

ANNEE 2007

N°4

THESE
pour le
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par
Anne-Sophie PROUST

Présentée et soutenue publiquement le 27 février 2007

**LE PSORIASIS ET SON TRAITEMENT
PAR ANTI-TNF α :
Exemple de l'utilisation d'Enbrel®
au CHU de Nantes**

Président : Mme Laurence Coiffard, Professeur de cosmétologie

Membres du jury : Madame Nicole GRIMAUD, Maître de conférences en Pharmacologie
Mme Gaëlle Quéreux, Dermatologue
Mme Nicole Chazeau, Pharmacien

SOMMAIRE GENERAL

LISTE DES ABREVIATIONS	4
INTRODUCTION.....	6
1^{ERE} PARTIE : RAPPEL SUR LA MALADIE PSORIASIQUE.....	8
I. PHYSIOPATHOLOGIE.....	9
I.1. <i>Pathogénie.....</i>	<i>9</i>
I.2. <i>Epidémiologie</i>	<i>11</i>
I.3. <i>Facteurs en cause.....</i>	<i>12</i>
I.4. <i>Impact sur la qualité de vie</i>	<i>18</i>
II. ASPECTS CLINIQUES.....	18
II.1. <i>Formes classiques.....</i>	<i>19</i>
II.2. <i>Formes graves.....</i>	<i>28</i>
II.3. <i>Cas particuliers.....</i>	<i>37</i>
III. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS	39
III.1. <i>La dermatite séborrhéique.....</i>	<i>39</i>
III.2. <i>L'eczéma.....</i>	<i>40</i>
III.3. <i>Le parapsoriasis</i>	<i>40</i>
III.4. <i>Le pityriasis rosé de Gibert</i>	<i>41</i>
III.5. <i>Le pityriasis rubra-pilaire</i>	<i>41</i>
III.6. <i>Le lichen plan</i>	<i>41</i>
III.7. <i>L'intertrigo</i>	<i>41</i>
III.8. <i>La syphilis secondaire</i>	<i>42</i>
III.9. <i>Le vitiligo.....</i>	<i>42</i>
III.10. <i>Les hématochromes</i>	<i>42</i>
III.11. <i>Cas particuliers</i>	<i>43</i>
2^{EME} PARTIE : LES TRAITEMENTS CLASSIQUES	44
I. LES TRAITEMENTS LOCAUX.....	45
I.1. <i>Les traitements hydratants</i>	<i>45</i>
I.2. <i>Les traitements kératolytiques.....</i>	<i>45</i>
I.3. <i>Les goudrons et l'anthraline</i>	<i>46</i>
I.4. <i>Les dermocorticoïdes</i>	<i>46</i>
I.5. <i>Les dérivés de la vitamine D</i>	<i>50</i>
I.6. <i>Les rétinoïdes</i>	<i>51</i>
I.7. <i>Les cures thermales.....</i>	<i>52</i>
II. LES TRAITEMENTS GENERAUX	54
II.1. <i>La photothérapie à UVB.....</i>	<i>54</i>
II.2. <i>La puvathérapie</i>	<i>56</i>
II.3. <i>La balnéopuvathérapie</i>	<i>57</i>
II.4. <i>Le laser Excimer</i>	<i>58</i>
II.5. <i>Les rétinoïdes.....</i>	<i>58</i>
II.6. <i>Le méthotrexate.....</i>	<i>60</i>
II.7. <i>La ciclosporine</i>	<i>62</i>
III. TRAITEMENT DES CAS PARTICULIERS	64
III.1. <i>Le psoriasis du visage.....</i>	<i>64</i>
III.2. <i>Le psoriasis des plis.....</i>	<i>64</i>
III.3. <i>Le psoriasis palmo-plantaire</i>	<i>64</i>
III.4. <i>Le psoriasis du cuir chevelu</i>	<i>65</i>
III.5. <i>Le psoriasis unguéal.....</i>	<i>65</i>
III.6. <i>Le psoriasis en gouttes</i>	<i>65</i>
III.7. <i>Le psoriasis de l'enfant.....</i>	<i>65</i>
III.8. <i>Le rhumatisme psoriasique.....</i>	<i>66</i>
IV. ASSOCIATIONS POSSIBLES	66
IV.1. <i>Bithérapies.....</i>	<i>66</i>
IV.2. <i>Schéma rotationnel.....</i>	<i>66</i>
IV.3. <i>Schéma séquentiel.....</i>	<i>67</i>

IV.4. Tableaux récapitulatifs	67
3^{EME} PARTIE : LES BIOTHERAPIES, EXEMPLE DE L'EMPLOI D'ENBREL® AU CHU DE NANTES	70
I. GENERALITES	71
I.1. Le TNF (tumor necrosis factor).....	71
I.2. Les biothérapies utilisés dans le psoriasis	72
II. ETUDE CLINIQUE SUR L'EMPLOI D'ENBREL® AU CHU DE NANTES	79
II.1. Matériel et méthode	79
II.2. Caractéristiques de l'échantillon.....	85
II.3. Evaluations	91
II.4. Comparaisons avec la littérature.....	95
II.5. Discussion.....	99
CONCLUSION	101
LISTE DES FIGURES	103
LISTE DES TABLEAUX	104
LISTE DES GRAPHIQUES	105
BIBLIOGRAPHIE	106

LISTE DES ABREVIATIONS

TNF : Tumor Necrosis Factor
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
HLA : Human Leukocyte Antigen
SCID : Sever Combined Immunodeficient Mice
CLA : Cutaneous Lymphocyte Antigen
NK : Natural Killer
IFN : Interferon
IL : Interleukine
HPV : Human PapillomaVirus
EGF : Epidermal Growth Factor
IGF : Insuline like Growth Factor
PLE : Polymorphous Light Eruption
THS : Traitement Hormonal Substitutif
IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
GCSF : Granulocyte Colony Stimulating Factor
MSH : Melanocyte Stimulating Hormone
SIP : Sickness Impact Profile
SF-36 : Short Form-36 items Health Survey
NHP : Nottingham Health Profile
DLQI : Dermatology Life Quality Index
PDI : Psoriasis Disability Index
PLSI : Psoriasis Life Stress Inventory
PASI : Psoriasis Area and Severity Index
PPP : Psoriasis Pustuleux-Palmo-plantaire
SAPHO : Synovite, Acné, Pustulose, Hyperostose, Ostéite
PEAG : Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
TPHA : Treponema Pallidum Haemagglutination Assay
VDRL : Veneral Disease Reagent Laboratory
HEVIL : Hamartome Epidermique Verruqueux Inflammatoire et Linéaire
ADN : Acide Désoxyribo-Nucléique
DCI : Dénomination Commune Internationale
UVB : Ultra-Violet B
UVA : Ultra-Violet A
PUVAthérapie : Photothérapie à UVA
MOP : MéthOxyPsoralène
CRBP : Cellular Retinol Binding Protein
CRABP : Cellular Retinoic Acid Binding Protein
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

AP : Activator Protein
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ARN : Acide Ribo-Nucléique
TRAF : Facteur associé au récepteur du TNF
LFA : Leukocyte Function Antigen
CHO : Cellules d'ovaires de Hamster chinois
ASC : Aire Sous la Courbe
TGO : Transaminase Glutamo-Oxaloacétique
TGP : Transaminase Glutamo-Pyruvique
IDR : Intra-Dermo Réaction
PGA : Physician Global Assessment
EMA : Agence Européenne pour l'Evaluation du Médicament
RCP : Résumé des caractéristiques produit
DGSA : Dermatologist Static Global Assesment

INTRODUCTION

Connu depuis la nuit des temps, le psoriasis est une affection dermatologique fréquente, concernant aujourd'hui environ 3% de la population. Cette dermatose, souvent familiale, est caractérisée par la présence de plaques érythémato-squameuses, évoluant sur un mode chronique avec alternance de phases de poussées et de rémission.

Bien que bénin dans 90% des cas, le psoriasis peut s'avérer invalidant pour les personnes atteintes de lésions visibles ou étendues.

La recherche a permis d'établir des causes multifactorielles à l'origine de la maladie, notamment génétiques, immunologiques et environnementales.

Sans perdre de vue le fait que le psoriasis n'est pas curable, une meilleure connaissance de la pathologie a permis d'instaurer des traitements toujours plus efficaces, quoique lourds et non dénués d'effets indésirables.

Après un rappel sur la maladie en elle-même, et sur ses traitements conventionnels, nous verrons sur quoi repose la dernière innovation thérapeutique, à savoir les anti-TNF α , à travers leur utilisation au CHU de Nantes.

1^{ère} PARTIE :
RAPPEL SUR LA
MALADIE PSORIASIQUE

I. Physiopathologie

I.1. Pathogénie

I.1.1. La lésion élémentaire

Elle se présente sous la forme d'une **tache érythémato-squameuse** (l'érythème variant du rose au rouge carmin) bien **délimitée**, **arrondie** le plus souvent, voire ovale ou polycyclique (Figure 1).

Les squames en surface (appelées micacées) sont épaisses, blanches mais peuvent être décapées par un traitement, laissant apparaître l'érythème inférieur. Les lésions sont en général multiples, symétriques, parfois diffuses.

Dans 20 à 30% des cas, le patient se plaint de **prurit** ; ainsi, au grattage, la plaque de psoriasis blanchit et perd en brillance. Associée à l'abrasion des papilles dermiques, on voit apparaître des gouttelettes de sang : c'est le signe de la rosée sanglante ou **signe d'Auspitz**, que l'on retrouve également dans la dermatite séborrhéique et l'eczéma chronique.

Des traumatismes cutanés peuvent donner lieu à de nouvelles lésions (**phénomène de Koebner**).

La taille des lésions est variable permettant d'observer différentes sortes de psoriasis : en plaques, en gouttes, linéaire, nummulaire (éléments arrondis de un à plusieurs centimètres de diamètre)...

Parfois, la plaque peut être entourée d'un **anneau blanchâtre** de vasoconstriction : l'anneau de Voronoff (1, 2)



Figure 1 : lésion typique (3)

I.1.2. Localisations

I.1.2.1. Localisations classiques

Les lésions de psoriasis, présentent des localisations habituelles qui en font une des caractéristiques de la maladie. En effet, on les remarque au niveau des zones exposées aux contacts, plus précisément : coudes et bord cubital des avant-bras, genoux, région lombo-sacrée, cuir chevelu, ongles.

Dans le cas de psoriasis du cuir chevelu, en général non alopeciant, les lésions se retrouvent le plus souvent dans la région occipitale.

I.1.2.2. Autres localisations

On peut retrouver les lésions au niveau des plis (interfessier, axillaires, sous-mammaires, ombilical) on parle alors de psoriasis inversé. Il existe également des psoriasis palmo-plantaires, du gland ou encore du visage.

Toutes ces localisations sont beaucoup moins fréquentes que les précédentes. (1)



Figure 2 : localisations courantes du psoriasis (4)

I.1.3. Diagnostic anatomo-pathologique

Un diagnostic de psoriasis se base essentiellement sur la clinique. Néanmoins, si nécessaire, on peut avoir recours à un diagnostic anatomo-pathologique. On retrouve alors une hyperkératose avec parakératose ainsi qu'une acanthose (épaississement du corps muqueux) de l'épiderme provenant d'une **prolifération excessive des kératinocytes**. De plus, on peut retrouver au niveau de l'épiderme des **micro-abcès** à polynucléaires, appelés micro-abcès de Munro-Sabouraud.

Au niveau du derme, on note la présence d'un **infiltrat lymphocytaire T**, ainsi qu'un grand **développement capillaire avec allongement des papilles dermiques** (1).

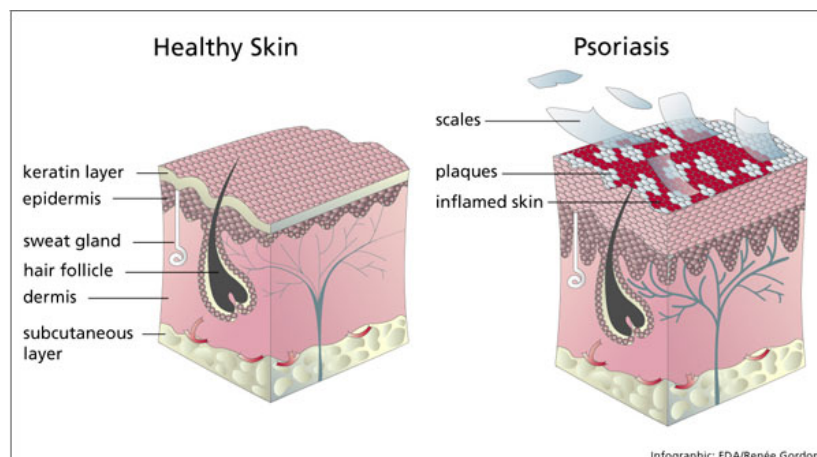


Figure 3 : comparaison entre peau saine et peau psoriasique (5)

I.1.4. Histopathogénie

Ainsi, on peut résumer l'histopathogénie du psoriasis en plusieurs points :

- une **hyperprolifération et un trouble de la différenciation** des cellules épidermiques (le cycle de renouvellement des kératinocytes est de 3 à 4 jours contre 28 jours dans une peau normale.)
- une **infiltration de l'épiderme par des cellules inflammatoires** (polynucléaires et lymphocytes) à l'origine de micro-abcès voire de pustules.
- des **modifications de la microcirculation** du derme
- un désordre immunitaire avec hyperréactivité **des lymphocytes** (effet des superantigènes) et expression de **cytokines pro-inflammatoires**. (2)

La figure suivante résume la situation :

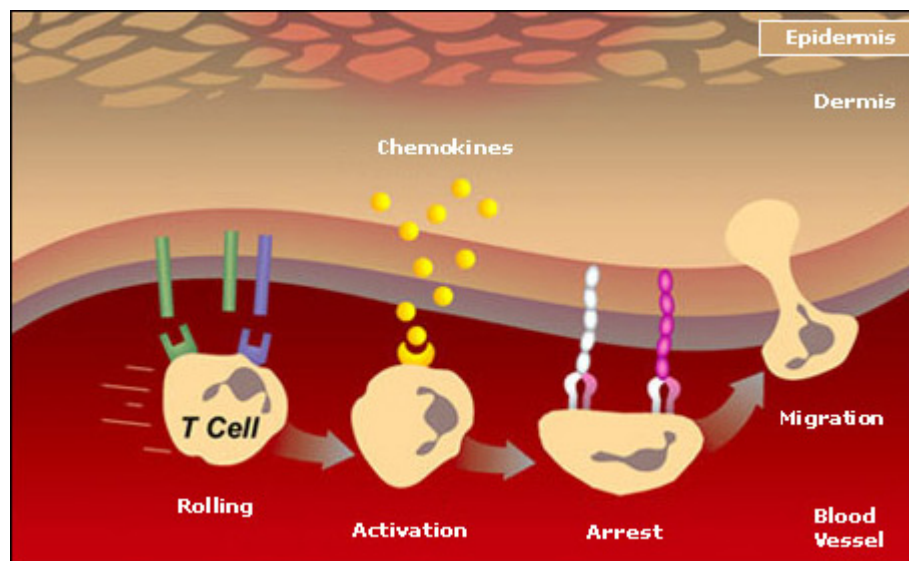


Figure 4 : mécanisme immunologique du psoriasis (6)

I.2. Epidémiologie

La prévalence au niveau mondial d'une atteinte psoriasique varie considérablement ; ainsi, aux USA, on note une prévalence de **2%** qui peut monter jusqu'à 2,8% aux îles Féroé, au large du Danemark, voire 5% en Scandinavie. Celle-ci peut devenir nulle dans certaines ethnies comme chez les Japonais, voire absente chez les Aborigènes ou les Indiens d'Amérique du sud. (7, 8, 9)

Hommes et femmes sont touchés avec la même fréquence.

En ce qui concerne l'âge d'apparition des lésions, les données s'avèrent trop imprécises : on tient alors compte seulement de l'âge auquel le patient consulte pour la première fois pour son psoriasis. On note ainsi deux pics : un entre 15-20 ans et un second vers 45-60 ans qui permettent ainsi de différencier deux psoriasis : le **type I** et le **type II**.

Il apparaît que le type I représente 25 % des cas et qu'il touche alors le sujet plus sévèrement, mais aussi sa famille, contrairement au type II, sporadique.(10,11)

Le psoriasis a également été étudié chez les jumeaux : en cas d'homozygotie, si l'un des deux souffre de psoriasis, l'autre en est atteint dans 70% des cas. En cas de dizygotie, ce pourcentage diminue de 70 à 20%. Ces chiffres laissent pressentir une origine génétique de la maladie. (12)

I.3. Facteurs en cause

I.3.1. Facteurs génétiques

De nombreuses études ont pu montrer la relation entre génétique et survenue de psoriasis. Cependant, **il n'existe pas un gène du psoriasis mais** un ensemble de facteurs génétiques qui vont entraîner **une susceptibilité** à développer la maladie sous l'influence de facteurs environnementaux.

Le locus majeur de susceptibilité au psoriasis appelé **PSORS1** se trouve dans une région délimitée du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) d'environ 200 kb au niveau du chromosome 6p.21.3. Les gènes candidats dans cette région sont ceux codant pour le Human Leukocyte Antigen plus particulièrement le **HLA-Cw6**, le **HCR** (alpha-helical coiled coil rod) et la cornéodesmosine (**CDSN**). Cette relation n'existerait que dans le psoriasis de type I (13,14).

