sous ENBREL [®] à la posologie de 50 mg 2/semaine	128
Figure 62 : Evolution des scores DLQI sous ENBREL [®] à la posologie de 50 mg 2/semaine	129

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Différentes actions des cytokines	29
Tableau 2 : Classification des dermocorticoïdes selon leur niveau d'activité	39
Tableau 3 : Coût des anti-TNF α	59
Tableau 4 : Durée d'arrêt des anti-TNF α avant conception	69
Tableau 5 : Résultats des études du RCP à la semaine 12	76
Tableau 6 : Résultats de l'étude CRYSTEL	77
Tableau 7 : Résultats de l'étude PRESTA : efficacité cutanée	78
Tableau 8 : Résultats de l'étude PRESTA : efficacité articulaire	78
Tableau 9 : Résultats de l'étude PRISTINE à la semaine 24	80
Tableau 10 : Résultats de l'étude EXPRESS	82
Tableau 11 : Résultats des scores DLQI sous HUMIRA [®]	107
Tableau 12 : Réponse aux précédents anti-TNF α reçus	108
Tableau 13 : Réponses aux anti-TNF α utilisés avant et après l'échec d'HUMIRA [®]	110
Tableau 14 : Résultats des scores DLQI sous REMICADE [®]	116
Tableau 15 : Réponse aux précédents anti-TNF α reçus	118
Tableau 16 : Echappements thérapeutiques sous REMICADE [®]	119
Tableau 17 : 2 ^{ème} cure de REMICADE [®]	120
Tableau 18 : Réponses aux anti-TNF α utilisés avant et après l'échec de REMICADE [®]	121
Tableau 19 : Causes d'arrêt de la 1 ^{ère} cure d'ENBREL [®]	123
Tableau 20 : Réponses aux anti-TNF α utilisés après l'échec d'ENBREL [®] à la posologie de 25 mg 2/semaine	125
Tableau 21 : Résultats des scores DLQI sous ENBREL [®] à la posologie de 50 mg 2/semaine	128
Tableau 22 : Echappements thérapeutiques sous ENBREL [®] à la posologie de 50 mg 2/semaine	130
Tableau 23 : Autres cures d'ENBREL [®]	132
Tableau 24 : Réponses aux anti-TNF α utilisés après l'échec d'ENBREL [®] à la posologie de 50 mg 2/semaine	133

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Score PASI	141
Annexe 2 : Questionnaire DLQI	142
Annexe 3 : Fiche-patient	143

Annexe 1 : Score PASI

PASI

(Psoriasis Area Severity Index)⁽¹⁾

Date : _____ / _____ / _____

Nom et prénom du patient : _____

Date de naissance : _____ / _____ / _____

Ce système de notation a pour but d'évaluer la sévérité du psoriasis⁽¹⁾

Sévérité des lésions				
0 = Neant 1 = Légère 2 = Modérée 3 = Sévère 4 = Très sévère				
	Tête	Membres supérieurs	Tronc	Membres inférieurs
(a) Erythème	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
(b) Infiltration des lésions	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
(c) Desquamation	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
(d) Totaux colonnes				
Surface des lésions atteintes				
0 = 0% 1 = <10% 2 = 10-29% 3 = 30-49% 4 = 50-69% 5 = 70-89% 6 = 90-100%				
(e) Surface atteinte dans la zone considérée				
(f) = (d) x (e)				
(g) Coefficient	x 0,10	x 0,20	x 0,30	x 0,40
(h) = (f) x (g)				

SCORE PASI

(1) Tschjeltzer T, Sørensen KJ. Efficacy of phototherapy and a new topical dermatology. *J Dermatol*. 1978;15(2):6-14.

DLQI – Questionnaire de qualité de vie en dermatologie

L'index de Qualité de Vie (ou DLQI) est un questionnaire simple et pratique dont le but est d'évaluer l'impact d'une maladie de peau et de son traitement sur la qualité de vie des personnes atteintes par une telle maladie.

Ce questionnaire a pour but d'évaluer l'influence de votre problème de peau sur votre vie **AU COURS DES 7 DERNIERS JOURS**. Veuillez cocher une case par question.