Une étude récente réalisée en Turquie a démontré une forte relation entre type I et les gènes B57, Cw6 et DRB1*07 tandis que le type II était relié significativement avec le HLA-B*13 (15).

De même, un lien a été établi entre psoriasis arthritique, HLA-B27, mais aussi HLA-DR8. (16)

L'aspect clinique du psoriasis semble aussi être différent si le patient est retrouvé positif ou négatif à l' HLA-Cw6. En effet, il a été constaté que les patients HLA-Cw6 positif ont un psoriasis plus étendu, plus sévère, un phénomène de Koebner plus fréquent, une aggravation avec les foyers infectieux ORL, et une meilleure réponse à la photothérapie.

Toutefois, il ne suffit pas d'être HLA-Cw6 positif pour développer la maladie : si 66% des patients sont HLA-Cw6 positif, 10% seulement des sujets HLA-Cw6 positif dans la population générale ont du psoriasis (mais ce pourcentage passe à 30% quand le patient est homozygote). Dans les cas de psoriasis familiaux, on étudie les locus de susceptibilité apparaissant à une fréquence particulière. Ceux-ci font suite au PSORS1 et sont numérotés PSORS 2, 3, 4, etc... selon l'ordre de découverte. (12)

Quoi qu'il en soit, la cartographie du génome permettra dans les années à venir de connaître tous les gènes impliqués dans la maladie, semblant indiquer qu'il existe non pas un, mais plusieurs psoriasis aux mêmes manifestations cliniques mais à l'étiologie génétique différente. Cette avancée sera d'autant plus remarquable qu'elle permettra de cibler au mieux les traitements (17).

I.3.2. Facteurs immunologiques

Il n'est plus à prouver que le psoriasis est une **maladie immunologique**, avec indéniablement un rôle central pour les lymphocytes T. Trois grands arguments ont enrichi cette théorie :

- l'apparition de psoriasis chez des sujets non psoriasiques après une greffe de moelle,
- le déclenchement de lésions histologiques et cliniques chez la souris SCID (Sever Combined Immunodeficient Mice) après greffe de peau saine de patient psoriasique suivie d'une injection de lymphocytes T autologues du patient. Ces expériences ont également été reproduites avec des cellules CD4 T+ purifiées du patient.
- et enfin, l'efficacité de la ciclosporine inhibant les lymphocytes T. (12,18)

Examinons en détail leur action, associée à celle des cytokines et des antigènes supposés.

I.3.2.1. Les lymphocytes T

Dans les lésions de psoriasis, les lymphocytes T présents expriment le *cutaneous lymphocyte antigen* (CLA) et sont donc des lymphocytes mémoire. Les lymphocytes **T CD4** du derme joueraient un rôle dans l'**initiation** des lésions (comme on peut le voir avec l'expérience avec la souris SCID) tandis que les lymphocytes **T CD8** (retrouvés plus particulièrement dans l'épiderme) seraient à l'origine de la **persistance** des lésions. Le rôle joué par ces CD8 explique l'exacerbation des lésions chez les patients VIH + ayant des taux de CD4 effondrés. Certains lymphocytes présents dans les lésions expriment leur récepteur T (TCR) mais également des marqueurs de cellules NK. Ces cellules appelées NK-T peuvent reconnaître grâce à leur TCR la molécule **CD1d**, produite à la surface des kératinocytes de peau malade, après un traumatisme notamment. Ces cellules vont alors produire de l'**IFN- γ** qui va augmenter le nombre de CD1d, d'où un phénomène d'**auto-entretien** de la maladie.

I.3.2.2. Les cytokines

L'activation des lymphocytes se traduit par la libération de nombreuses cytokines. Celles-ci vont alors stimuler la prolifération des kératinocytes dont la différenciation est anormale. En effet, l'**IFN-g** (produit par les lymphocytes de type Th1 ou Tc1 et les cellules NK-T) est un puissant inhibiteur de la prolifération kératinocytaire. Or, dans le psoriasis, l'inactivation des signaux de transduction (STAT-1) dans les kératinocytes pathologiques entraîne une absence d'inhibition de la prolifération kératinocytaire.

D'autres cytokines produites par les lymphocytes T jouent un rôle important : le **TNF- α** va agir sur la synthèse de l'**IL6** et de l'**IL8** par les kératinocytes et les monocytes. Celle-ci provoque une **stimulation endocrine de la croissance des kératinocytes** ; elle est également un puissant **facteur chimiotactique pour les cellules inflammatoires** dont les polynucléaires neutrophiles, à l'origine des micro-abcès.

Enfin, l'**IL15**, présente en grandes quantités dans les lésions de psoriasis, a la propriété d'**inhiber l'apoptose des kératinocytes**. (1)

I.3.2.3. Les antigènes supposés

Comme dans toute réaction immunologique, l'activation des lymphocytes T se fait par la présentation d'antigènes par les cellules présentatrices. Or, à l'heure d'aujourd'hui, ces antigènes ne sont pas connus. Plusieurs hypothèses ont cependant été émises :

- Des **traumatismes cutanés** provoqueraient une émission d'IL1a pré-formée par les kératinocytes, qui à son tour recruterait des lymphocytes T CLA+ spécifiques d'un auto-antigène cutané. (1)
- Des **infections** bactériennes, fongiques ou virales, notamment par l'**HPV5** entraîneraient la présentation d'antigènes spécifiques aux lymphocytes T (19,20)
- L'existence d'un **super-antigène staphylococcique ou streptococcique** provenant d'un foyer ORL. (21)

En conclusion, on peut dire que le psoriasis est bien une maladie auto-immune, mais il réside encore beaucoup d'inconnues dans la compréhension de son mécanisme immunologique.

La recherche ne cesse de progresser et nous permettra sans doute un jour d'identifier toutes les molécules attirant et activant les lymphocytes, ainsi que toutes les cytokines incriminées.

L'aboutissement sera complet avec la mise en évidence des antigènes, super-antigènes et auto-antigènes. (18)

1.3.3. Facteurs biologiques

Des anomalies biologiques intrinsèques du kératinocyte ont été décrites et pourraient expliquer sa prolifération anormale, conduisant entre autres à :

- l'expression de kératines spécifiques, dites d'hyperprolifération (K6 et K16),
- la diminution de la kératine K10
- une irrégularité ou absence d'expression de la filaggrine
- une expression prématurée de l'involucrine
- une expression prolongée de certaines intégrines

A l'origine de ces phénomènes, pourraient être mis en cause des troubles de la transmission de l'information de la membrane jusqu'au noyau. En effet, de nombreux **systèmes de transduction** fonctionnent anormalement, comme la voie des nucléotides cycliques et de la protéine kinase A, ou encore celle du phosphatidyl-inositol et de la protéine kinase C. De plus, **les récepteurs de l'EGF** (epidermal growth factor) se répartissent de façon anormalement diffuse et augmentée dans l'épiderme malade. L'**IGF1** (insuline like growth factor) connaît une altération de sa réponse dans le psoriasis par augmentation de la biodisponibilité de son récepteur.

De plus, l'expression de certains gènes responsables de la synthèse des **facteurs de croissance et/ou de différenciation** (TGF alpha, oncogènes, IL6) est fortement perturbée. Des anomalies des gènes impliqués dans la réponse à **la vitamine A ou D** pourraient expliquer l'hyperprolifération kératinocytaire. (12)

Par ailleurs, plusieurs éléments permettent de corroborer la thèse de l'implication du système nerveux central dans la genèse du psoriasis :

- la **symétrie** parfaite des plaques de psoriasis
- l'importance du **stress** dans la maladie
- la libération de substances chimiques, comme **l'alpha-MSH** (alpha-melanocyte stimulating hormone), qui s'avère être un **modulateur de la réponse cutanée inflammatoire** en inhibant la synthèse de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF α , l'IFN- γ ou l'IL1, ou en induisant la synthèse de cytokines quant à elles anti-inflammatoires (IL10). De plus, l' α -MSH permet une down-regulation de facteur de transcription tel le NF-kappa B. (17,22)

1.3.4. Facteurs environnementaux

Il a été établi un lien très net entre psoriasis et de nombreux facteurs environnementaux pouvant déclencher ou aggraver les manifestations cliniques de la maladie.

1.3.4.1. Le tabac

Une étude récente a été réalisée en Italie sur 818 patients pour évaluer la relation entre tabac et psoriasis. Il en ressort que plus le **nombre de paquets-années est important**, plus le sujet a le **risque d'être atteint sévèrement**. Cela est d'autant plus vrai si le patient s'avère être une **femme**. (23)

Il est cependant toujours difficile d'incriminer le tabac seul car il est souvent associé à la consommation d'alcool, notamment chez les hommes.

Le lien le plus fort entre tabac et psoriasis apparaît surtout dans le cadre des **pustuloses palmo-plantaires**.

Plusieurs hypothèses ont été avancées : le tabac entraînerait une altération des polynucléaires ; ou bien la nicotine, en agissant sur les récepteurs nicotiniques des kératinocytes accélérerait la différenciation cellulaire. Enfin, le tabac provoque une diminution du taux d'anti-oxydants dans l'organisme, et ce également dans la peau. (12)

Il est donc primordial d'expliquer au patient l'influence du tabac sur leur maladie, afin d'envisager un sevrage pour en améliorer les symptômes.

I.3.4.2. L'alcool

Comme vu précédemment, peu d'études ont distingué alcool et tabac dans les risques potentiels de développement de la maladie. Ainsi, les toutes premières études concluaient à un non-risque. Mais récemment, il a été démontré que le **lien entre consommation d'alcool et psoriasis, notamment en plaques**, existait, surtout chez l'homme.

L'alcool doit donc être déconseillé au patient, surtout en période de poussées. (24)

I.3.4.3. L'obésité

En entretenant une **inflammation à bas bruit**, l'obésité pourrait contribuer à une extension de la maladie. En effet, en cas d'obésité, on a une production de **TNF α** par le tissu adipeux en supplément de celle occasionnée par les lymphocytes T activés. De plus, certaines hormones métaboliques comme la **leptine** ou la ghrelin ont la capacité de libérer certains médiateurs comme le TNF α ou l'IL6. (25)

Le patient a donc tout intérêt à perdre du poids.

I.3.4.4. Les infections

Il est désormais connu qu'une angine à streptocoque β -hémolytique peut **déclencher** un psoriasis en gouttes (le streptocoque a alors un rôle de déclencheur de la maladie, même si le patient aurait probablement présenté les symptômes un jour ou l'autre) ou alors **exacerber les lésions** de psoriasis en plaques. C'est ce qui ressort d'une étude réalisée sur 208 psoriasiques et 116 cas-témoins. (26)

Le déclenchement de la maladie a lieu davantage chez les patients HLA-Cw6, où les supers antigènes streptococciques induiraient l'expression du CLA, et faciliteraient ainsi la migration des lymphocytes dans la peau.

En outre, la **protéine M** du streptocoque β -hémolytique présente des épitopes communs à certaines kératines présentes dans les lésions psoriasiques, notamment la 14, 16 et 17.

Dans le cadre d'une infection à streptocoque, il convient bien évidemment de traiter par antibiotique. Mais nul ne sait aujourd'hui si celui-ci a un réel bénéfice sur l'évolution du psoriasis. (12,27)

I.3.4.5. Les traumatismes cutanés

Des **traumatismes cutanés** à type d'écorchures, griffures, vaccinations ou bien encore dus à une chirurgie, peuvent induire un psoriasis : il s'agit du **phénomène de Koebner** (28)

Le **siège des lésions** (coudes, genoux) concorde avec cette théorie.

De même, une irritation causée par un vêtement peut déclencher à son tour un psoriasis en créant un traumatisme cutané (17)

I.3.4.6. Les facteurs climatiques

Des changements de saison, ou bien simplement une **exposition solaire** avec insolation peuvent provoquer un psoriasis. Le psoriasis induit par le soleil est rare (celui-ci en général améliore les lésions) ; et dans la moitié des cas, il accompagne alors les symptômes de la lucite polymorphe (PLE = polymorphous light eruption). L'exacerbation des symptômes intervient généralement chez les personnes de phototype clair, plus particulièrement les personnes âgées. (2,17, 29)

I.3.4.7. Les facteurs hormonaux

A certaines périodes de la vie, notamment chez la femme, des **variations hormonales** vont pouvoir déclencher un psoriasis : puberté, post-partum, ménopause, voire traitement hormonal substitutif (THS). (30)

Une étude comparant deux groupes de femmes psoriasiques, l'un composé de femmes enceintes, l'autre non, a démontré que les lésions de psoriasis **diminuaient** significativement entre la 10^{ème} et 20^{ème} semaine de **grossesse**, pour augmenter dans les 6 semaines de post-partum. Ceci est en rapport direct avec les taux d'**estrogènes**, la progestérone n'intervenant pas. (31)

I.3.4.8. Les médicaments

De nombreux médicaments sont reconnus comme pouvant induire ou aggraver un psoriasis. Les plus souvent recensés sont les sels de lithium, les bêta-bloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, ou encore l'interferon-alpha. Pour argumenter en faveur d'un psoriasis iatrogène, l'idéal est de l'arrêter dans un premier temps afin d'observer si les lésions régressent ; puis de le réintroduire. Si les lésions réapparaissent, on a alors la quasi-certitude que le médicament est bien à l'origine du psoriasis.

Le tableau ci-après résume la situation :

Classes médicamenteuses	Molécules incriminées	Commentaires
Bêta-bloquants	Acébutolol, aténolol, bétaxolol, bisoprolol, cartéolol, carvédilol, labétalol, métoprolol, nadolol, penbutolol, pindolol, propranolol, timolol	Tous les β -bloquants sont capables de provoquer ou d'aggraver un psoriasis, qu'ils soient cardiosélectifs ou non. Les collyres pour le traitement des glaucomes sont également concernés. Si possible, il faut arrêter le β -bloquant. Sinon, on traite symptomatiquement le psoriasis.
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	Captopril, énalapril	Apparition d'éruptions lichenoïdes après 1 mois et demi de latence. Psoriasis résistant au traitement, mais disparition à l'arrêt de l'IEC.

Anti-paludéens	Chloroquine, hydroxychloroquine, primaquine, méfloquine, quinidine	Utilisés dans les arthropathies psoriasiques, ils peuvent entraîner des érythrodermies psoriasiques. Aggraverait surtout un psoriasis préexistant. Délai de trois semaines de latence
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Aspirine, ibuprofène, indométacine, diclofénac, flécaïnide, kétoprofène	Aggravent l'évolution du psoriasis, que ce soit avec les formes orales ou locales.
Thymo-régulateurs	Sels de lithium	Les hommes seraient davantage touchés. Toutes les formes cliniques de psoriasis sont retrouvées et résistent aux traitements habituels. Mais ne jamais différer un traitement par lithium même avec des antécédents de psoriasis dans la famille.
Antibiotiques	Amoxicilline, ampicilline, clarythromycine, cotrimoxazole, doxycycline, tétracycline, sulfaméthoxazole	
Anti-épileptiques	Carbamazépine, acide valproïque, diphénylhydantoïne, tiagabine	
Anti-dépresseurs	Citalopram, clomipramine, fluoxétine, venlafaxine	
Antiviraux	Foscarnet, ganciclovir, ritonavir	
Anti-ulcéreux	Cimétidine, ranitidine, oméprazole	
Divers	Acitrétine, aldesleukine, chlorambucil, clonidine, ciclosporine, digoxine, diltiazem, gemfibrozil, glimépiride, glipizide, sels d'or, GCSF, IFN- α , létrozole, lévamisole, méthyltestostérone, contraceptifs, pénicillamine, pentostatine, psoralènes, risperidone, ropinirole, cromoglycate de Na, sulfasalazine, terbinafine.	

Tableau 1 : médicaments responsables de psoriasis (12,32)

I.3.4.9. Le stress

Le stress constitue l'un des facteurs déclenchants **les plus importants** tant pour les premières poussées que les récurrences.

Très tôt, ce lien entre stress et psoriasis a été étudié. Ainsi, en 1977, une étude conduite par Séville montrait que les personnes qui **identifiaient un stress** donné pour une poussée de psoriasis avaient des **périodes de rémission** plus longues et une **étendue des lésions** plus faible. Pendant trois ans, ces patients ont été suivis, ce qui a permis de découvrir qu'un patient qui identifiait la cause de son stress présentait **moins de récurrences**.

Le **délai** entre un stress et la survenue du psoriasis peut varier de **2 jours à un mois**.

A noter l'absence de lien de cause à effet entre la durée des rémissions et la sévérité des lésions. Mais plus le stress provoque un mal-être psychologique, plus les lésions sont graves. (33)

I.4. Impact sur la qualité de vie

Bien que le psoriasis soit dans la plupart des cas une maladie bénigne, il va sans conteste affecter le patient dans sa qualité de vie, tant dans les domaines **relationnel, familial, sexuel que professionnel**. Bien évidemment, chaque patient va réagir différemment : pour des lésions semblables, un patient peut ressentir sa maladie comme bénigne ou à l'opposé, grave. Il est donc primordial pour le médecin de tenir compte de ce critère dans la prise en charge du psoriasis.

Ainsi, différentes échelles ont été créées pour permettre de mesurer la qualité de vie du patient :

- des **échelles génériques** tels le Sickness Impact Profile (SIP), le Short Form-36 items Health Survey (SF-36) ou encore le Nottingham Health profile (NHP),
- des **échelles spécifiques** comme le DLQI (Dermatology Life Quality Index), le Skindex ou le VQ Dermato,
- des **échelles hyper-spécifiques** : le Psoriasis Disability Index (PDI) et le Psoriasis Life Stress Inventory (PLSI).

Celles-ci sont associées à la mesure de la **gravité** du psoriasis par le **PASI** (index de surface et de sévérité du psoriasis).

Le PASI permet de mesurer l'étendue et la répartition des lésions ainsi que l'intensité de l'érythème et des squames. Plus le score est élevé, plus le psoriasis est qualifié de grave. Cependant, il ne faut pas perdre de vue que certaines localisations (visage, parties génitales...), à défaut d'être étendues, peuvent avoir une répercussion psychologique supérieure à celles provoquées par d'autres lésions. (34)

Quoi qu'il en soit, il a été établi un lien entre **psoriasis, dépression et tendances suicidaires**. De plus, pour la société, cette pathologie, outre les traitements, représente un véritable **coût** puisqu'elle est responsable d'**absentéisme** au travail et d'une **diminution de la productivité**. En conclusion, on peut dire que cet aspect de la maladie est loin d'être négligeable et qu'un des buts primordiaux de la prise en charge médicamenteuse est d'améliorer la qualité de vie du patient. (35)

II. Aspects cliniques

Il existe une grande variété de formes cliniques, avec pour chacune des caractéristiques spécifiques. Généralement, le patient présente **un seul aspect** mais il est possible de découvrir

deux voire **plusieurs aspects** sur la même personne. Il peut y avoir également **conversion** : le psoriasis sous une certaine forme disparaît pour réapparaître sous une autre.

II.1. Formes classiques

II.1.1 Le psoriasis en plaques

C'est le plus commun de tous (d'où son nom scientifique *psoriasis vulgaris*) puisqu'il concerne 80% des personnes atteintes de psoriasis. On le caractérise par la présence de **plaques érythémateuses et squameuses**, nettement circonscrites, à contours arrondis. Ces plaques se retrouvent **symétriquement** au niveau des **coudes, des avant-bras, des genoux et des régions pré-tibiales, ainsi que de la région lombo-sacrée**.

En revanche, on ne retrouve aucune lésion sur le reste de la peau. (12,36)



Figure 5 : lésions
au niveau des coudes (37)



Figure 6: lésions
au niveau des genoux (38)

Si l'ensemble de la peau est couvert par les lésions, ce qui est assez rare, on parle alors de *psoriasis universalis*.

Les lésions peuvent être différentes selon la partie du corps concerné. Elles sont la cause de prurit dans 60 à 70% des cas.

La maladie n'est bien sûr ni contagieuse, ni allergique mais elle peut apparaître après un eczéma. (39)

II.1.2. Le psoriasis en gouttes

Cette forme de psoriasis débute souvent lors de l'**enfance** ou de l'adolescence, de façon brutale le plus souvent.

Comme son nom l'indique, les lésions apparaissent sous forme de gouttes, véritables petites taches rouges de **quelques millimètres de diamètre**, siégeant principalement au niveau du **tronc** et des **membres**.

En comparaison avec le psoriasis en plaques, les lésions du psoriasis en gouttes sont beaucoup moins épaisses.

Un certain nombre d'éléments peuvent déclencher un psoriasis en gouttes : infections respiratoires supérieures, infections streptococciques (angines, amygdalites), stress, traumatismes de la peau et certains médicaments, notamment les bêta-bloquants et les anti-paludéens.

Mais l'**infection ORL streptococcique** reste le plus grand facteur de déclenchement.

Les lésions peuvent persister même après guérison complète de l'épisode streptococcique.

En règle générale, les lésions disparaissent en quelques semaines, mais le psoriasis en gouttes peut récidiver et évoluer sur un mode chronique.

Les traitements hydratants sont très efficaces dans ce genre de psoriasis. Cependant, l'observance s'avère fastidieuse, étant donné le nombre de lésions où il faut appliquer les pommades. (36, 40, 41)



Figure 7 : exemple de psoriasis en gouttes (42)

II.1.3. Le psoriasis nummulaire

A l'inverse du psoriasis en gouttes, le psoriasis nummulaire se caractérise par la présence de petites plaques arrondies de **quelques centimètres** de diamètre.

Les limites des lésions sont nettes, élément décisif pour le diagnostic car il permet de faire la différence avec les lésions plus « effritées » de la dermatite atopique

Le psoriasis nummulaire siège surtout aux membres ; il est le plus souvent de nature prurigineuse. (2, 41, 43, 44)

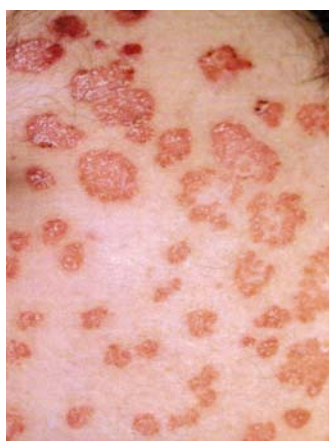


Figure 8 : exemple de psoriasis nummulaire (12)

II.1.4. Le psoriasis palmo-plantaire

Le psoriasis palmo-plantaire concerne **un quart** des personnes psoriasiques.

Il atteint principalement **la paume des mains et la plante des pieds**. Les lésions squameuses, très peu érythémateuses, sont arrondies ou ovales, avec un contour très net. Elles n'engendrent que très rarement un prurit. Le psoriasis palmo-plantaire peut prendre plusieurs aspects ; le plus fréquent est la forme non pustuleuse. Il est alors souvent associé à la forme vulgaire.



Figure 9 : exemple de psoriasis plantaire non pustuleux (47)

L'aspect pustuleux est caractérisé par des plaques à fond rouge, arrondies, limitées, couvertes de profondes petites pustules non infectieuses, décollant l'épiderme et évoluant vers la desquamation naturelle.

L'épaississement de la couche cornée est fréquemment responsable de **cors et de durillons**.

Les cors chez le psoriasique, se présentent sous la forme d'un noyau corné entouré d'un anneau de peau très épaissie.

L'hyperkératose très importante peut entraîner des **fissures**, d'autant plus que les zones atteintes sont des zones très sollicitées, soumises aux contraintes mécaniques.

Ce psoriasis peut s'avérer très invalidant, du fait d'une exposition permanente au regard des autres et avoir des répercussions psychologiques pour la personne atteinte. (45,46)



Figure 10: exemple de psoriasis pustuleux (48)

II.1.5. Le psoriasis inversé

Le psoriasis inversé, également appelé **psoriasis des plis**, trouve sa localisation principalement au niveau du **pli inter-fessier, des plis sous-mammaires, inguinaux et de la région génitale**. Bien que toutes les zones de plis puissent être atteintes, les creux axillaires et poplités, les plis sous-auriculaires, les espaces interdigitaux plantaires et les commissures labiales sont plus rarement touchés.

Les lésions se caractérisent par la présence d'une **plaque rouge vif, lisse et brillante**, peu ou pas squameuse, parfois prurigineuse, qui va recouvrir les deux versants et le fond du pli, avec un contour bien net. Le psoriasis inversé peut aussi présenter l'aspect de taches suintantes recouvertes d'un enduit blanchâtre.

Exposées à des **frottements** perpétuels et à une **humidité** résiduelle, les lésions deviennent rapidement **persistantes** et peuvent se **fissurer, suinter ou se surinfecter** par une bactérie ou un champignon. Les personnes ayant un surpoids ou des plis profonds sont particulièrement concernées.

On peut rencontrer une **eczématisation** de la lésion après application de topiques locaux sensibilisants. Il est vrai que le traitement du psoriasis inversé n'est pas toujours facile, du fait de la localisation des lésions et de la sensibilité de la peau des zones concernées. On utilise principalement des crèmes, pommades et lotions qui ne doivent jamais être mises sous un pansement occlusif.

Le diagnostic de psoriasis des plis n'est pas aisé, car il existe de nombreux autres intertrigos qui peuvent porter à confusion ; mais ce diagnostic est facilité si l'on retrouve des lésions de psoriasis typiques à proximité des plis concernés. (12,49)



Figure 11 : exemple de psoriasis inversé au niveau axillaire (49)

II.1.6. Le psoriasis unguéal

L'atteinte des ongles chez un patient atteint de psoriasis est **fréquente** : elle concerne 10 à 60% des psoriasis cutanés, et 70 % des psoriasis arthropatiques. Si le psoriasis unguéal touche autant d'hommes que de femmes, il s'avère plus rare chez l'enfant (7 à 13%).

L'atteinte unguéale est difficile à vivre pour le patient psoriasique, en raison de l'**inesthétisme** qui s'en dégage d'une part, et d'autre part de l'**invalidité** qu'elle procure.

Le diagnostic est en général facile si d'autres signes cliniques sont présents ; mais il faut savoir que l'atteinte unguéale peut rester isolée ou précéder les autres symptômes dans le temps.

La maladie peut toucher **un ou plusieurs ongles**, avec une intensité variable, sans relation avec l'atteinte cutanée. Les ongles des **main**s sont davantage atteints que ceux des pieds.

Le psoriasis unguéal peut s'exprimer cliniquement de plusieurs façons :

- Les **dépansions ponctuées** sont présentes dans 80% des cas. Situées à la surface de l'ongle, ces lésions cupuliformes de taille variable donnent un aspect de « **dé à coudre** » (figure12) lorsqu'elles sont nombreuses. Elles résultent d'un défaut de kératinisation de la partie proximale de la matrice unguéale, lieu où sont formées les couches superficielles de l'ongle. Ainsi, des amas de cellules parakératosiques persistent, qui vont se détacher sous l'effet de micro-traumatismes, lors de la croissance de l'ongle. C'est pourquoi les dépansions sont plus profondes et plus grandes au niveau de la partie distale.



Figure 12 : dépansion en « dé à coudre » (50)

- On retrouve également des **dyschromies**. Celles –ci incluent des **taches saumon** (ou « taches d'huile ») et la leuconychie. Les taches saumon (voire jaunâtres) correspondent à des îlots de parakératose au niveau du lit unguéal, qui vont entraîner un **décollement** local de la tablette, à travers lequel on peut voir les taches. De taille variable, elles sont de forme irrégulière, ovale ou ronde. Lorsque l'hyponychium est également atteint, on remarque une dyschromie rougeâtre linéaire délimitant la zone d'onycholyse. Quant à la leuconychie, elle correspond à une **coloration blanche**, totale ou partielle de l'ongle, provenant d'une **perte de transparence unguéale**. Celle-ci est due à la présence de cellules parakératosiques dans la partie distale de la matrice, qui forme la partie la plus profonde de l'ongle.
- L'**onycholyse** entraîne la destruction complète de la tablette (parfois en 24h). On a alors une désunion au niveau des assises parakératosiques superficielles de la couche cornée du lit unguéal. Une bordure érythémateuse sépare les parties saine et malade. Les lésions, progressant de proche en proche, peuvent atteindre tout l'ongle. L'aspect blanchâtre provient de la présence d'air sous la partie détachée de la tablette. Mais l'ongle peut également prendre une coloration verdâtre ou brune en cas de colonisation par des levures ou bactéries (*Pseudomonas aeruginosa*).
- L'**hyperkératose sous-unguéale** provient de l'épaississement de la couche cornée sous-unguéale, qui va adhérer de façon étroite à la tablette. Celle-ci se modifie alors en devenant dure, épaisse et surélevée. La courbure peut également être transformée. A un stade avancé, l'hyperkératose peut aboutir à la **destruction presque complète de l'ongle**, celui étant remplacé par des **squames** hyperkératosiques issus de la kératinisation du lit unguéal. Les lésions sont dues à l'accumulation de cellules parakératosiques sous la partie distale de la tablette

unguéale. Une onycholyse peut se développer si les cellules sont éliminées suite à une perte de cohésion.

- **Les dysmorphies de la tablette unguéale** résultent de l'atteinte de la matrice proximale ; elles produisent **des lignes transversales** appelées *lignes de Beau*, ou encore une **hyperstriation** longitudinale, pouvant donner une impression de saleté.
- **Les hématomes filiformes** correspondent à des lésions hémorragiques brun-rouge, longitudinales et linéaires, présentes plus particulièrement au niveau de la partie distale de la tablette unguéale. Ils proviennent de l'atteinte psoriasique des boucles capillaires du lit unguéal. On les retrouve davantage au niveau des mains.



Figure 13 : psoriasis unguéal (51)

D'autres aspects cliniques, plus rares, peuvent se rencontrer tels l'**acroostéolyse** (où la résorption des houppes phalangiennes entraîne une amputation du lit unguéal ainsi qu'une déformation en bulbe de la partie distale des doigts) ou bien encore le **psoriasis pustuleux unguéal** (rencontré lors des psoriasis pustuleux palmo-plantaire ou généralisé, ainsi que dans l'acrodermatite de Hallopeau).

En conclusion, on peut dire que l'ongle psoriasique, du fait de sa croissance accélérée, peut se décoller, voire être détruit. L'évolution est imprévisible, le plus souvent chronique avec des phases de rémission. Les lésions peuvent être entretenues par le phénomène de Koebner, notamment lorsque l'enfant suce son pouce. (2, 44, 52)

II.1.7. Le psoriasis du cuir chevelu

La localisation au niveau du cuir chevelu du psoriasis s'avère être une des plus fréquentes (80% des patients). Elle peut accompagner les formes étendues, ou bien être une forme de début.

De même que pour l'atteinte unguéale, le diagnostic s'avère facile si des lésions sont présentes en d'autres localisations, ou si la personne a des antécédents connus de psoriasis. Cependant, lorsque l'atteinte du cuir chevelu est isolée, il peut être utile de rechercher des lésions minimales au niveau des sites de localisation préférentiels du psoriasis.

Le psoriasis du cuir chevelu se caractérise par la présence de plaques **érythémato-squameuses** de taille variable, de forme régulière, bien délimitées. Leur nombre est variable, allant d'une **plaque isolée**, jusqu'à l'**atteinte totale du scalp** formant une véritable carapace.

De **larges squames sèches, blanches et adhérentes** recouvrent les lésions, et n'engluent pas ni n'altèrent les cheveux qui les traversent perpendiculairement.

La vitesse de pousse des cheveux reste inchangée, mais leur diamètre diminue à l'intérieur des plaques.

La clinique varie légèrement avec le temps ; de quelques plaques localisées au niveau de la nuque et de la région sus-auriculaire, on assiste à une extension des lésions occupant l'ensemble du cuir chevelu, sous forme de casque.

Au départ, l'aspect des plaques squameuses, **non alopeciantes**, peu érythémateuses et mal limitées, peut faire évoquer une dermite séborrhéique, ou encore un simple état pelliculaire. Les lésions ne deviennent davantage typiques qu'ensuite.

Les zones de prédilection d'atteinte par le psoriasis sont **la nuque, le front, les régions rétro-et sus-auriculaires**, avec selon la localisation, un aspect clinique visiblement différent.

En zone occipitale, le prurit intense peut entraîner après grattage une lichénification et une impétignisation, mais peut également aggraver les lésions par un phénomène de Koebner, aboutissant à un véritable cercle vicieux.

Au niveau du front, les squames sont sèches, épaisses avec un débord érythémateux.

Quant aux oreilles, elles sont également atteintes au niveau du conduit auditif externe, de la conque et du sillon rétro-auriculaire. Un phénomène de Koebner peut aussi ici aggraver les lésions, avec les traumatismes dus aux branches de lunettes, au grattage voire à la simple manipulation de l'oreille avec le doigt ou le coton-tige. On peut également avoir une surinfection, pouvant provoquer une otite.



Figure 14 : psoriasis du scalp (53)

Parfois, les lésions présentent un aspect trompeur, évoquant la **dermite séborrhéique**. Cependant, dans la dermite séborrhéique, on a également une atteinte des sourcils, des sillons nasogéniens et de la partie concave de l'oreille externe, plus rarement de la barbe, des paupières et de la région médio-thoracique. Toutefois, des atteintes isolées et étendues du cuir chevelu lors d'une dermite séborrhéique peuvent prêter à confusion ou constituer des formes frontières. C'est pourquoi certains auteurs parlent de psoriasis séborrhéique ou de sébo-psoriasis, indiquant qu'il y aurait primitivement une dermite séborrhéique, qui se transformerait en psoriasis par un phénomène de Koebner, sous l'influence du grattage.

Il existe également la **pseudo-teigne amiantacée** (*pityriasis amiantacea*) caractérisée par d'épaisses squames jaunâtres, agglomérées de façon cylindrique autour des tiges pilaires, et couchant même les cheveux. La pseudo-teigne constitue un mode de présentation réactionnel

à diverses dermatoses inflammatoires du scalp, telles que le psoriasis (30% des cas), la dermatite séborrhéique, la dermatite atopique, les teignes ou autres infections microbiennes.

A noter que des **alopécies circonscrites** sont observées dans les formes très kératosiques ou lors de prurit exacerbé. Dans le psoriasis érythrodermique, on assiste à une **raréfaction** des cheveux, mais dont la repousse est constante.