1.	Au cours des derniers 7 jours, votre peau vous a-t-elle démangé(e), fait souffrir ou brûlé(e) ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2.	Au cours des 7 derniers jours, vous êtes vous senti(e) géné(e) ou complexé(e) par votre problème de peau ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3.	Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau vous a-t-il géné(e) pour faire vos courses, vous occuper de votre maison ou pour jardiner ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non concerné(e) <input type="checkbox"/>
4.	Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau vous a-t-il influencé(e) dans le choix des vêtements que vous portiez ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non concerné(e) <input type="checkbox"/>
5.	Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau a-t-il affecté vos activités avec les autres ou vos loisirs ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non concerné(e) <input type="checkbox"/>
6.	Au cours des 7 derniers jours, avez-vous eu du mal à faire du sport à cause de votre problème de peau ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non concerné(e) <input type="checkbox"/>
7.	Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau vous a-t-il complètement empêché(e) de travailler ou d'étudier ?	Oui Non	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non concerné(e) <input type="checkbox"/>
	Si la réponse est « non » : au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau vous a-t-il géné(e) dans votre travail ou dans vos études ?	Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
8.	Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau a-t-il rendu difficiles vos relations avec votre conjoint(e), vos amis proches ou votre famille ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non concerné(e) <input type="checkbox"/>
9.	Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau a-t-il rendu votre vie sexuelle difficile ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non concerné(e) <input type="checkbox"/>
10.	Au cours des 7 derniers jours, le traitement que vous utilisez pour votre peau a-t-il été un problème, par exemple en prenant trop de votre temps ou en salissant votre maison ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non concerné(e) <input type="checkbox"/>

Veuillez vérifier que vous avez bien répondu à CHAQUE question. Merci

Etiquette patient

FICHE PATIENT PSORIASIS

Médecin :

1) Renseignements administratifs :

Nom	Prénom	Sexe	DDN	Age	Ville de résidence	CP

- 2) **ATCD familiaux de psoriasis ?** Oui Non
Si oui, lien de parenté ? Père Mère Autre :

- 3) **Ancienneté de l'atteinte psoriasique :** ans

4) Aspect clinique du psoriasis :

psoriasis en plaques	psoriasis inversé (des plis)
psoriasis en gouttes	atteinte du cuir chevelu
psoriasis nummulaire	atteinte des muqueuses
atteinte unguéale	psoriasis pustuleux
atteinte palmo-plantaire	atteinte articulaire (rhumatisme psoriasique)
atteinte du visage	autre :

Si atteinte articulaire, traitement ?

.....
.....
.....

5) Facteurs aggravants de psoriasis ?

Tabagisme
Consommation d'alcool
Surpoids, obésité
Médicaments (β -bloquants, AINS, antipaludéens, sels de lithium, ...)

Présence de syndrome métabolique ? Oui Non

Si oui : obésité abdominale : IMC = tour de taille =cm
hypertriglycéridémie : TG =
HDL- cholestérol bas : HDL-chol =
HTA
diabète de type 2 ou intolérance au glucose : glycémie à jeun =

6) Traitements généraux précédemment reçus :

- photothérapie à UVB
- puvathérapie
- ciclosporine
- méthotrexate
- rétinoïde : SORIATANE®
- biothérapie :
- autres :

7) Traitement actuel par biothérapie : instauré le/..../.....

REMICADE® HUMIRA® ENBREL® STELARA®

Posologie actuelle :

.....

Précédentes posologies :

.....

Association avec un autre traitement systémique ?

.....

.....

8) Tests réalisés (dates et scores obtenus) :

- PASI :

.....

.....

- DLQI :

.....

.....

9) Survenue d'effets indésirables sous biothérapie ? Oui Non

Si oui, lesquels ?

.....

.....

.....

10) Motivation du médecin à prescrire une biothérapie :

contre-indication aux autres traitements systémiques

intolérance aux autres traitements systémiques

échec des autres traitements systémiques

autre :

.....

Préciser les éventuels CI et EI aux autres traitements systémiques :

.....

.....

.....

.....

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Mouthon L, Génereau T, Guillevin L.
Immunologie, immunopathologie.
Editions Med-Line, 2002, 265p.
- [2] Sigal ML.
Le guide du patient : « Comprendre et traiter le psoriasis ».
Bruxelles : éditions Vivio, 2009, 71p.
- [3] Le psoriasis
<http://www.artezia.net/sante/psoriasis/psoriasis.htm>
(Site consulté le 07/09/2011)
- [4] Accueil – Monpso.net : tout savoir sur le psoriasis et mieux le vivre.
<http://www.monpso.net/>
(Site consulté le 14/06/2011)
- [5] Accueil – Association Pour la Lutte Contre le Psoriasis.
<http://www.aplcp.org/>
(Site consulté le 14/06/2011)
- [6] Dubertret L, Aractingi S, Bachelez H, Bodemer C, Chosidow O, Cribier B, Joly P.
Thérapeutique dermatologique.
Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2001, 1288p.
- [7] Nicolas JF, Thivolet J.
Psoriasis, de la clinique à la thérapeutique.
Paris : éditions John Libbey Eurotext, 1997, 239p.
- [8] Langley RG, Krueger G, Griffiths CE.
Psoriasis : epidemiology, clinical features, and quality of life.
Ann Rheum Dis, 2005;64(suppl 2) : 18-23.
- [9] Schön M, Boehncke W.
Psoriasis.
New Engl J Med, 2005;352(18) : 1899-1912.
- [10] Griffiths C, Barker J.
Pathogenesis and clinical features of psoriasis.
Lancet, 2007;370(9583) : 263-271.
- [11] Lebwohl M.
Psoriasis.
Lancet, 2003;361(9364) : 1197-1203.
- [12] Bowcock A, Barker J.
Genetics of psoriasis : the potential impact on new therapies.
J Am Acad Dermatol, 2003;49(2 suppl 1) : S51-56.

- [13] Psoriasis contact : le psoriasis.
<http://www.psoriasis-contact.be/psoriasis.php>
(Site consulté le 15/06/2011)
- [14] Psoriasis Guide
<http://www.psoriasisguide.ca/index.html>
(Site consulté le 15/06/2011)
- [15] Henseler T, Christophers E.
Psoriasis of early and late onset : characterization of two types of psoriasis.
J. Am. Acad. Dermatol. 1985;13(3) : 450-456.
- [16] Farhi D.
Actualités et perspectives dans la physiopathologie et le traitement du psoriasis. (JDP 2008)
Réalités thérapeutiques en dermato-vénérologie, 2009;185(3) : 3-14.
- [17] Touraine R, Revuz J.
Dermatologie clinique et vénéréologie.
Paris : éditions Masson (4^{ème}), 1997, 398p.
- [18] Bessis D, Brun P, Guilhou JJ, Le Maître M, Ortonne JP, Samuelson M.
Le psoriasis en médecine générale.
Liège : éditions Arnette, 2004, 138p.
- [19] Monpso.net
<http://www.monpso.net/patient-virtuel/par-zones/psoriasis-des-coudes.html>
(Site consulté le 15/06/2011)
- [20] Généralités sur le psoriasis
<http://www.autoimmun.ch/fr/public/psoriasis-en-plaques/gnralits-sur-le-psoriasis/>
(Site consulté le 16/06/11)
- [21] Monpso.net
<http://www.monpso.net/patient-virtuel/par-lesions/le-psoriasis-nummulaire.html>
(Site consulté le 16/06/2011)
- [22] Cours sur le psoriasis – Université Médicale Virtuelle Francophone
http://umvf.univ-nantes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_20/site/html/1_11_113_1.html
(Site consulté le 16/06/2011)
- [23] Monpso.net
<http://www.monpso.net/patient-virtuel/par-lesions/le-psoriasis-des-plis.html>
(Site consulté le 17/06/2011)
- [24] DermIS – Psoriasis des plis
<http://www.dermis.net/dermisroot/fr/32003/image.htm>
(Site consulté le 17/06/2011)
- [25] Bienvenue sur le Club Rhumatismes et Inflammations
http://www.cri-net.com/base_image/display_img.asp?rubrique=psoriasis&img_nbr=5
(Site consulté le 17/06/2011)