Chez l'**enfant**, l'atteinte du cuir chevelu est fréquente et représente même un des premiers signes de la maladie, dès l'âge de deux ans, et ce souvent sous la forme d'une pseudo-teigne amiantacée. (12, 44, 54, 55)

II.1.8. Le psoriasis du visage

Le visage est l'une des **localisations les plus rares** du psoriasis, le plus souvent en association avec une autre localisation. Le visage est en effet rarement atteint, du fait de son exposition régulière aux rayons ultraviolets du soleil, dont on connaît l'effet bénéfique sur le psoriasis. Même les psoriasis photosensibles, qui ne représentent que 5,5% des cas, ont une atteinte préférentielle du dos des mains et des avant-bras, avant celle du visage.

Le psoriasis du visage est rencontré deux fois plus chez l'enfant que l'adulte (40% contre 15%), et devient exceptionnel après 60 ans.

Chez l'**adulte**, l'atteinte du visage est synonyme de **gravité** puisque la moitié des psoriasis nécessitant une hospitalisation présentent une atteinte au visage. Il est très difficile de distinguer psoriasis du visage et **dermite séborrhéique**, tout en sachant que les formes frontières sont fréquentes. De plus, chez la même personne, il peut y avoir alternance de lésions psoriasiques et de dermatite séborrhéique. Ce cas de figure se rencontre notamment chez les personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine.

Un certain nombre de diagnostics différentiels peuvent être évoqués : la présence de plaques infiltrées érythémateuses peut orienter vers un lupus ou une dermatomyosite, tandis que des plaques sous-orbitaires feront davantage penser à un eczéma, un lupus ou un lymphome.

Dans ces formes atypiques, il sera là encore utile de rechercher des lésions passées inaperçues en d'autres points du corps.

Chez l'enfant, on ne retrouve pas l'aspect de dermatite séborrhéique. Le psoriasis se retrouve au niveau des paupières et de la région péri-orale. Il s'agit d'un diagnostic facile, si les plaques ont l'aspect classique érythémato-squameux, ou lorsque l'atteinte du visage survient au décours d'un psoriasis en gouttes provoqué par une infection ORL. (44)



Figure 15 : psoriasis du visage (56)

II.1.9. Le psoriasis des muqueuses

Autrefois, l'atteinte des muqueuses par le psoriasis était considérée comme inexistante ou presque. Aujourd'hui, l'on sait que qu'il existe un psoriasis des muqueuses, même si celui-ci est rarement isolé. Si toutefois c'est le cas, le diagnostic s'avère difficile, et on peut avoir recours à l'examen histologique pour en avoir la confirmation.

Trois muqueuses peuvent être touchées : les muqueuses buccale, génitales masculine et féminine.

II.1.9.1. Le psoriasis de la muqueuse buccale

Au niveau buccal, l'aspect le plus fréquemment rencontré est celui de **langue géographique** (notamment dans les psoriasis pustuleux), donnant sur le plan clinique des **stries irrégulières, linéaires, blanches, entourant des zones érythémateuses** avec un certain degré d'atrophie muqueuse. Elles apparaissent à l'âge adulte pour persister toute la vie. Elles peuvent être associées à une langue fissuraire. On retrouve ces lésions sur toute la muqueuse orale des personnes souffrant d'une stomatite géographique.

Mais il faut savoir que la langue géographique n'est pas forcément associée au psoriasis buccal, puisque sa prévalence est de 2% dans la population générale.

Histologiquement, on retrouve une hyperkératose au niveau des zones en relief et une atrophie épithéliale pour les zones érythémateuses. Il est fréquemment retrouvé une spongiose et une exocytose composées de polynucléaires neutrophiles, pouvant aller jusqu'à former des micro-abcès intra-épithéliaux.

D'autre part, il existe d'autres psoriasis buccaux, comme **la forme leucokératosique lichenoïde** (à type de lésions de couleur blanc-grisâtre, bien délimitées, arrondies ou ovales) ou encore la forme érythémateuse, avec la présence de plaques rouges aux contours nets.

L'atteinte du visage, de par sa localisation constamment exposée au regard d'autrui, induit chez le psoriasique des répercussions psychologiques importantes, au détriment d'une vie socio-professionnelle épanouie. (2, 41, 44)



Figure 16 : langue géographique (57)

II.1.9.2. Le psoriasis de la muqueuse génitale masculine

Les localisations sur la muqueuse génitale masculine sont assez fréquentes, mais il s'agit rarement de l'une des premières manifestations de la maladie. Les lésions sont peu symptomatiques, si ce n'est légèrement sensibles ou quelquefois prurigineuses.

Le psoriasis génital masculin est souvent **associé à un psoriasis inversé**, en zone péri-anale, ou dans le pli interfessier. On peut également retrouver des lésions de psoriasis inversé ou

classique dans les plis inguinaux, sur le dos de la verge, ou le scrotum. Une biopsie peut s'avérer nécessaire, surtout lorsque les lésions sont isolées.

Chez le patient circoncis, on note la présence de **plaques érythémato-squameuses**, bien délimitées, de nature comparable à celles que l'on peut retrouver sur la peau du psoriasique.

Chez le sujet non circoncis, le psoriasis atteint le gland, le feuillet interne du prépuce, sous forme de lésion érythémateuse bien limitée non squameuse. (41,44)



Figure 17 : psoriasis du gland (58)

II.1.9.3. Le psoriasis de la muqueuse génitale féminine

Ce psoriasis est souvent **associé à la forme inversée** avec atteinte des grands plis. En général, ce psoriasis n'engendre aucun symptôme, ou alors de faible intensité comme un prurit.

Toutefois, en cas de fissuration, la femme peut ressentir des douleurs.

Cliniquement, on retrouve des plaques aux contours bien distincts, ayant un aspect différent sur les zones convexes et concaves.

Au niveau du pli, la lésion, linéaire, érythémateuse, très peu squameuse, est souvent associée à des fissures. A l'inverse, dans les zones convexes, on retrouve l'aspect classique du psoriasis.

Le vagin est généralement épargné, contrairement à la face interne des petites lèvres et le vestibule.

Le diagnostic est facile si l'aspect habituel, comme sur les zones convexes, est présent. Mais, dans les formes érythémateuses, on peut avoir recours au diagnostic histologique, parfois difficilement interprétable, lorsque l'hyperkératose est très modérée. On ne se base alors que sur l'exocytose à polynucléaires neutrophiles et la présence de micro-abcès.

L'atteinte des muqueuses, chez le malade, entraîne très souvent un retentissement psychique majeur, affectant au plus haut sa qualité de vie.

II.2. Formes graves

II.2.1. L'érythrodermie psoriasique

L'érythrodermie est l'une des formes graves et rares du psoriasis (1 à 2% des cas de psoriasis). Cependant, parmi toutes les formes d'érythrodermie, celle induite par le psoriasis représente 25% des cas. En effet, le psoriasis est la dermatose qui se complique le plus fréquemment d'érythrodermie.

L'érythrodermie se définit comme l'**extension des lésions du psoriasis à tout le corps**, y compris le visage (mais certains spécialistes considèrent qu'une extension des lésions à hauteur de 75% de la totalité du corps définit déjà une érythrodermie psoriasique).

L'érythrodermie peut être la première manifestation de la maladie, mais le plus fréquemment, on la rencontre chez des patients présentant déjà un psoriasis, le plus souvent instables, sévères, ou faisant l'objet d'une mauvaise observance thérapeutique. Elle constitue alors un facteur d'aggravation de la maladie.

L'érythrodermie peut récidiver pour évoluer sur un mode chronique. Elle peut s'installer rapidement ou progressivement pour une durée variable.

L'âge moyen d'apparition des lésions est de 30 à 40 ans.

Plusieurs **facteurs favorisants** ont été rapportés, le plus souvent étant la prise de **médicaments**. Ainsi, l'arrêt brutal d'une **corticothérapie orale**, même à faible posologie et pour une courte durée, quelle qu'en soit l'indication, peut déclencher une érythrodermie, même si une amélioration transitoire du psoriasis peut avoir lieu.

Des **traitements locaux trop agressifs** (goudrons, calcipotriol) peuvent aussi provoquer, par un phénomène de Koebner, l'érythrodermie ou plus simplement, un psoriasis extensif, inflammatoire, mais avec la persistance de zones cutanées indemnes.

D'autres médicaments ont également été incriminés, tels les antipaludéens, les bêta-bloquants, le lithium ou encore l'interféron.

Il a été reporté des cas où les patients, après **l'arrêt intempestif de leur traitement**, présentaient une érythrodermie. Ce qui n'est pas le cas après un arrêt médicalement justifié, où le psoriasis, souvent chronique, réapparaît progressivement.

La **photothérapie**, par le biais d'une erreur de dosimétrie ou la présence d'un agent photosensibilisant, peut également entraîner une érythrodermie.

Cliniquement, on retrouve une **peau atteinte en totalité**, sans la moindre parcelle de peau saine. De couleur **rouge vif**, elle est recouverte de **squames** plus ou moins épaisses selon la localisation (fines au niveau du visage et des plis, plus épaisses sur le corps et les membres, et très épaisses sur les paumes et les plantes, pouvant même se détacher en lambeaux).

On note la présence d'un ectropion au niveau des **paupières** (celles-ci sont éversées). **Le cuir chevelu**, se recouvre d'un casque squameux. Ceci entraîne la chute des cheveux, de façon plus ou moins importante et tardive.

Au niveau des **ongles**, on remarque différents symptômes : ils peuvent se décoller, s'épaissir, jaunir, voire tomber, et ceci secondairement à l'hyperkératose.

Toutes les muqueuses sont épargnées.



Figure 18 : psoriasis érythrodermique (59)

Un **œdème** important, diffus, envahit la totalité du tégument. Ce dernier est soit sec, en raison de la desquamation, soit humide et fissuré avec la présence de sérosités lymphatiques, du fait de l'œdème. Il s'en dégage une **odeur nauséabonde**. Les patients ressentent une élévation de la chaleur locale, avec sensation de brûlure et prurit. Les mouvements deviennent pénibles.

Une **altération de l'état général** avec adénopathies superficielles, fièvre élevée (supérieure à 39°C), malaise et frissons est relevée. Les articulations deviennent douloureuses, tout en sachant qu'un rhumatisme psoriasique peut se développer conjointement.

Ce tableau n'est pas spécifique de l'érythrodermie psoriasique, et peut s'observer dans toutes les érythrodermies. De même, un psoriasis vulgaire couvrant plus de 75% peut poser les mêmes problèmes évolutifs et thérapeutiques.

Dans l'érythrodermie, quelques **pustules** en nombre limité peuvent se retrouver, mais l'aspect est différent d'un psoriasis pustuleux généralisé. Toutefois, il faut savoir qu'il existe des formes frontières.

La **gravité** de l'érythrodermie réside en l'apparition d'**anomalies de la thermorégulation**, par rupture diffuse de la barrière cutanée, ce qui provoque la chaleur diffuse, les frissons, l'hyper- ou l'hypothermie. A ceci s'ajoute des **troubles hémodynamiques** (vasodilatation périphérique intense, insuffisance cardiaque à haut débit, hypotension, collapsus hypovolémique) ainsi que des **perturbations nutritionnelles** (hypercatabolisme protidique, hypoalbuminémie, troubles hydro-électrolytiques). Les sujets les plus à risque sont les personnes âgées ou fragiles, d'autant plus si l'érythrodermie s'étale en durée.

Auparavant, les décès étaient souvent engendrés par la défaillance cardio-circulatoire et la détresse respiratoire. De plus, des **complications bactériennes** (septicémies à staphylocoque) peuvent survenir.

Ainsi, le traitement s'effectuera selon deux versants : d'une part, la prise en charge du psoriasis et d'autre part, l'instauration de mesures symptomatiques de réanimation et de confort.

Aujourd'hui très faible, la mortalité représentait 30% des décès imputables au psoriasis.

Histologiquement, en présence d'un cas d'érythrodermie, on ne retrouve aucun signe spécifique chez 50% des sujets. La biopsie cutanée ne permet donc pas de trancher entre plusieurs diagnostics. Toutefois, lorsqu'il est décrit une hyperplasie épidermique, un infiltrat lymphocytaire dermique superficiel, périvasculaire, peu dense et la présence de polynucléaires neutrophiles dans les couches granuleuses, le diagnostic de psoriasis est évoqué.

Aucune anomalie biochimique notable n'est relevée.

L'étiologie du psoriasis est complétée par l'**interrogatoire du patient** sur ses antécédents personnels et familiaux de psoriasis cutané ou arthritique, l'existence d'une dermatose ayant précédé l'érythrodermie.

Il faut rechercher toute autre cause d'érythrodermie, ainsi que le facteur déclenchant.

L'**hospitalisation** s'avère le plus souvent nécessaire pour une surveillance dermatologique et générale. Il ne faut surtout pas négliger les **soins locaux** de confort (bains antiseptiques et émollients), très importants. La corticothérapie locale est plus controversée et doit toujours être associée à un traitement de fond (puvathérapie, acitrétine, méthotrexate, ciclosporine).

(2, 44, 60)

En résumé, l'érythrodermie psoriasique est l'une des formes graves du psoriasis entraînant un érythème desquamatif diffus atteignant 90% du corps ainsi qu'une altération de l'état général.

II.2.2. Le psoriasis pustuleux

Rarement inaugural, le psoriasis pustuleux vient surtout compliquer un psoriasis installé. Touchant surtout les adultes, mais parfois les enfants, il concerne **10% des cas** de psoriasis.

Cliniquement, on retrouve, comme son nom l'indique, des **pustules**, vésicules remplies d'un liquide trouble à base de **polynucléaires**. Ces pustules sont d'abord **aseptiques**, mais peuvent se surinfecter par la suite.

Il existe de **nombreuses formes** de psoriasis pustuleux soit diffuses, pouvant engager le pronostic vital en l'absence de traitement, soit locales, d'évolution le plus souvent chronique et résistante.

Certains **facteurs favorisants** ont été identifiés ; comme pour le psoriasis érythrodermique, l'arrêt brutal d'un traitement par corticoïdes, que ce soit en général ou local peut entraîner un psoriasis pustuleux.

Certains autres **médicaments** sont aussi incriminés, tels les bêta-bloquants, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (indométacine), les anti-paludéens de synthèse, le lithium, l'iodure de potassium, le bupropion ou encore la fexofénadine (61, 62).

La vaccination (surtout avec les vaccins vivants atténués), la grossesse, et bien sûr, tous les autres facteurs environnementaux vus dans la première partie (stress, tabagisme...) sont susceptibles de déclencher un psoriasis pustuleux.

Histologiquement, toutes les formes de psoriasis pustuleux conduisent à une seule entité : **la pustule de Kogöj-Lapierre**, présente dans la partie superficielle du corps muqueux de Malpighi. Il s'agit d'une pustule spongiforme multiloculaire (en d'autres termes, elle est cloisonnée en petites logettes par des reliquats des membranes des cellules épidermiques), remplie de polynucléaires altérés. L'épiderme adjacent comporte tous les **signes habituels de psoriasis** : parakératose, disparition de la couche granuleuse, papillomatose, exocytose à polynucléaires neutrophiles. Les pustules sont amicrobiennes, ce qui peut permettre de rejeter le diagnostic de surinfection bactérienne d'un psoriasis vulgaire.

II.2.2.1. Le psoriasis pustuleux palmo-plantaire (PPP)

Il s'agit du plus fréquent des psoriasis pustuleux, d'évolution chronique et de traitement difficile. Plusieurs éléments confirmeraient le fait que le PPP soit une entité clinique distincte du psoriasis vulgaire :

- un terrain génétique différent sans prédominance des haplotypes HLA, B13 et B17
- une association rare avec le psoriasis vulgaire
- peu des facteurs déclenchants classiques du psoriasis vulgaire sont retrouvés ici

Le PPP touche surtout les **adultes**, en particulier les femmes, avec un pic entre 50 et 60 ans. Les lésions siègent, de manière bilatérale et symétrique le plus souvent, **au niveau des paumes, de l'éminence thénar, des plantes, de la partie interne et médiane de la voûte, ainsi que des talons**. L'atteinte des doigts se fait plus rare.

De nature érythémato-squameuse, la lésion est parsemée de petites pustules mesurant entre 2 et 5 mm de diamètre. Celles-ci sont blanches, jaunâtres, mais elles revêtent une teinte brune en s'asséchant. Le patient ressent une sensation de brûlure, parfois un prurit.

Le plus souvent, il n'y a pas d'altération de l'état général mais un important handicap fonctionnel réside, gênant la marche et le travail manuel.

L'évolution, chronique et sévère, se fait par poussées, avec fréquemment des récives et une efficacité mitigée des dermocorticoïdes. Un des meilleurs traitements restent les rétinoïdes par voie orale à des doses de 1mg/kg/j, voire le méthotrexate.

Le diagnostic différentiel doit permettre de différencier le PPP des autres pustuloses récidivantes des extrémités, comme les pustuloses bactériennes.