- [26] Paul C, Stalder JF.
Education thérapeutique et psoriasis : pourquoi, comment ?
Concours méd, 2010;132(11) : 456-458.
- [27] Bachelez H., Cantagrel A.
Psoriasis et biothérapies : vers une approche multidisciplinaire. Place du dermatologue dans la prise en charge du rhumatisme psoriasique. Diagnostic et prise en charge du rhumatisme psoriasique.
Editions de l'Interligne, Juin 2009 : 3-5.
- [28] Généralités sur l'arthrite psoriasique
<http://www.autoimmun.ch/fr/public/arthrite-psoriasique/gnralits-sur-larthrite-psoriasique/>
(Site consulté le 18/06/2011)
- [29] Dubertret L.
Le psoriasis : évolution et révolution.
M/S : médecine sciences, 2006;22(2) : 164-171.
- [30] Litt JZ.
Drug eruption reference manual 2000.
Londres : éditions Butler and Tanner Ltd, 2000, 662p.
- [31] Farkas A, Kemeny L.
Psoriasis and alcohol : is cutaneous ethanol one of the missing links?
Br J Dermatol, 2010;162(4) : 711-716.
- [32] Battistella M, Boulinguez S.
Actualités sur le psoriasis lors des Journées Dermatologiques de Paris.
Ann Dermatol Vénéréol, 2011;138(HS1) : 1-10.
- [33] Fortes C, Mastroeni S, Leffondré K, Sampogna F, Melchi F, Mazzotti E, Pasquini P, Abeni D, for the IMPROVE Study Group.
Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis.
Arch Dermatol, 2005 Dec;141(12) : 1580-1584.
- [34] Nosbaum A, Nicolas JF.
Physiopathologie du psoriasis.
Paris : éditions John Libbey Eurotext, 2009, 32p.
- [35] Actualités scientifiques INPES : le tabac favorise le psoriasis.
http://www.inpes.sante.fr/TA/TA83/actu_scienc1.htm
(Site consulté le 21/06/2011)
- [36] Krueger G, Ellis C.
Psoriasis : recent advances in understanding its pathogenesis and treatment.
J Am Acad Dermatol, 2005;53(1 suppl 1) : S94-100.
- [37] Rozières A, Hennino A, Nicolas JF.
Le TNF- α dans la physiopathologie du psoriasis.
Ann Dermatol Vénéréol, 2006;133(2) : 174-180.

- [38] Les biothérapies et leurs apports en dermatologie et en rhumatologie.
<https://www.biotherapie.fr/>
(Site consulté le 22/06/2011)
- [39] Qu'est-ce que le psoriasis ? Pierre Fabre Onypso
<http://www.onypso.com/le-psoriasis-ungueal/quest-ce-que-le-psoriasis>
(Site consulté le 22/06/2011)
- [40] Abbas A, Lichtman A.
Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique.
Editions Elsevier Masson, 2009, 283p.
- [41] Gaspari A.
Innate and adaptative immunity and the pathophysiology of psoriasis.
J Am Acad Dermatol, 2006;54(3 suppl 2) : S67-80.
- [42] Charlat I., d'après l'intervention du Pr Yawalkar N.
Immunopathologie du psoriasis.
Nouvelles prises en charge du psoriasis. Thérapeutique Dermatologie, éditions Masson, 2006 : 6-9.
- [43] Battistella M, Bourdon-Lanoy E, Le Cleach L.
Le psoriasis en 2008.
Actualités en Dermatologie, 2008 Mar;43(2).
- [44] Boulinguez S.
Actualités sur le psoriasis à l'EADV.
Ann Dermatol Vénérolog, 2009;136(suppl 8) : S461-S465.
- [45] Ortonne JP.
Psoriasis et biothérapies : vers une approche multidisciplinaire. Psoriasis et risque cardiovasculaire.
Editions de l'Interligne, Juin 2009 : p6.
- [46] D'après les communications de Dréno B, Poulin Y, Richard MA, Mariette X.
Controverses dans la prise en charge du psoriasis sévère.
Réalités thérapeutiques en dermato-vénérologie, 2008;175(3) : 1-10.
- [47] Boulinguez S.
Actualités du psoriasis.
Ann Dermatol Vénérolog, 2010;137(HS2) : 1-4.
- [48] Paul C.
La relation médecin/malade en dermatologie : du corps-objet au malade acteur de sa prise en charge.
Ann Dermatol Vénérolog, 2011;138(HS1) : 22-25.
- [49] Cohen A, Weitzman D, Dreihier J.
Psoriasis and hypertension : a case-control study.
ActaDermato-Venereologica, 2010;90(1) : 23-26.