Un eczéma de contact surinfecté, une dermatophytie palmo-plantaire, une pustulose dans le cadre de la maladie de Fiessinger-Leroy-Reiter ou du syndrome SAPHO font également partie des diagnostics différentiels. (2, 41, 44)



Figure 19 : psoriasis pustuleux palmo-plantaire (63)

II.2.2.2. Le psoriasis pustuleux palmo-plantaire aigu

Appelé également **bactérides pustuleuses d'Andrews**, il est caractérisé par une éruption monomorphe survenant brutalement de **petites pustules** de 2 à 4 mm de diamètre. La localisation est différente du psoriasis pustuleux palmo-plantaire car la **totalité des mains et des pieds** peut être atteinte. On retrouve fréquemment une atteinte digitale et de la face dorsale des mains et des pieds. Cette affection est souvent favorisée par la présence de **foyers infectieux bactériens** (pharyngés, dentaires) et peut être améliorée par la prise d'un traitement antibiotique ou anti-inflammatoire. Ceci évoquerait la possibilité d'une allergie microbienne. En général, l'éruption disparaît en quelques semaines. (2, 44)

II.2.2.3. L'acrodermatite continue de Hallopeau

Sous cette appellation, on désigne les atteintes inflammatoires et pustuleuses des extrémités (doigts, orteils), celles-ci étant le plus souvent d'origine psoriasique. On distingue **l'acropustulose et l'acropulpite sèche**.

L'acropustulose touche les doigts, plus rarement les orteils, mais épargne les paumes et les plantes. Elle débute à **l'extrémité d'un doigt**, parfois après un traumatisme, sous la forme d'une pustule stérile périunguëale, reposant sur une base inflammatoire. L'extension des lésions, indolore, se fait par poussées successives, entraînant l'apparition de placards squamo-croûteux brun-jaune. Un seul ou plusieurs doigts peuvent être atteints, le handicap fonctionnel se majorant avec le nombre de doigts touchés.

La tablette unguëale se détruit en partie ou en totalité sous l'action des poussées de pustules péri-, sous-unguëales et de la matrice, avant d'être remplacée par une hyperkératose du lit unguéal. Une **atrophie cutanée** et une **ostéolyse** de la phalange distale sont également décrites. Il est possible que cette acropustulose soit associée conjointement à un rhumatisme psoriasique et/ou une atteinte de la muqueuse buccale.

L'évolution, imprévisible, s'avère le plus souvent chronique. Il y a parfois conversion vers un psoriasis pustuleux généralisé sur un mode subaigu.



Figure 20 : acropustulose (64)

L'acropulpite sèche et fissuraire est assez fréquente et peut constituer la seule manifestation cutanée d'un psoriasis. On peut la confondre avec un eczéma de contact ou une dermatite orthoergique. Seule l'extrémité des doigts est touchée (l'atteinte unguéale étant rare), celle-ci devenant érythémateuse, sèche, squameuse, souvent crevassée. L'évolution se fait selon le chronique ou continu. L'acropulpite s'observe généralement chez les enfants.

Le traitement de ces deux psoriasis acraux reste difficile et décevant. Il est très recommandé de supprimer toute source de traumatisme, qui pourrait amplifier les lésions. On utilise principalement les dermocorticoïdes sous occlusion, le calcipotriol, la photothérapie et les rétinoïdes associés à l'usage d'émollients. (2, 44)

II.2.2.4. Le psoriasis pustuleux généralisé

Il s'agit de **la forme clinique sévère** du psoriasis. Souvent en association avec le psoriasis vulgaire, on retrouve le même terrain génétique (HLA B27 étant toutefois plus fréquent, surtout en cas de rhumatisme associé), la possibilité de récurrences et l'existence de facteurs déclenchants (infections, grossesse, hypocalcémie, médicaments).

La forme aiguë (également appelée forme de **Von Zumbusch**) débute brutalement avec une altération de l'état général, une fièvre à 40°C, et l'apparition de **placards érythémateux** de grande taille, soit directement sur la peau saine, soit par transformation de plaques préexistantes de psoriasis. **Rouges vif**, légèrement oedémateux, peu ou pas squameux, ils se recouvrent de **pustules** progressivement ou par poussées.

Les **ongles** s'épaississent avec des zones purulentes étendues sous-jacentes. La **muqueuse buccale et la langue** peuvent être touchées, la langue prenant alors l'aspect de langue géographique.

Une conversion en érythrodermie est possible. Habituellement, le visage, les paumes et les plantes sont indemnes.

Après quelques jours, s'ensuit **une phase desquamative**, conjointement à la diminution de la fièvre.

Il faut savoir que, chez un même patient, il peut coexister des lésions érythémateuses et desquamatives, associées à un prurit important. Au niveau biologique, les marqueurs de l'inflammation sont augmentés. Les rechutes sont possibles.

Les complications générées par le psoriasis de Von Zumbusch peuvent être **fatales**. En effet, **l'altération de la barrière cutanée** peut conduire à des hypoalbuminémies sévères, des hypocalcémies ou des nécroses tubulaires aiguës. Des surinfections par *Staphylococcus aureus* sont décrites, ainsi qu'une perturbation de la fonction hépatique (cytolyse, cholestase). Une polyarthrite inflammatoire est présente jusque dans 30% des cas.

Certaines complications restent rares, comme la malabsorption intestinale et l'amylose. Si l'affection se prolonge, une importante chute de cheveux est possible.

Au niveau biologique, une lymphopénie, contemporaine du début de la poussée, est remplacée par une leucocytose pléiomorphe. L'hypocalcémie et l'hypoalbuminémie découleraient en partie de la malabsorption.

Le diagnostic différentiel se fera notamment avec la **pustulose exanthématique aiguë généralisée** (PEAG), d'origine médicamenteuse ou virale le plus souvent, qui se caractérise par la présence d'un exanthème cuisant recouvert de micro-pustules superficielles en « têtes d'épingles », touchant les plis et les racines des membres, avec fièvre. **Un syndrome de Lyell** débutant peut se manifester par des nappes érythémateuses avec un aspect pseudo-pustuleux, et donc porter à confusion.

En bref, le psoriasis pustuleux généralisé entraîne une altération de l'état général, et potentiellement, la mort. Son pronostic a été transformé depuis l'apparition des rétinoïdes aromatiques (étrétinate, acitrétine) (2, 41, 44)

II.2.2.5. Le psoriasis pustuleux annulaire et circiné de Lapière

Dans les formes subaiguës et chroniques, on retrouve souvent un aspect annulaire. La lésion débute par un discret érythème, qui s'épaissit, s'oedématie pour former un anneau de quelques centimètres de diamètre. L'extension centrifuge mime celle de l'érythème annulaire centrifuge. Les lésions apparaissent sur le front de propagation de la lésion, et laissent une desquamation résiduelle.

L'état général reste conservé. Il est important de différencier cette forme de psoriasis des lésions pustuleuses que l'on retrouve à la périphérie des plaques psoriasiques, celles-ci étant dues à des traitements locaux trop agressifs (dermocorticoïdes sous pansement occlusif par exemple). A ne pas confondre également avec la pustulose sous-cornée de Sneddon-Wilkinson, caractérisée par une éruption vésiculo-pustuleuse circinée au niveau du thorax et de l'abdomen. (2, 41, 44)

II.2.2.6. Le psoriasis pustuleux généralisé de la grossesse

Très rare (moins de 200 cas connus), cette complication de la grossesse, est encore appelée impétigo herpétiforme ou pustulose exanthématique gravidique. Le rôle des hormones sexuelles, des perturbations immunologiques liées à la grossesse, de l'hypocalcémie reste à démontrer. Nous détaillerons plus en détail dans le chapitre consacré au psoriasis chez la femme enceinte. (44)

II.2.2.7. Le psoriasis pustuleux infantile et juvénile

Le psoriasis pustuleux, même s'il s'avère rare, se rencontre dès la naissance, avec un pic d'apparition dans la première année de vie, majoritairement chez les garçons. Il peut s'agir de la **première manifestation** de la maladie psoriasique, **succéder** à un psoriasis déjà existant, ou encore être un **événement isolé**, inaugural. Les infections, les traumatismes psychiques, les vaccins et les médicaments peuvent déclencher ce genre de psoriasis. On observe généralement :

- la forme généralisée de Von Zumbusch, moins grave que chez l'adulte,
- l'atteinte circinée annulaire
- le psoriasis pustuleux exanthématique qui disparaît rapidement

Habituellement, l'enfant ne présente aucun signe général et l'évolution est beaucoup plus favorable que chez l'adulte. (2, 41, 44)

II.2.3. Le rhumatisme psoriasique

Dans 20% des cas, les plaques de psoriasis sont associées à un rhumatisme inflammatoire, d'où la dénomination de **rhumatisme psoriasique** ou **psoriasis arthropatique**. En général (70 à 75% des cas), le patient présente déjà les lésions cutanées depuis une dizaine d'années avant de ressentir l'atteinte articulaire. Parfois, l'atteinte cutanée est passée inaperçue ; il faut donc rechercher des lésions minimales au niveau du cuir chevelu, des régions rétro-auriculaires, ombilicale ou sacrée. Le diagnostic s'avère plus difficile si le rhumatisme survient en premier lieu. Une fois installées, les maladies cutanées et articulaires évoluent chacune séparément.

Cette forme de psoriasis débute vers la cinquantaine, avec la même fréquence chez les hommes et les femmes. Cependant, les hommes ont une prépondérance pour l'atteinte rachidienne. Le rhumatisme s'installe soit sur un mode aigu, soit progressivement pour donner une atteinte oligoarticulaire asymétrique (50% des cas) ou polyarticulaire (20% des patients).

On distingue trois tableaux différents : l'**oligo- ou mono-arthrite**, la **polyarthrite** et la **pelvispondylite rhumatismale**.

Les oligoarthrites peuvent toucher n'importe quelle articulation (prédominance des petites articulations des mains et des pieds) ; il y a parfois épanchement de liquide synovial.

L'oligoarthrite est asymétrique dans 50% des cas, contrairement à la polyarthrite, presque toujours symétrique. Cette dernière, **proche de la polyarthrite rhumatoïde**, s'en différencie par l'atteinte moins symétrique, une déformation des doigts et des orteils non systématique, l'atteinte des **articulations interphalangiennes distales**, l'association fréquente avec une sacro-illite. Les facteurs rhumatoïdes par les réactions de Waaler-Rose et latex reviennent négatifs.

Ces deux atteintes (oligo- et polyarthrite) constituent le **rhumatisme psoriasique périphérique**.

Une atteinte unguéale conjointe du doigt ou de l'orteil concerné est possible, dénommée onycho-pachydermo-périostose.

Au niveau radiologique, le rhumatisme psoriasique, même s'il est de meilleur pronostic que la polyarthrite rhumatoïde, s'avère destructeur. En effet, on aboutit à une **acro-ostéolyse** au niveau des articulations interphalangiennes, associée à une **ostéophytose** juxta-articulaire caractéristique. En outre, il existe des proliférations périostées au point d'insertion tendino-capsulo-ligamentaire, appelées **enthèses**, qui provoquent des calcanéites et carpites.



Figure 21: psoriasis arthritique (65)

La pelvispondylite rhumatismale est quant à elle très proche de la spondylarthrite ankylosante (on retrouve par ailleurs l'antigène **HLA B27** dans ces deux maladies). Du point de vue clinique, l'atteinte axiale, présente dans 30% des rhumatismes psoriasiques, comprend **l'atteinte rachidienne et/ou sacro-iliaque**. Elle peut se traduire par de simples douleurs lombo-fessières, des radiculalgies, des rachialgies, voire jusqu'à l'ankylose rachidienne. Au niveau radiologique, on retrouve une atteinte unilatérale et asymétrique des sacro-iliaques. Elle peut être associée à une syndesmophytose (formation de ponts osseux entre les vertèbres, notamment aux jonctions cervico-dorsale et dorso-lombaire).

Le traitement de ces formes rhumatismales utilise en outre des médicaments communs à la polyarthrite rhumatoïde, comme le méthotrexate ou les anti-TNF α . (1, 41, 45)

Le rhumatisme psoriasique a un pronostic moins sévère que la polyarthrite rhumatoïde. Toutefois, les déformations articulaires qu'il génère sont susceptibles d'engendrer un handicap fonctionnel important.

II.2.4. Les atteintes viscérales du psoriasis

Les atteintes viscérales sont exceptionnelles au cours du psoriasis. Elles résultent davantage de complications des formes étendues ou érythrodermiques ou d'une autre maladie associée au psoriasis, plutôt que d'une atteinte primitive psoriasique des organes concernés.

On dénombre ainsi :

- **des atteintes oculaires**, à type de blépharo-conjonctivites, sécheresse oculaire compliquée de kératite, symblépharon, trichiasis, conjonctivite, iridocyclite, uvéite. Elles s'observent dans le rhumatisme psoriasique ou le psoriasis pustuleux généralisé. Les cas d'uvéites ont été rapportés chez des patients suivant un traitement par méthotrexate, celui-ci pouvant avoir un effet inducteur ou aggravant sur l'uvéite.
- une **amylose** de type AA, atteignant essentiellement les reins et le tractus digestif. Il s'agit d'une complication des processus infectieux ou inflammatoires chroniques. Elle a été décrite chez des patients psoriasique avec une atteinte articulaire sévère.
- des **glomérulonéphrites** post-streptococciques, survenant après un psoriasis en gouttes. L'infiltration amyloïde peut conduire à une insuffisance rénale chronique.
- **des atteintes hépatiques** résultant de la toxicité des médicaments (méthotrexate), ou de l'action d'un facteur aggravant du psoriasis qu'est l'alcool.
- **des troubles de la coagulation et de la fibrinolyse**, induits probablement par les anomalies de la microcirculation du derme.

Le psoriasis érythrodermique génère des complications viscérales, pouvant parfois entraîner la mort. Celle-ci survient le plus souvent par **défaillance cardio-circulatoire** (collapsus ou syndrome de fuite capillaire avec œdème respiratoire). Il peut aussi aboutir à la cachexie, dans les formes étendues, ou résistantes au traitement.

Les infections sont également à redouter (septicémies, endocardites, pneumopathies).

Certaines affections se retrouvent significativement en nombre plus important dans la population psoriasique, comme le **diabète de type II** ou l'**hyperlipidémie de type IV**. Ces désordres métaboliques expliqueraient la plus grande fréquence de lésions cardiovasculaire et d'hypertension artérielle chez le psoriasique. (44)

II.3. Cas particuliers

II.3.1. Psoriasis chez l'enfant

Le psoriasis représente 5% des affections dermatologiques de l'enfant, et atteindrait plus particulièrement les petites filles. Il débute dans 15% des cas avant l'âge de 10 ans et dans 35% des cas, avant 20 ans, avec un maximum en période pubertaire. Les antécédents familiaux sont plus fréquemment retrouvés. Une atteinte néonatale est possible, mais elle est de diagnostic difficile, en raison du caractère peu spécifique des lésions (érythrodermie desquamative).

Tous les aspects du psoriasis de l'adulte peuvent s'observer chez l'enfant, mais certaines formes sont plus spécifiques de l'enfant.

Le psoriasis aigu en gouttes est très fréquent, notamment après une infection ORL, ou une vaccination.

L'atteinte des coudes et des genoux de façon symétrique est très classique. Si le cuir chevelu est la cible du psoriasis, il prend l'aspect de pseudo-teigne amiantacée.

Le psoriasis du visage semble plus fréquent chez l'enfant. Le phénomène de Koebner est également davantage retrouvé.

Le psoriasis palmoplantaire se présente sous l'aspect d'une pulpite sèche ou d'une dermatose plantaire juvénile, que l'on peut retrouver dans les dermatites atopique, orthoergique ou allergique, et l'ichtyose vulgaire.

Au niveau des muqueuses, on peut retrouver une langue géographique, une langue fissuraire ou d'allure scrotale. La vulve peut également être atteinte.

Une atteinte unguéale existe dans un tiers des cas, à type de dépressions punctiformes, d'onycholyse, d'hyperkératose sous-unguéale, de troubles pigmentaires, ou de koïlonychie.

Les formes érythrodermiques et pustuleuses s'avèrent exceptionnelles, tout comme le rhumatisme psoriasique juvénile.

A noter l'existence chez le nourrisson d'une forme de psoriasis, siégeant au niveau de la zone des couches ; il s'agit du *napkin psoriasis*. Son diagnostic en est délicat, en raison d'un aspect clinique proche de la dermatite séborrhéique ou d'une candidose. (44, 66)



Figure 22 : « napkin psoriasis » (67)

La survenue d'un psoriasis chez un enfant n'a pas de caractère particulièrement péjoratif, susceptible d'évoluer vers une forme grave plus tard. Cependant, l'évolution est le plus souvent chronique qui pourra être contrôlée par des traitements topiques (émollients, dermocorticoïdes, calcipotriol), une limitation des agents d'irritation externe (grattage, bains chauds...) et une exposition solaire bénéfique durant l'été, avec toutefois un photoprotecteur.

II.3.2. Psoriasis et grossesse

On a vu précédemment que les femmes enceintes souffrant de psoriasis chronique notaient une **amélioration des lésions** pendant leur grossesse, celle-ci étant suivie d'une aggravation en post-partum. Les **estrogènes** en seraient responsables par le biais d'une relation endocrino-immunologique, en réalisant une down-regulation des cytokines Th2 anti-inflammatoires, s'opposant ainsi aux cytokines Th1 pro-inflammatoires. (30, 68)

Cependant, pendant la grossesse, il peut survenir, dans de très rares cas, une **pustulose exanthématique gravidique**, que certains auteurs qualifient de psoriasis pustuleux de la grossesse.