- [50] Boulinguez S, d'après la communication du Dr Barbarot S.
En pratique, comment évaluer les bénéfices thérapeutiques d'un traitement systémique du psoriasis ?
Ann Dermatol Vénéreol, 2010;138(HS2) : 8-10.
- [51] Farhi D, Dupin N.
Biothérapies dans le psoriasis.
Presse Méd, 2009;38(5) : 832-843.
- [52] Bhosle M, Kulkarni A, Feldman S, Balkrishnan R.
Quality of life in patients with psoriasis.
Health Qual Life Outcomes, 2006 Jun;4(35).
- [53] Parcours bon usage anti-TNF alpha – Maladies inflammatoires chroniques.
<http://www.lesantitnf.fr/>
(Site consulté le 24/06/2011)
- [54] Site ADO
<http://dermatodelouest.com/>
(Site consulté le 24/06/2011)
- [55] Consoli S.
Psoriasis et biothérapies : vers une approche multidisciplinaire. Réflexions sur l'impact psychologique du psoriasis.
Editions de l'Interligne, Juin 2009 : p7.
- [56] Bécherel PA.
De l'approche physiopathologique à la thérapeutique.
Ann Dermatol Vénéreol, 2009;136(suppl 8) : S472-S475.
- [57] German C. *et al.* Sous la direction du Pr Caulin C.
Vidal Recos, 3^{ème} édition.
Editions Flammarion, 2009, 1800p.
- [58] Descamps V.
Du bon usage des nombreux traitements locaux : les adapter à la demande.
Concours méd, 2010;132(11) : 465-467.
- [59] Psoriasis contact : les traitements.
<http://www.psoriasis-contact.be/traitements.php>
(Site consulté le 27/06/2011)
- [60] Gottlieb A.
Therapeutic options in the treatment of psoriasis and atopic dermatitis.
J Am Acad Dermatol, 2005;53(1 suppl 1) : S3-16.
- [61] Vital Durand D, Le Jeune C.
Dorosz Ph, Guide pratique des médicaments – Maloine
30^{ème} édition, 2011.

- [62] Menter A, Griffiths C.
Current and future management of psoriasis.
Lancet, 2007;370(9583) : 272-284.
- [63] Cambazard F.
Un nouveau traitement dans le psoriasis du cuir chevelu : Xamiol[®] : résultats à court terme et à long terme.
Ann Dermatol Vénéréol, 2009;136(suppl 3) : S46-S50.
- [64] Meddispar - Accueil
<http://www.meddispar.fr/>
(Site consulté le 28/06/2011)
- [65] Dictionnaire Vidal 2011
- [66] Beani JC, Jeanmougin M.
La photothérapie UVB à spectre étroit dans le psoriasis vulgaire : utilisation pratique et préconisations de la Société Française de Photodermatologie.
Ann Dermatol Vénéréol, 2010;137(1) : 21-31.
- [67] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
<http://www.afssaps.fr/>
(Site consulté le 30/06/2011)
- [68] Lee E, Koo J, Berger T.
UVB phototherapy and skin cancer risk : a review of the literature.
Int J Dermatol, 2005;44(5) : 355-360.
- [69] Boztepe G, Karaduman A, Sahin S, Hayran M, Kölemen F.
The effect of maintenance narrow-band ultraviolet B therapy on the duration of remission for psoriasis : a prospective randomized clinical trial.
Int J Dermatol, 2006;45(3) : 245-250.
- [70] Dubertret L.
Le réseau psoriasis de la Société française de dermatologie. Déployer la recherche clinique ville-hôpital
Concours méd, 2010;132(11) : 454-455.
- [71] Boulinguez S.
Prescription et surveillance d'un traitement par agent systémique ou biothérapie dans le psoriasis.
Ann Dermatol Vénéréol, 2010;137(HS1) : 8-12.
- [72] Ho V.
The use of ciclosporin in psoriasis : a clinical review.
Br J Dermatol, 2004;150(suppl. 67) : 1-10.
- [73] Battistella M, d'après la communication de Bachelez H.
Les recommandations européennes et anglaises sur la place des biothérapies dans le psoriasis modéré à sévère.
Ann Dermatol Vénéréol, 2011;138(HS1) : 14-17.