L'éruption débute au niveau des plis (inguino-génitaux ou axillaires), de la zone péri-ombilicale ou des fesses. **Les pustules superficielles se regroupent en placards** d'évolution centrifuge, avec une répartition herpétiforme (d'où son ancienne dénomination d'impétigo herpétiforme). Les lésions sont caractérisées par un centre croûteux, entouré d'une zone érythémateuse et suintante, puis en périphérie viennent les pustules toujours sur un fond érythémateux. Les lésions s'étendent ensuite à l'abdomen et à la racine des cuisses, contrairement aux membres, moins touchés. Les muqueuses peuvent être atteintes. Quelquefois, la patiente ressent une sensation de prurit.

Cette pustulose peut toucher les femmes de tout âge, au 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre de grossesse ou dans le post-partum immédiat. Elle est plus fréquente lors de la première grossesse (82% des cas) mais des récurrences sont possibles au cours des grossesses ultérieures, mais pas obligatoire à chaque gestation.

On observe des signes de toxi-infection dans 85% des cas, mais ceux-ci sont inconstants. Après l'éruption, la patiente se plaint d'une fièvre élevée (40°C), de troubles digestifs (vomissements, diarrhées, déshydratation), de troubles neuropsychiques (malaise, délire, convulsions, tétanie)

Sans traitement, la malade sombre progressivement dans un **coma pouvant entraîner la mort**.

En raison du haut risque de récurrence, les futures grossesses sont contre-indiquées. Par ailleurs, cette pustulose a un **retentissement fœtal important** puisqu'on dénombre seulement 54% d'enfants vivants (interruptions thérapeutiques de grossesse, décès in utero ou néonataux, anomalies fœtales...).

Les enfants souffriraient le plus fréquemment d'hydrocéphalie, d'où la nécessité d'un contrôle très rapproché de la croissance du bébé. On examine également la maturité du terme et les conditions de l'accouchement (la césarienne pratiquée au moindre risque augmenterait la survie fœtale). Si l'éruption survient précocement, une interruption de grossesse est systématiquement proposée.

Dans 80% des cas, quel que soit le traitement, les lésions ne guérissent qu'après l'accouchement ou avortement dans un intervalle de durée comprise entre 10 jours et 4 mois.

Les traitements habituels du psoriasis pustuleux sont ici inutilisables (téatogénicité des rétinoïdes). On utilise la prednisone par voie générale, à raison de 40 mg/jour (et ce jusqu'à 120 mg/jour), ou éventuellement du calcium seul ou en association avec la vitamine D. (44)
Récemment, une jeune femme a été guérie par UVB et l'application conjointe de corticoïdes locaux. (69)

II.3.3. Psoriasis et VIH

Les personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) rencontrent fréquemment des troubles cutanés, ceux-ci augmentant avec le déficit immunitaire.

La fréquence du psoriasis au cours de l'infection à VIH rejoint celle de la population générale (2%), voire légèrement plus. Le psoriasis prend alors **un aspect plus inflammatoire, plus extensif et son évolution s'avère plus sévère**. On distingue deux circonstances :

- Dans 1/3 des cas, **le psoriasis était connu avant l'infection VIH** sous une forme vulgaire, locale, avec l'existence d'antécédents familiaux de psoriasis. Son évolution sera marquée par des poussées sévères d'aspect atypique, ou une conversion en érythrodermie.
- Dans les 2/3 restants, **le psoriasis se déclare au cours de l'infection VIH** (pouvant même la révéler) et a alors une valeur pronostique. Le psoriasis peut ici se présenter sous la forme inversée, en gouttes, pustuleuse ou érythrodermique. Une atteinte du cuir chevelu et du visage (il y a souvent coexistence de psoriasis et dermite séborrhéique), palmo-plantaire (proche du syndrome de Reiter) sont également possible. Il y a souvent imbrication de toutes ces formes.

L'immunodépression, le stress engendré par la maladie, les infections opportunistes, ainsi que certains traitements pourraient expliquer la physiopathologie du psoriasis au cours du VIH. A noter que les poussées ont fréquemment lieu lors d'infections opportunistes. (44)

La sévérité du psoriasis dans ce cas de figure réside dans le fait qu'il présente un caractère sévère et extensif et sa résistance aux thérapeutiques conventionnelles. En effet, les drogues immunosuppressives habituellement utilisées dans le psoriasis seront ici contre-indiquées. (70)

III. Diagnostics différentiels

III.1. La dermite séborrhéique

Elle se caractérise par la présence de **plaques érythémato-squameuses mal limitées** au niveau des régions frontales et pariétales du cuir chevelu, des sillons nasogéniens, des sourcils, des plis sous-labiaux et de la partie antérieure des pavillons auriculaires. **Les squames sont grasses, jaunâtres et peu adhérentes**. Eventuellement, la dermite séborrhéique peut atteindre la barbe, la moustache, les cils et les paupières. Elle entraîne un prurit modéré.

Les lésions surviennent davantage en hiver. Le stress peut être un facteur déclenchant.

Le nourrisson peut présenter une dermite séborrhéique : ce sont les fameuses « croûtes de lait ».

Le diagnostic différentiel entre psoriasis et dermite séborrhéique sera difficile si les lésions de cette dernière se limitent au cuir chevelu (on a alors un état pelliculaire diffus). Il faut

s'intéresser alors à l'existence éventuelle de lésions psoriasiques en d'autres endroits, et à la nature des squames (plus sèches dans le psoriasis).

Toutefois, il faut savoir qu'il existe des formes frontières (apparition d'un psoriasis sur une dermite séborrhéique et vice-versa) ; dans ce cas, les lésions très squameuses occupent tout le cuir chevelu et même en débordent. (41, 44, 71)

III.2. L'eczéma

Le diagnostic d'eczéma se fera sur la présence de plaques rouges recouvertes de petites vésicules prurigineuses. Très fréquent, on distingue **l'eczéma atopique** (hypersensibilité à un allergène de l'environnement avec une prédisposition familiale entraînant une production d'IgE) et **l'eczéma de contact** engendré par une cause externe.

L'eczéma atopique apparaît au cours des premiers mois de vie ; il est souvent associé à d'autres manifestations allergiques, comme l'asthme, la rhinite allergique.

On le distingue du psoriasis par sa localisation (visage et plis essentiellement), la présence de vésicules et l'association à d'autres pathologies atopiques.

Il existe un eczéma dit nummulaire, aux lésions arrondies, qui peut se confondre avec le psoriasis nummulaire. D'autre part, il peut y avoir eczématisation secondaire d'un psoriasis après prurit ou l'application d'un traitement local agressif.

Un eczéma généralisé peut avoir des lésions semblables à celles rencontrées dans l'érythrodermie. L'histologie permet alors de trancher. (44, 71)

III.3. Le parapsoriasis

Malgré la consonance proche, le parapsoriasis et le psoriasis sont deux entités bien distinctes sur le plan clinique et histologique. On distingue **les parapsoriasis en plaques et ceux en gouttes**.

Les parapsoriasis en plaques regroupent le parapsoriasis **digitiforme** (en petites plaques) et le parapsoriasis **en grandes plaques** (jusqu'à 20 cm de diamètre). Ces derniers ont un risque d'évolution vers un **lymphome cutané**, notamment ceux comportant des grandes plaques atrophiques ou poïkilodermiques. Cependant, la conversion en lymphome est lente, de l'ordre de 10 à 30 ans.

Le parapsoriasis en gouttes est caractérisé par une **éruption de papules**, qui deviennent squameuses. Après desquamation, les papules laissent place à **des taches pigmentées**. Les lésions, essentiellement sur le tronc et les membres, touchent plus particulièrement l'homme jeune. Un virus pourrait être à l'origine de la maladie.

Le parapsoriasis en gouttes chronique peut représenter un diagnostic différentiel avec le psoriasis en gouttes. Cependant, le parapsoriasis en gouttes a des lésions de couleur brun-orangé plus nombreuses, plus diffuses.

Il existe aussi le parapsoriasis en gouttes de Mucha-Habermann, mais les lésions ne desquament pas de la même façon que dans le psoriasis en gouttes. En cas de doute, on aura recours à l'histologie. (44, 71)

III.4. Le pityriasis rosé de Gibert

Classé parmi les dermatoses érythémato-squameuses, le pityriasis rosé de Gibert débute par une lésion en forme de **médailon** (arrondie ou ovale), dont le **centre plus clair** mais bordé d'un **liseré érythémato-squameux** semble en voie de guérison. **Des taches rosées et finement squameuses** s'associent à cette lésion. L'éruption, probablement d'origine virale, reste le plus souvent limitée au tronc et à la racine des membres, respectant le visage et le cuir chevelu.

Les squames, **plus fines** que dans le psoriasis, et l'évolution spontanément **favorable** en six semaines, permettront de trancher les cas litigieux. (41, 71)

III.5. Le pityriasis rubra-pilaire

Le pityriasis rubra-pilaire est une dermatose chronique très rare (essentiellement rencontrée chez l'enfant), dont la phase précoce peut être confondue avec le **psoriasis palmo-plantaire**. Cette maladie se caractérise par une **hyperkératose folliculaire** associée à la présence de **squames** et de **papules folliculaires punctiformes** photoaggravées. Les lésions atteignent les mains et les pieds, parfois les ongles. On peut également retrouver des lésions psoriasiformes au niveau des coudes et des genoux.

Le diagnostic sera évoqué sur la couleur saumon des lésions, l'aspect farineux de la peau dû à l'hyperkératose et l'absence de parakératose du point de vue histologique. (41,71)

III.6. Le lichen plan

De cause inconnue, le lichen plan est une affection inflammatoire rare, dont les lésions se présentent sous la forme de **papules lisses, violacées**, de plusieurs millimètres de diamètre. Elles peuvent parfois être recouvertes de **stries blanchâtres**. On retrouve ces lésions essentiellement au niveau de la face antérieure des poignets, des avant-bras, des jambes, mais elles peuvent également intéresser la région lombaire, les mains, les pieds, les ongles.

Dans 1/3 des cas, les muqueuses buccale et génitale sont atteintes.

Le phénomène de Koebner peut aussi ici jouer un rôle aggravant, avec cette dermatose prurigineuse.

Ce sont surtout **les atteintes palmo-plantaire et génitale**, qui peuvent poser un problème de diagnostic. En effet, l'atteinte unguéale présente un aspect différent du psoriasis (ptérygium, ongle grésé, érosions), seules des formes atypiques avec onycholyse et décollement de l'ongle pourraient évoquer un psoriasis.

L'atteinte buccale avec son réseau blanchâtre en « feuilles de fougère » n'engage également que peu de confusion.

Dans le cas de l'atteinte génitale, les lésions du psoriasis sont très peu squameuses, ce qui pourrait, à tort, orienter vers un lichen plan. (44, 71)

III.7. L'intertrigo

Un intertrigo se définit comme une inflammation de la peau au niveau des plis cutanés. Le plus souvent dû à des frottements, l'intertrigo est très fréquent chez les obèses et les

nourrissons. En outre, de **nombreuses affections** peuvent donner un intertrigo : eczéma, infections bactériennes, mycosiques (par *Candida* ou dermatophytes).

L'intertrigo candidosique est parfois difficile à différencier d'un **psoriasis des plis**, d'autant plus s'il n'a jamais été diagnostiqué de psoriasis en d'autres endroits du corps chez la personne concernée. En effet, les lésions de l'intertrigo candidosique rappellent celles très **peu squameuses** du psoriasis des plis, étant donné que ce sont les mêmes plis du corps qui sont concernés.

Un prélèvement mycologique permettra de faire la différence. De la même façon, on peut réaliser un prélèvement bactérien. Mais il faut savoir qu'un psoriasis peut aussi se surinfecter. En règle générale, on suspectera un psoriasis des plis devant un intertrigo chronique résistant aux antibiotiques, antifongiques ou autres antiseptiques. (44,71)

III.8. La syphilis secondaire

Cette maladie sexuellement transmissible est due à l'agent *Treponema pallidum*. L'évolution se fait en trois phases : primaire, secondaire, tertiaire. C'est durant la phase secondaire que le problème de diagnostic différentiel avec le psoriasis peut se poser. Les patients syphilitiques présentent une roséole (taches roses arrondies au niveau du tronc). Celle-ci laisse place aux **syphilides**, lésions papuleuses rouge sombre ou cuivrées, volontiers squameuses. Ces syphilides peuvent alors simuler un **psoriasis en gouttes**. On les retrouve sur tout le corps, avec une prédominance pour la région palmo-plantaire, où les syphilides confluent, donnant un aspect de **psoriasis palmo-plantaire**. Cependant, la palpation renvoie une impression de dureté et d'infiltration qui n'existe pas dans le psoriasis.

L'apparition d'un chancre au préalable, ainsi qu'une sérologie tréponémique (TPHA, VDRL) positive, confirmera le diagnostic de syphilis. Le traitement reposera sur l'administration intra-musculaire de deux injections d'extencilline à 2,4 MU. (2, 44, 71)

III.9. Le vitiligo

Il se définit comme un trouble de la pigmentation, laissant sur la peau des taches blanches lisses avec un contour pigmenté. Des causes héréditaires, immunologiques en expliqueraient sa survenue. Le stress, comme dans le psoriasis, pourrait déclencher les poussées. On retrouve également un phénomène de Koebner dans le vitiligo. C'est dans **la phase de rémission** du psoriasis que l'on peut rencontrer une achromie (formée de taches blanches post-lésionnelles), favorisée par les corticoïdes locaux. Cette achromie peut faire penser à un vitiligo. Mais, dans le psoriasis, l'achromie n'atteint jamais toutes les lésions et il y a la notion de plaques érythémato-squameuses précédant cette achromie. (71)

III.10. Les hématochromies

Sous ce terme, on regroupe toutes les manifestations cutanées en rapport avec un cancer hématologique (leucémie, lymphome). Ces troubles cutanés sont dus à la prolifération anormale des cellules au niveau de la peau. Parmi les plus typiques, on peut citer le mycosis fongoïde. (71)

III.11. Cas particuliers

Le psoriasis palmo-plantaire est difficile à différencier des autres kératodermies palmo-plantaires, comme l'**acrokératose psoriasiforme paranéoplasique**, qui atteint les doigts, les orteils, l'arête du nez et les pavillons des oreilles, le tout en association avec un cancer des voies aéro-digestives.

Les psoriasis à disposition linéaire, suivant les lignes embryonnaires de Blaschko, sont à différencier du **lichen striatus** et de l'hamartome épidermique verruqueux inflammatoire et linéaire (HEVIL).

L'**érythrodermie psoriasique**, est de diagnostic délicat. On doit toujours rechercher une origine **médicamenteuse** ou **hématodermique**.

Le rhumatisme psoriasique est parfois difficilement différenciable des autres pathologies rhumatismales inflammatoires, telles la **polyarthrite rhumatoïde** ou la **spondylarthrite ankylosante**.

Le psoriasis pustuleux doit être détaché parmi toutes les affections responsables de **pustuloses généralisées** (en particulier la pustulose exanthématique aiguë) ou **localisées** au niveau des extrémités.

Chez le **nourrisson**, on évoquera le diagnostic différentiel avec les **dermatites séborrhéiques** et l'**eczéma atopique**. (41)

2^{ème} PARTIE :
LES TRAITEMENTS
CLASSIQUES

Il est important de souligner d'emblée qu'il n'existe pas de traitement curatif du psoriasis ; les traitements actuels peuvent faire disparaître les lésions, mais le risque de récurrence est très grand. Le psoriasis étant bénin dans la majorité des cas, il n'est pas absolument indispensable de le traiter. L'impact sur la qualité de vie du patient, en cas de localisation étendue ou visible par exemple, est l'un des aspects les plus importants à prendre en compte pour la thérapeutique.

En résumé, le traitement tiendra compte : de l'**âge** du patient, de la **surface** du corps atteinte, de l'**évolution** de la maladie, des **traitements antérieurs** reçus et des **désirs du patient**. En marge de celui-ci, il faut savoir **alterner** les diverses thérapeutiques, conseiller au patient d'**éviter l'auto-médication** et ne pas oublier la **prise en charge psychologique** si nécessaire. On distingue les traitements locaux et généraux. (2, 72)

I. Les traitements locaux

En première intention, le dermatologue conseillera dans la plupart des cas un traitement topique à appliquer sur les lésions de psoriasis non compliquées, peu étendues, ou dans des localisations particulières, tel le cuir chevelu. Certains produits peuvent être utilisés en traitement d'attaque et d'autres, en entretien.

I.1. Les traitements hydratants

Du ressort de la cosmétique, les traitements hydratants permettent de **diminuer de 50% le renouvellement de l'épiderme**, de **calmer le prurit** et de **favoriser l'élimination des squames**. Existants sous différentes formes galéniques (laits, crèmes, pommades), on peut citer, à titre d'exemple, Psoriane® de Saint-Gervais, un lait thermal hydratant spécifique des peaux psoriasiques.