- [74] Aubin F *et al.*
Les biothérapies du psoriasis : quelle attitude après la suspension de commercialisation du Raptiva® ?
Ann Dermatol Vénéréol, 2009;136 : 399-401.
- [75] Pharmacorama – TNF, Tumour Necrosis Factor.
<http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Cytokine2.php>
(Site consulté le 02/07/2011)
- [76] Fautrel B, Cherin P.
Intérêt des molécules anti-TNF α dans les maladies inflammatoires et infectieuses.
Rev Méd Int, 2000;21(10) : 872-888.
- [77] Brousse C.
Les inhibiteurs du TNF α .
Rev Méd Int, 2003;24(2) : 123-126.
- [78] Martin T.
Anticorps anti-TNF, quelles applications, quels effets secondaires?
Rev fr allergol immunol clin, 2006;46(3) : 261-266.
- [79] Charlat I., d'après l'intervention du Pr Prinz J.
Différences de mode d'action et d'innocuité entre les nouveaux traitements.
Nouvelles prises en charge du psoriasis. Thérapeutique Dermatologie, éditions Masson, 2006 : 18-21.
- [80] Teillaud JL.
Qu'est-ce qu'une biothérapie ? L'exemple des anticorps monoclonaux.
Presse Méd, 2009;38(5) : 825-831.
- [81] Accueil – Haute Autorité de Santé
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/j_5/accueil
(Site consulté le 04/07/2011)
- [82] Gottlieb A.
Infliximab for psoriasis.
J Am Acad Dermatol, 2003;49(2 suppl 1) : 112-117.
- [83] Wong M, Ziring D, Korin Y, Desai S, Kim S, Lin J, Gjertson D, Braun J, Reed E, Singh R.
TNF α blockade in human diseases mechanisms and future directions.
Clin immunol, 2008;126(2) : 121-136.
- [84] Levang J, Aubin F.
Gestion des traitements lourds. Adalimumab : Humira®
Ann Dermatol Vénéréol, 2008;135(10) : 710-713.
- [85] Altomare G. *et al.*
Etanercept provides a more physiological approach in the treatment of psoriasis.
Dermatologic Therapy, 2008;21 : S1-S14.

- [86] Ortonne JP.
Journées Dermatologiques 2004. Psoriasis et anti-TNF α : nouvelles stratégies thérapeutiques.
Ann Dermatol Vénéréol, 2005 8/9;132(2) : 4S3-4S9.
- [87] Thériaque
<http://www.theriaque.org/>
(Site consulté le 04/07/2011)
- [88] Legifrance.gouv.fr : Fiche d'information thérapeutique Stelara[®]
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000021954851>
(Site consulté le 05/07/2011)
- [89] Boulinguez S.
Actualités du psoriasis aux Journées Dermatologiques de Paris 2010.
Ann Dermatol Vénéréol, 2010;138(HS2) : 1-4.
- [90] Griffiths C, Strober B, Van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, Guzzo C, Xia Y, Zhou B, Li S, Dooley L, Goldstein N, Menter A, for the ACCEPT Study Group.
Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis.
New Engl J Med, 2010; 362(2) : 118-128.
- [91] Legifrance.gouv.fr : Fiche d'information thérapeutique Cimzia[®]
http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20100831&numTexte=39&pageDebut=15848&pageFin=15851
(Site consulté le 05/07/2011)
- [92] Régent A, Mouthon L.
Traitements anti-TNF α dans les maladies auto-immunes et/ou inflammatoires systémiques.
Presse Méd, 2009;38(5) : 761-773.
- [93] Charlat I, d'après l'intervention du Pr Dauden E.
Toxicité des nouveaux traitements du psoriasis.
Nouvelles prises en charge du psoriasis. Thérapeutique Dermatologie, éditions Masson, 2006 : 32-35.
- [94] Goujon C.
Surveiller une biothérapie : prévenir les risques infectieux, cutanés, immunitaires.
Concours méd, 2010;132(11) : 468-469.
- [95] Begon E.
Avancées récentes dans le traitement du psoriasis sévère et situations cliniques. (JDP 2008)
Réalités thérapeutiques en dermato-vénéréologie, 2009 Fév;184(3) : 3-14.
- [96] Dréno B, Richard M-A.
Psoriasis et biothérapies : vers une approche multidisciplinaire. Comment aider le patient à vivre au quotidien avec sa biothérapie ?
Editions de l'Interligne, Juin 2009.
- [97] Bienvenue sur le Club Rhumatismes et Inflammations
Fiches pratiques du CRI – Anti-TNF α et suivi de tolérance.
http://www.cri-net.com/recherche/fichesPratiques/index_fiche_antitnf.asp
(Site consulté le 17/07/2011)

- [98] Gaudin P.
Faut-il avoir peur des anti-TNF α en 2008 ?
Rev Méd Int, 2008;29(12) : 971-974.
- [99] CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
<http://www.lecrat.org/sommaireFR.php3>
(Site consulté le 19/07/2011)
- [100] Carli P.
Biothérapies : prescrites par le spécialiste mais surveillées par tous.
Concours méd, 2009;131(10) : 363-364.
- [101] Charlat I., d'après l'intervention du Pr Papp KA.
Efficacité à court terme des nouvelles thérapies dans le psoriasis (24 semaines).
Nouvelles prises en charge du psoriasis. Thérapeutique Dermatologie, éditions Masson, 2006 : 22-23.
- [102] Charlat I., d'après l'intervention du Pr Leonardi C.
Efficacité à long terme des nouveaux traitements utilisés dans le psoriasis.
Nouvelles prises en charge du psoriasis. Thérapeutique Dermatologie, éditions Masson, 2006 : 24-27.
- [103] Leonardi C, Powers J, Matheson R, Goffe B, Zitnik R, Wang A, Gottlieb A, for the Etanercept Psoriasis Study Group.
Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis.
New Engl J Med, 2003;349(21) : 2014-2022.
- [104] Papp K, Tying S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths C, Nakanishi A, Zitnik R, van de Kerkhof P, for the Etanercept Psoriasis Study Group.
A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis : safety, efficacy, and effect of dose reduction.
Br J Dermatol, 2005;152 : 1304-1312.
- [105] Gordon K, Korman N, Frankel E, Wang H, Jahreis A, Zitnik R, Chang T.
Efficacy of etanercept in an integrated multistudy database of patients with psoriasis.
J Am Acad Dermatol, 2006;54(3 suppl 2) : S101-111.
- [106] Ortonne JP, Griffiths C, Dauden E, Strohal R, Robertson D, Pedersen R, Molta C, Freundlich B.
Efficacy and safety of continuous versus paused etanercept treatment in patients with moderate-to-severe psoriasis over 54 weeks : the CRYSTEL study.
Expert Rev Dermatol, 2008;3(6) : 657-665.
- [107] Solignac M, d'après la communication du Pr Paul C.
Psoriasis et rhumatisme psoriasique : efficacité de l'etanercept sur les lésions cutanées et articulaires.
Ann Dermatol Vénérolog, 2010;137(HS1) : 13-15.

- [108] Sterry W, Ortonne JP, Kirkham B, Brocq O, Robertson D, Pedersen R, Estojak J, Molta C, Freundlich B.
Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis : PRESTA randomised double blind multicentre trial.
Br Med J, 2010;340 : 147-154.
- [109] Van de Kerkhof P, Segaert S, Lahfa M, Luger T, Karolyi Z, Kaszuba A, Leigheb G, Camacho F, Forsea D, Zang C, Boussuge M, Paolozzi L, Wajdula J.
Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis : a randomized controlled trial with open-label extension.
Br J Dermatol, 2008;159 : 1177-1185.
- [110] Strohal R, Puig L, Robertson D, Estojak J, Ciesielska M, Pedersen R, Melin J, Freundlich B, Molta C.
Efficacy and safety of etanercept for the treatment of moderate-to-severe psoriasis when used with adjunctive topical therapy as needed : the PRISTINE trial.
Poster présenté au 40^{ème} meeting annuel de l'ESDR (European Society for Dermatology Research) à Helsinki ; 2010 Sept.
- [111] D'après l'intervention du Pr Ortonne JP aux JDP 2005.
Remicade[®] dans le psoriasis en plaques modéré à sévère.
Ann Dermatol Vénérolog, 2006;133(5 suppl 2) : 1S13-1S17.
- [112] Leonardi C, Powers J, Matheson R, Goffe B, Zitnik R, Wang A, Gottlieb A, for the Etanercept Psoriasis Study Group.
Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis.
New Engl J Med, 2003;349(21) : 2014-2022.
- [113] Boulinguez S, d'après la communication du Dr Passeron T.
Quel est l'apport des nouvelles données des essais cliniques ? Quelles leçons pour la prise en charge des patients ?
Ann Dermatol Vénérolog, 2010;137(HS2) : 11-15.
- [114] Menter A. *et al.*
Traitement du psoriasis modéré à sévère par l'adalimumab : une étude contrôlée et randomisée de phase III. Etude REVEAL.
J Am Acad Dermatol, 2008;58(1) : 1-12.
- [115] Menter A, Tyring S, Gordon K, Kimball A, Leonardi C, Langley R, Strober B, Kaul M, Gu Y, Okun M, Papp K.
Adalimumab therapy for moderate-to-severe psoriasis : a randomized, controlled phase III trial.
J Am Acad Dermatol, 2008;58 : 106-115.
- [116] Battistella M, d'après la communication de Jullien D.
Traitement du psoriasis sur le long terme.
Ann Dermatol Vénérolog, 2011;138(HS1) : 18-21.