Les personnes atteintes doivent également se doucher avec des savons surgras, ou syndets, respectant le pH de la peau. (73, 74)

I.2. Les traitements kératolytiques

Le chef de file de cette classe est l'**acide salicylique**. Souvent incorporée à hauteur de 2 à 10% à la vaseline lors de préparations magistrales, il réduit l'épaisseur des plaques et facilite ainsi **l'élimination des squames**. Il permet ainsi le **blanchiment** des lésions.

Les hautes concentrations (plus de 15%) sont réservées pour des zones très hyperkératosiques, comme la région palmo-plantaire. Pour le cuir chevelu, il est préférable d'utiliser un excipient hydrosoluble.

Par ailleurs, il augmente l'absorption, et donc l'efficacité, des dermocorticoïdes et d'autres traitements topiques. En revanche, on ne l'associe jamais avec les dérivés de la vitamine D3, car la diminution du pH induite par l'acide salicylique entraînerait une dénaturation du calcipotriol.

Son inconvénient majeur réside dans l'**irritation** qu'il procure (surtout à haute concentration et dans les zones de plis). Il peut également engendrer un eczéma de contact.

De plus, l'acide salicylique subit une **absorption percutanée** et permet donc un passage systémique. Celui-ci peut conduire à une **intoxication** se traduisant par des nausées, des acouphènes et une hyperventilation. La néoglycogénèse peut également être inhibée, d'où la survenue d'hypoglycémies chez les diabétiques. Il est donc recommandé ne pas utiliser

l'acide salicylique chez ces personnes sur de grandes surfaces. Les enfants sont aussi des sujets à risque car l'absorption de leur peau est plus importante que celle d'un adulte. (12, 72, 73)

I.3. Les goudrons et l'anthraline

I.3.1. Propriétés

Les goudrons sont utilisés dans le traitement du psoriasis depuis environ une cinquantaine d'années, pour leur activité **antiproliférative**, **kératolytique**, et à un moindre niveau, **antiseptique et antiprurigineuse**.

L'anthraline, ou dioxyanthranol, est aussi efficace que les goudrons. Elle permet un blanchiment des lésions en environ 3 semaines. Il s'agit d'un traitement fiable, efficace et peu coûteux. On peut l'associer à l'acide salicylique, ce qui permet une stabilisation de ce produit, très oxydant.

Aujourd'hui, l'anthraline est utilisée en « **short contact therapy** », protocole où l'on applique sur de courtes durées des concentrations croissantes de produit (0,1 à 3%). On peut aussi augmenter le temps de pause (10 à 20 minutes chaque jour). (44, 72, 73)

I.3.2. Galénique

On utilise aujourd'hui des **goudrons de bois** (dérivés de l'huile de cade) et des goudrons **minéraux** (ichtyol, coaltar) sous forme de crèmes, solutions et shampooings. A noter toutefois que les shampooings à base de goudrons de houille sont interdits en France depuis le 1^{er} juillet 1998. (75)

L'anthraline, à faibles doses, peut être utilisée sur tout le corps lors de psoriasis étendus, en tant que crème hydratante, en évitant le visage, les plis et les régions génitales.

Les goudrons et l'anthraline peuvent également être incorporés dans des préparations magistrales. (73)

I.3.3. Effets indésirables

Les goudrons sont de moins en moins utilisés en France, un peu plus en Angleterre. En effet, ils sont d'usage peu aisé, car **salissants et malodorants**.

Ce sont également des **irritants** locaux pouvant causer acné, folliculites, eczémas, réactions phototoxiques. Les goudrons seraient susceptibles d'entraîner des **cancers** chez l'animal, car chez l'homme, aucune donnée ne permet de le démontrer. (76)

L'anthraline est quant à elle, **non carcinogène**. Elle est par contre **irritante**, rarement allergisante. De plus, elle **teint** les vêtements et la peau (du fait de son pouvoir oxydant). (44, 72, 73)

I.4. Les dermocorticoïdes

I.4.1. Propriétés

Les corticoïdes sont des médicaments, dérivés de synthèse d'une hormone naturelle sécrétée par les glandes surrénales : le cortisol.

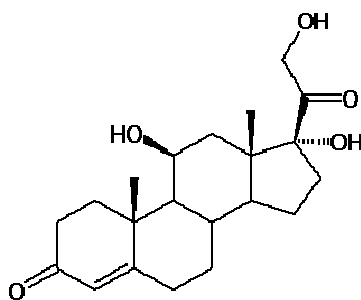


Figure 23 : formule chimique du cortisol (77)

On les utilise dans le psoriasis pour leurs propriétés **anti-inflammatoire, immunosuppressive locale et anti-proliférative**. Celles-ci sont dues à un ensemble de réactions intra-cellulaires, qui débute par la fixation du corticoïde sur son récepteur membranaire. Il y a ensuite internalisation de l'ensemble corticoïde-récepteur, qui va induire la synthèse de **lipocortines** (responsables de l'effet anti-inflammatoire, anti-allergique, immunosuppresseur).

Ainsi, dans le psoriasis, les corticoïdes vont **inhiber la synthèse d'ADN** des kératinocytes (et donc diminuent le nombre de mitoses), mais également des fibroblastes et des lymphocytes T. Les lipocortines vont également inhiber la **phospholipase A2**, productrices de métabolites inflammatoires (leucotriènes, prostaglandines).

De plus, les corticoïdes vont diminuer la synthèse de cytokines pro-inflammatoires, en particulier l'IL-1. Enfin, ils freinent l'activation des lymphocytes T en réponse à l'IL-2. (44)

On distingue quatre groupes de dermocorticoïdes, classés selon leur niveau d'activité. Ils sont numérotés de 1 (activité très forte) à 4 (activité faible).

Niveau d'activité	Nom commercial	DCI
Activité très forte (I)	Dermoval® Diprolène®	Clobétasol Bétaméthasone
Activité forte (II)	Betnéval® Diprosone® Efficort® Fixovate® Locatop® Locoïd® Nérisone® Nérisone C® Nérisone gras®	Bétaméthasone Bétaméthasone Hydrocortisone acéponate Fluticasone Désonide Hydrocortisone 17-butyrate Diflucortolone Diflucortolone Chlorquinaldol
Activité modérée (III)	Locapred® Synalar® Tridésanit®	Désonide Fluocinolone aétonide Désonide
Activité faible (IV)	Aphilan® Dermaspraid® Hydracort®	Hydrocortisone Hydrocortisone Hydrocortisone

Tableau 2 : exemples de dermocorticoïdes selon leur niveau d'activité (12)

Ce classement s'obtient par le biais du test de Mac Kenzie, qui mesure la vaso-constriction induite par les corticoïdes locaux sous pansement occlusif. Il y alors parallélisme avec leur effet anti-inflammatoire.

On les utilise fréquemment dans les psoriasis peu étendus ; le résultat avec des dermocorticoïdes de fort niveau d'activité entraîne un blanchiment des lésions très rapide (moins de 3 semaines). On peut les utiliser en association (il existe d'ailleurs sur le marché des préparations rassemblant un dermocorticoïde et un autre médicament (cf tableau 3)) pour cumuler les effets thérapeutiques.

Nom commercial	DCI
Diprosalic®	Bétaméthasone, acide salicylique
Kénalcol®	Triamcinolone, acide salicylique
Daivobet	Calcipotriol, dipropionate de bétaméthasone

Tableau 3 : exemples de dermocorticoïdes associés (12)

Pour certains psoriasis sévères, on recommande l'utilisation des corticoïdes de très forte activité pendant la phase d'attaque, puis de prendre le relais avec ceux d'activité forte à modérée. Le traitement sera interrompu progressivement, dès que l'évolution du psoriasis le permettra.

En résumé, l'usage des dermocorticoïdes entraîne une **amélioration rapide** des lésions, mais un **phénomène d'effet rebond** survient très vite à l'arrêt du traitement (le psoriasis peut réapparaître sous forme pustuleuse), nécessitant un **arrêt progressif** du traitement, et un relais par des produits d'entretien moins néfastes. (12)

1.4.2. Galénique

On retrouve sous **diverses formes galéniques** les dermocorticoïdes : crème, gel, pommade, lotion, émulsion, solution. Même si elles sont moins agréables d'emploi, les pommades ont la meilleure absorption cutanée, suivies des crèmes puis des lotions. Les **excipients** interviennent dans l'absorption. Ainsi, le propylène glycol augmente la puissance du corticoïde. L'effet inverse est possible ; c'est pourquoi lors de la réalisation d'une préparation magistrale, on utilise uniquement **la base prévue** à cet effet par le fabricant.

De plus, la **couche cornée** présente des **épaisseurs différentes** selon les endroits du corps, entraînant des variations dans l'absorption. Par ordre croissant d'absorption, on note les paumes, les plantes de pied, les coudes et les genoux, les membres et le tronc, les plis, le cou, le cuir chevelu, et enfin le visage et le scrotum.

Par ailleurs, une **peau altérée** devient plus perméable tandis que la présence de **squames** freine l'absorption.

L'**occlusion** est une méthode utilisable avec les corticoïdes, notamment en cas de lésions résistantes (psoriasis localisé au niveau palmo-plantaire, des coudes et des genoux). L'occlusion, en augmentant le taux d'hydratation de la peau, améliore l'efficacité du médicament. Cependant, elle peut entraîner des complications, à type de folliculite, miliaire sudorale, infections, et n'est pas très agréable pour le patient.

Le fait d'augmenter le rythme des applications, ou d'enduire les parties à traiter de grandes quantités n'améliore pas l'efficacité des dermocorticoïdes, au contraire. En effet, **la couche**

cornée possède un réservoir permettant d'assurer une diffusion continue et régulière des principes actifs.

De plus, l'apparition d'une **tachyphylaxie** limite l'efficacité de la corticothérapie. Celle-ci se traduit par un épuisement de leur action avec le renouvellement des applications, alors que les effets secondaires persistent.

En somme, le psoriasis devient plus résistant après l'usage de dermocorticoïdes, et les plaques peuvent même s'étendre. Le bénéfice à long terme s'avère donc plutôt négatif. (2, 12, 44, 72, 73)

1.4.3. Effets indésirables

On distingue les **effets secondaires systémiques et locaux**. Les premiers sont très rares, et se rencontrent davantage chez l'enfant, où l'absorption percutanée est plus importante. On répertorie ainsi un **syndrome de Cushing** (dû à la freination de l'axe cortico-surrénalien), et un retard de croissance. Les symptômes sont directement liés à la quantité utilisée, à la puissance du dermocorticoïde et à la durée du traitement.

Ces troubles sont habituellement transitoires et régressent à l'arrêt du traitement.

Il en va de même pour les traitements locaux ; un dermocorticoïde puissant sur une longue durée de traitement engagera davantage d'effets secondaires.

Parmi ces effets, on recense une **atrophie cutanée** et des **télangectasies**, habituellement localisées au niveau du visage, du cou, du périnée et du dos des mains. Elles sont généralement réversibles, comme les **troubles pigmentaires** (les dépigmentations sont les plus fréquentes) et l'**hypertrichose**. Au contraire, les **vergetures** subsistent.

Au niveau du visage, on peut voir une **rosacée** se développer ou une **dermite périorale**.

Le **granulome glutéal infantile**, plus rare se caractérise par la présence de nodules fessiers rouges violacés chez l'enfant au niveau du site d'application des corticoïdes fluorés.

Une **allergie de contact** est possible (soit due au corticoïde ou à son excipient) ; les lésions s'aggravent alors, changent d'aspect, tout en devenant prurigineuses.

L'immunosuppression induite par les corticoïdes peut favoriser les **infections** bactériennes ou fongiques. C'est le cas notamment dans les zones sujettes à la macération (plis).

L'effet rebond, la tachyphylaxie cités plus haut peuvent également faire partie des effets secondaire.

En effet, des cas de psoriasis pustuleux généralisé en cas d'arrêt brutal ont été notifiés. (2, 12, 44)

1.4.4. Règles d'application des dermocorticoïdes

En règle générale, on préfère les corticoïdes de classe II pour le corps et ceux de classe III pour le visage. La classe I est réservée aux plaques limitées et résistantes, tandis que la classe IV est assez rarement utilisée, pour le visage des enfants par exemple.

Compte tenu de l'effet réservoir de la couche cornée, une seule application le matin suffit pendant une durée de 8 à 15 jours. Pour éviter l'effet rebond à l'arrêt du traitement, on arrête progressivement, en relais avec un corticoïde de classe inférieure, à raison de deux fois par jour pendant 3-4 jours, puis une fois par jour, et enfin un jour sur deux. (2)

Si le dermocorticoïde s'emploie sur une grande surface, une surveillance attentive du nombre de tubes utilisés s'impose.

I.5. Les dérivés de la vitamine D

I.5.1. Propriétés

Les dérivés de la vitamine D actuellement utilisés en France sont au nombre de trois : la calcipotriol (Daivonex®), le calcitriol (Silkis®) et le tacalcitol (Apsor®).

Ils justifient leur emploi en **inhibant la prolifération cellulaire** et en **facilitant la différenciation des kératinocytes**. A ceci s'ajoute un effet **anti-inflammatoire** et **immunorégulateur**. En effet, le calcitriol inhibe la prolifération lymphocytaire induite par l'IL1. Il diminue la production d'IL2, d'IFN-gamma, d'IL4, d'IL5, ainsi que celle d'immunoglobulines et de TNF par les monocytes. De plus, il inhibe le chimiotactisme des lymphocytes. (44)

In vivo, on observe également une normalisation des cytokines épidermiques et une diminution de l'infiltrat inflammatoire.

Ce sont des médicaments particulièrement **efficaces** ; il a été démontré la supériorité du calcipotriol dans une étude où il était incorporé dans une préparation à raison de 50 µg/g, contre placebo puis contre d'autres topiques utilisés dans le psoriasis. Son efficacité serait supérieure à celle des dermocorticoïdes de classe II, et comparable à celle de classe III. L'amélioration apparaît dès la deuxième semaine de traitement et dure au moins jusqu'à la 8^{ème} semaine.

On utilise le calcipotriol dans le traitement du psoriasis vulgaire, celui du cuir chevelu, mais également dans certaines formes atypiques, comme l'acrodermatite continue de Hallopeau, le psoriasis des plis ou celui de l'enfant.

Le **calcitriol**, ou 1,25 dihydroxyvitamine D3 a une **efficacité proportionnelle à sa concentration** employée. En effet, à 2 µg/g, on n'observe aucune amélioration par rapport au placebo, contrairement à une posologie de 3 µg/g,

Le **tacalcitol**, ou 1, 24 dihydroxycholecalciférol est utilisé à la posologie de **4 µg/g**. La dose maximale journalière est de 5 g. Bien que mieux toléré, le tacalcitol reste moins efficace que le valérate de bétaméthasone dans le traitement du psoriasis du tronc et des membres. (44)

I.5.2. Galénique et modalités d'utilisation

Les dérivés de la vitamine D existent sous forme de **crème, pommade ou lotion** (dans la littérature, on retrouve aussi une utilisation *per os*). Le calcipotriol est également commercialisé en association avec le dipropionate de bétaméthasone sous la dénomination **Daivobet®**. Cette présentation ne peut être utilisée que pendant un mois maximum.

On recommande **une à deux applications par jour**, sans dépasser 100 g par semaine pour le calcipotriol, 50 g pour le tacalcitol et 210 g pour le calcitriol. Leur efficacité peut être exacerbée dans plusieurs conditions. L'**occlusion** en est une, mais **l'association avec un dermocorticoïde** s'avère très efficace en améliorant la rémission (dans ce cas, on applique l'un le matin, et l'autre, le soir)

On remarque également de meilleurs résultats, lors de l'association à une UVBthérapie, ceci permettant de diminuer la dose cumulative de rayons ultraviolets.

Il est également possible d'obtenir une synergie avec la ciclosporine ou l'acitrétine. (44, 78, 79, 80)

1.5.3. Effets indésirables

Contrairement aux corticoïdes, ils n'entraînent pas d'atrophie, ni d'effet rebond à l'arrêt du traitement. Leurs effets secondaires sont à type de **rougeur, douleur ou prurit**, rencontrés fréquemment chez les patients. L'**irritation** prépondère surtout au niveau du visage et des plis. Le calcitriol serait mieux toléré pour ces zones sensibles.

Quelques cas de **sensibilisation** et d'**eczéma de contact** ont également été rapportés.

Les dérivés de la vitamine D peuvent modifier le **métabolisme phosphocalcique**, par absorption et passage dans la circulation générale (celui-ci pouvant être accru dans les psoriasis érythrodermiques). Si l'on respecte les posologies maximales indiquées, on ne retrouve pas d'expression clinique d'anomalie du fonctionnement phosphocalcique. Au niveau biologique, on peut noter une légère augmentation de l'excrétion urinaire de calcium. En revanche, à des doses supérieures, on observe une augmentation des taux sanguin et urinaire de calcium, associée à une diminution du taux de parathormone. Ces troubles sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Le risque d'hypercalcémie est plus grand avec le calcitriol, et moindre avec le tacalcitol. Ce dernier est en général bien toléré.

On contre-indique ces dérivés de la vitamine D3 en cas d'hypercalcémie, d'insuffisance rénale ou hépatique, et en cas de prise thérapeutique concomitante de calcium ou de vitamine D.