- [117] Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley R, Ortonne JP, Unnebrink K, Kaul M, Camez A, for the CHAMPION Study Investigators.
Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION).
Br J Dermatol, 2008 Mar;158(3) : 558-566.
- [118] Gordon K, Papp K, Poulin Y, Gu Y, Rozzo S, Sasso E.
Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated continuously over 3 years : results from an open-label extension study for patients from REVEAL.
J Am Acad Dermatol, 2010; doi : 10.1016/j.jaad.2010.12.005.
- [119] Papp K, Crowley J, Ortonne JP, Leu J, Okun M, Gupta S, Gu Y, Langley R.
Adalimumab for moderate-to-severe chronic plaque psoriasis : efficacy and safety of retreatment and disease recurrence following withdrawal from therapy.
Br J Dermatol, 2011 Feb;164(2) : 434-441.
- [120] Ortonne JP, Chimenti S, Reich K, Gniadecki R, Sprogel P, Unnebrink K, Kupper H, Goldblum O, Thaci D.
Efficacy and safety of adalimumab in patients with psoriasis previously treated with anti-tumour necrosis factor agents : subanalysis of BELIEVE.
J Eur Acad Dermatol Venereol, 2011 Jan; doi : 10.1111/j.1468-3083.2010.03944.x.
- [121] Sibilica J.
Les biothérapies immunomodulatrices : une révolution thérapeutique dans les maladies auto-immunes.
Revue Francophone des Laboratoires, 2006;2006(384 suppl 1) : 34-3

Vu, le Président du jury,
Mme Céline COUTEAU

Vu, le Directeur de thèse,
Mme Laurence COIFFARD

Vu, le Directeur de l'UFR,

Nom – Prénom : BODINEAU Marine

Titre de la thèse : Place des anti-TNF α dans la prise en charge actuelle du psoriasis. Analyse de l'intérêt de leur utilisation au CHU de Nantes de 2005 à 2010.

Résumé de la thèse :

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique, caractérisée par la présence de plaques érythémato-squameuses. Elle se présente sous différents aspects cliniques et évolue par poussées entrecoupées de périodes de rémission. Des facteurs génétiques ont été mis en cause, entraînant une susceptibilité à développer la maladie sous l'influence de facteurs environnementaux. Les récents progrès en immunologie ont permis de mieux connaître les mécanismes physiopathologiques à l'origine du psoriasis. L'essor des biothérapies, et en particulier des anti-TNF α , a ainsi révolutionné la prise en charge des patients atteints de formes sévères de la maladie. Trois molécules anti-TNF α sont disponibles sur le marché en France : l'éтанercept (ENBREL[®]), l'infliximab (REMICADE[®]) et l'adalimumab (HUMIRA[®]).

Une étude rétrospective sur l'utilisation et l'efficacité des anti-TNF α au CHU de Nantes a été réalisée. Au total, 98 patients psoriasiques ont été traités par ces biothérapies de 2005 à fin août 2010. Pendant cette période, 68 patients ont reçu ENBREL[®], 41 REMICADE[®] et 48 HUMIRA[®]. Le nombre de patients améliorés s'élève à 76,3% sous ENBREL[®] à la posologie d'instauration de 50 mg deux fois par semaine, 75% à celle de 50 mg par semaine, 80,5% sous REMICADE[®] et 66,7% sous HUMIRA[®]. Cette étude a également montré que les anti-TNF α étaient globalement bien tolérés. D'une grande efficacité, les biothérapies ont permis d'améliorer la qualité de vie des patients souffrant de psoriasis et constituent l'un des traitements d'avenir de cette dermatose.

Mots clés : PSORIASIS, ANTI-TNF α , ETANERCEPT, INFLIXIMAB, ADALIMUMAB, ÉTUDE CLINIQUE

Jury :

Président : Mme Céline COUTEAU, Maître de Conférences de Cosmétologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

Asseseurs : Mme Laurence COIFFARD, Professeur de Cosmétologie
Faculté de Pharmacie de Nantes
Mme Claire BERNIER, Dermatologue
Service de Dermatologie du CHU de Nantes