Les dérivés de la vitamine D n'ont pas d'effet tératogène connu, mais par sécurité, on les contre-indique chez la femme enceinte. (44)

I.6. Les rétinoïdes

1.6.1. Propriétés

Le **tazarotène** (Zorac®) est le seul rétinoïde topique utilisé dans le traitement du psoriasis. Comme tous les autres rétinoïdes, il **diminue l'hyperprolifération** des kératinocytes et **corrige leur anomalie de différenciation**. Il permet ainsi **la réduction de l'induration** et de **l'hyperkératose des plaques** de psoriasis, mais le tazarotène a moins d'effets sur l'aspect érythémateux des lésions.

Ce rétinoïde acétylénique (pro-drogue de l'acide tazaroténique) est indiqué dans le traitement du psoriasis bénin à modéré, en plaques, occupant une surface corporelle inférieure ou égale à **10%**, et ce pour une durée de traitement habituelle de **12 semaines**.

En revanche, il ne faut pas l'utiliser dans le psoriasis pustuleux ; il ne doit pas non plus être appliqué sur le visage, les plis et le cuir chevelu.

On peut l'associer avec les **dermocorticoïdes**, ceux-ci permettant de réduire l'inflammation due au tazarotène. De plus, les rétinoïdes ont un effet antiatrophogénique, ce qui permet de contrer cet effet indésirable des corticoïdes.

L'association aux dérivés de la vitamine D3 a été étudiée, mais en raison du potentiel irritant induit par ces deux familles (rétinoïdes et dérivés de la vitamine D3), il est préférable de ne pas les utiliser ensemble. (12, 80, 81, 82)

1.6.2. Galénique et effets indésirables

Le tazarotène est commercialisé sous forme d'un **gel à 0,1% et 0,05%**. La plus forte concentration entraîne une réponse plus rapide et plus importante.

Cependant, la plus faible concentration permet de diminuer les effets secondaires. Ceux-ci sont à type **d'irritations, de sensations de brûlure, de picotements ou d'érythème**. C'est pourquoi il est toujours recommandé de commencer le traitement par la posologie la plus faible. On préconise aussi d'espacer les applications à raison d'une fois tous les 2 ou 3 jours, en cas d'irritation.

Il est également important d'appliquer le produit uniquement sur les lésions, en respectant la peau péri-lésionnelle.

Comme tout rétinoïde, le tazarotène est contre-indiqué en cas de grossesse. (12, 73, 80, 82)

I.7. Les cures thermales

La cure thermale ou crénothérapie permet une **prise en charge globale** du patient psoriasique : soins thermaux éventuellement associés à une **héliothérapie** contrôlée, soutien psychologique, atelier de maquillage correcteur... Elle permet au malade de **mieux gérer sa maladie**, de combattre son stress, facteur si important dans le déclenchement des poussées.

En France, quinze stations sont spécialisées dans les affections dermatologiques, où le psoriasis peut représenter jusqu'à 30% des effectifs.

Chaque station présente ses propres particularités : faiblement minéralisée pour Avène, riche en sélénium pour la Roche-Posay, ou en soufre pour Uriage...

Une **prescription médicale** est nécessaire à la réalisation des soins. D'une durée de trois semaines en général, la cure permet un **décapage des lésions, un espacement des poussées**, voire l'arrêt des soins locaux (sevrage des corticoïdes).

Les médecins des centres thermaux préconisent d'arrêter tout traitement local ou général, ou encore de diminuer les doses, avant de débiter la cure.

Le choix de la station s'effectue sur plusieurs critères, parmi lesquels on peut citer la forme du psoriasis, l'étendue des lésions, le degré d'irritation, le climat de la station, l'ensoleillement, etc...

Cependant, certaines situations (état général altéré, insuffisance cardiaque, autonomie motrice limitée, pathologies infectieuses, troubles psychiques...) sont des contre-indications à la cure qui ne peut avoir lieu.

Traditionnellement, le patient dispose de quatre soins par jour : bains, douches au jet, douches filiformes, pulvérisations d'eau thermale, applications de boues, de compresses ainsi que des cures de boissons...

Parmi les stations thermales les plus connues, citons :

- **la Roche-Posay** dont l'eau pure, peu minéralisée, mais riche en sélénium possède des vertus anti-inflammatoires, antiprurigineuses, cicatrisantes, anti-oxydantes.
- **Avène**, dont l'eau pauvre en sodium et en minéraux mais riche en silice et oligo-éléments lui confère des propriétés anti-irritantes, apaisantes et cicatrisantes. La station est dotée d'un fauteuil capillaire, utilisé dans le psoriasis du cuir chevelu.
- **Saint-Gervais**, où l'eau très minéralisée, riche en sulfate, chlorure, sodium, calcium et oligo-éléments permet la cicatrisation des lésions, une diminution du prurit et de l'érythème. Elle a également une action anti-inflammatoire.
- **Uriage**, dont l'eau très salée et riche en oligo-éléments permet le développement de plancton et de micro-algues, aux propriétés anti-virales et antibiotiques. Cette station traite aussi bien les affections dermatologiques et rhumatologiques. L'eau est reconnue pour ses propriétés désensibilisante, décapante et sédative. La présence de zinc et de soufre permet la cicatrisation. Cette eau soufrée est très adaptée aux kératodermies palmo-plantaires et aux psoriasis pustuleux. La

balnéothérapie est très appréciée par les psoriasiques pour son action émolliente, kératolytique, anti-prurigineuse.

- **Les Fumades** ont une eau riche en sulfures, notamment en hydrogène sulfuré à l'origine de l'activité kératolytique, cicatrisante et désinfectante. Cependant, cette station n'est pas indiquée pour les cas de formes graves de psoriasis.
- **Molig-les-Bains** a une source d'eau thermale sulfurée, sodique, alcaline et peu minéralisée. De plus, cette eau contient un élément organique, la glairine, lui conférant une onctuosité. L'application de plancton thermal permet une action cicatrisante et émolliente. Les patients souffrant de kératodermies et psoriasis pustuleux obtiennent de bons résultats dans cette station.
- A **Rochefort**, l'eau, en raison de sa richesse en sulfate et chlorure de sodium, en oligo-éléments et en fer, possède des vertus anti-inflammatoires et cicatrisantes. Des applications de boue à base de limon des Charentes peuvent être faites sur les lésions de psoriasis ou sur les articulations douloureuses, en cas de psoriasis arthritique, par exemple.
- A **Neyrac**, on a la double indication dermatologique et rhumatologique. L'eau, riche en bicarbonate et calcium, permet de contrer l'inflammation des lésions. L'illutation, ou application de boues de limon thermal, a également un effet anti-inflammatoire et favorise la desquamation des plaques. Sur les psoriasis palmo-plantaires, les cataplasmes sont fréquemment utilisés.

En France, ces cures peuvent être prises en charge par l'Assurance Maladie, sous certaines conditions.

Aujourd'hui, aucune évaluation scientifique n'a permis d'évaluer les bénéfices thérapeutiques des cures. Certaines stations ont toutefois procédé à des études, comme l'a fait la Roche-Posay. Ainsi, en 1995, 88% des 712 patients notaient une amélioration de leur état général après 3 ou 4 cures et 72% d'entre eux diminuaient leur consommation de médicaments.

En 2002, une autre étude portant sur 239 curistes soulignait le fait que, après 3 semaines de cure, 76% notaient une diminution de la surface corporelle atteinte. 71% sentaient une amélioration dans leurs relations sociales et 82% des patients dépressifs se sentaient mieux dans les 6 mois post-cure.

Entre 1998 et 2000, Avène a réalisé une étude sur 1629 patients. Le PASI était significativement amélioré avec une diminution de 61% de l'intensité et de l'étendue des lésions. La comparaison entre les biopsies réalisées en début et fin de cure permettait d'observer la disparition de la parakératose et des polynucléaires neutrophiles, associée à une amélioration de la sécheresse cutanée (xérose). (12, 73, 83, 84, 85, 86, 87, 88)

D'autre part, **les cures à la Mer Morte** sont très populaires dans le traitement du psoriasis. Située à 400 mètres au-dessous du niveau des mers, la mer Morte subit une très forte évaporation, associée à un faible apport d'eau douce, le tout conduisant à **des concentrations en sel très élevées** : 280 g/l, soit 70 fois plus que celle d'une autre mer.

La Mer Morte est très riche en calcium, magnésium, potassium et brome et pauvre en sodium, sulfate et carbonate. La concentration en sel très élevée (32%) permet de qualifier ces eaux d'hyperminérales chlorurées.

De plus, on observe un rayonnement solaire particulier ; l'augmentation de la couche atmosphérique de 400 m et l'intense évaporation avec un phénomène de brumisation entraînent une **filtration naturelle des UVB** courts responsables des brûlures et de l'érythème solaire, ainsi qu'un **passage préférentiel des UVA** de longueur d'onde supérieure à 365 nm.

Ceci permet une **exposition solaire plus longue**, sans effet néfaste par ailleurs.

L'efficacité des cures à la mer Morte a été mise en évidence dans de nombreuses études ; 90% des patients notent une amélioration des lésions, voire un blanchiment total. Ceci pourrait être dû à la composition et/ou la concentration en sels de la Mer Morte, mais d'après l'étude réalisée par Gambichler *et al.*, cette dernière n'interviendrait pas. (44, 89, 90)

Dawe *et al.* ont réalisé une autre étude qui compare la balnéophotothérapie utilisant les sels de la Mer Morte et UVB contre une monothérapie UVB. Il en découle la conclusion selon laquelle le prétraitement par sels de la Mer Morte n'apporterait pas d'efficacité supplémentaire. Pour certains auteurs, ce sujet porte à controverse, comme l'explique Gambichler dans le *British Journal of Dermatology* (91, 92)

Des thérapeutiques semblables ont ainsi été testées en Europe ; en **Islande**, les psoriasiques peuvent bénéficier de bains dans un lagon géothermique, ou **blue lagoon**, associés à une photothérapie UVB. Les lésions en sont encore davantage améliorées, en terme d'épaisseur, d'érythème et de squames.

En **Allemagne**, à **Bad Bentheim**, les patients se baignent dans une eau contenant 27% de sel, puis sont irradiés en cabine par des rayons UVB longs et des UVA.

Les mécanismes à l'origine du succès de cette méthode ont été étudiés. Il pourrait s'agir de mécanismes cellulaires (modification des cellules de Langerhans) ou biochimiques (élimination par osmose de substances épidermiques impliquées dans la pathogénie).

En France, on a également testé l'effet d'une **balnéothérapie** dans une eau **enrichie en sélénium** ; 83% des patients notaient une amélioration avec une réduction de 47% en moyenne de leurs lésions de psoriasis.

En revanche, si l'on utilise une eau minérale de composition proche de celle de la mer Morte, les résultats sont peu probants. (44, 93)

En résumé, il est important de constater qu'une exposition solaire sur une peau décapée et encore humide par des bains thermaux améliore la peau des patients psoriasiques, ce qui a mené les stations thermales à proposer une héliothérapie, en sus des soins de cure classiques. Ceci se fait sous contrôle médical, en tenant compte de la dose érythémateuse minimale de chaque sujet, et de l'intensité de rayonnement solaire mesurée par dosimétrie.

II. Les traitements généraux

II.1. La photothérapie à UVB

II.1.1. Principe

L'amélioration des lésions de psoriasis sous l'action du soleil est largement connue et utilisée depuis longtemps. La photothérapie reprend cette action mais de manière plus médicalisée.

On distingue la **photothérapie UVB à spectre large** (c'est-à-dire utilisant la totalité du spectre UVB, soit de 290 à 320 nm de longueur d'onde) de **celle à spectre étroit**, permettant l'irradiation du corps à l'aide de tubes spécifiques (Philips ou Waldmann TL01), et centré sur une longueur d'onde proche de 311 nm. On obtient de meilleurs résultats avec ces derniers, ainsi qu'une meilleure tolérance.

Les UVB freinent la multiplication cellulaire ainsi que les réactions immunitaires et inflammatoires cutanées.

Convenant particulièrement aux psoriasis étendus, la photothérapie est réalisée en cabine à raison de 2 à 5 séances par semaine, tout en sachant que 20 à 25 séances sont souvent nécessaires au blanchiment des lésions.



Figure 24 : cabine de photothérapie (94)

Les doses d'UVB sont **progressivement augmentées** de 20% toutes les 2 séances, en débutant généralement à 70% de la dose érythémateuse minimale. Des augmentations plus faibles (de 5 ou de 10%) au cours du traitement seraient tout aussi efficaces en terme de réponse et de délai, et entraîneraient moins d'effets secondaires, tels les érythèmes. (12, 44, 95)

La photothérapie UVB peut être prescrite en traitement d'attaque, ou d'entretien ; dans ce dernier cas, on observe alors des périodes de rémission plus longues. (96)

Tandis que la photothérapie UVB à large spectre est souvent réalisée en monothérapie, l'association de la photothérapie à spectre étroit avec des **topiques** (dérivés de la vitamine D le plus souvent) est fréquente, même si celle-ci ne majore que peu l'efficacité. (97)

A noter toutefois, que l'usage d'**émollients** peut être responsable de variation dans l'absorption des UVB. (98)

Auparavant, on associait photothérapie et goudrons selon la méthode de Goeckerman, méthode aujourd'hui abandonnée.

Certains patients pratiquent une photothérapie UVB à **domicile**. Cet usage doit faire l'objet de précautions. En effet, l'absence de contrôle médical expose à une moindre efficacité et à un plus grand risque d'effets secondaires (99)

II.1.2. Effets secondaires et contre-indications

Les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés sont l'**érythème** phototoxique, le **prurit**, la **sécheresse** cutanée et le photovieillessement. A priori, la photothérapie n'augmenterait pas le risque de **cancer** de la peau et reste donc un traitement sûr. (100)

Elle présente également l'avantage de ne pas nécessiter l'administration de médicaments photosensibilisants. Ainsi, on peut la pratiquer pendant la grossesse, et chez les insuffisants hépatiques et rénaux, ou en cas de cataracte.

Certaines situations présentent des contre-indications à la photothérapie :

- les **photodermatoses** acquises ou héréditaires
- les médicaments **photosensibilisants**
- les antécédents de **mélanomes** et autres cancers cutanés
- les **maladies auto-immunes**, comme le lupus.
- les déficiences organiques sévères
- une dose totale cumulée élevée de tous les types de photothérapie (UVB large spectre, TL01, PUVAthérapie) (12, 44)
- l'exposition antérieure à un co-carcinogène (arsenic, radiothérapie, chimiothérapie)

II.2. La puvathérapie

II.2.1. Principe

La puvathérapie, ou **photochimiothérapie**, repose sur l'exposition à des **rayons UVA** (dont la longueur d'onde est comprise entre 320 et 400 nm) associée à la prise de substances photosensibilisantes, les **psoralènes**.

Les plus utilisés sont le 8-méthoxypsoralène (8-MOP) et le 5-méthoxypsoralène (5-MOP), commercialisés respectivement sous le nom de Méladinine® et Psoraderm®.

Ces médicaments doivent être ingérés environ 2 heures avant la séance d'UVA. Ces derniers vont permettre la transformation des psoralènes de la forme inactive en forme active.

Ce traitement a une action **anti-inflammatoire, immunosuppressive**, et il freine la multiplication des cellules de l'épiderme.

Les doses d'UVA sont adaptées au phototype du patient, et augmentées très progressivement. Les séances se déroulent à raison de **2 à 3 par semaine** pendant deux mois, puis une seule séance par semaine pendant un ou deux mois.

Idéale pour les psoriasis étendus ou rebelles, la puvathérapie permet d'obtenir un blanchiment des lésions dans **70%** des cas en 6 à 8 semaines. De plus, dans 30% des cas, on observe une rémission des symptômes allant jusqu'à un an. (101)

Certaines plaques chroniques au niveau des coudes et des genoux, ainsi que sur la face antérieure des jambes répondent lentement au traitement et nécessitent des doses d'UVA plus importantes. A noter aussi le fait que cette thérapeutique n'a que peu d'effet dans l'atteinte unguéale du psoriasis.

Une récente étude menée par Yones *et al.* a permis de démontrer la **supériorité de la puvathérapie** sur la photothérapie à UVB dans le traitement du psoriasis. Celle-ci nécessite moins de séances pour obtenir le blanchiment et entraîne une plus longue période de rémission. (102)

La puvathérapie peut être prescrite en traitement de crise ou comme premier traitement général chez un patient n'ayant reçu que des topiques.

Les dermocorticoïdes, les dérivés de la vitamine D3 peuvent également être associés à la puvathérapie ; mais, détruits par les rayons UVA, ils doivent être appliqués à distance des irradiations.

Dans les formes sévères de psoriasis, on peut administrer des rétinoïdes par voie orale, en sus de la puvathérapie. C'est ce qu'on appelle la **réti-PUVATHérapie**. Le blanchiment apparaît plus rapidement et permet de diminuer la dose totale d'UVA administrée au patient. (12, 72)

II.2.2. Effets secondaires et contre-indications

A court terme, la puvathérapie provoque des **nausées** (induites par la Méladinine®), des **brûlures cutanées** et du **prurit** (10 à 20% des cas). Un érythème, un bronzage prolongé, des kératoses actiniques, une héliodermie ou encore des lentigines multiples sont également possibles. A long terme, le photovieillissement prématuré et le risque de cancers cutanés (mélanomes, épithéliomas basocellulaires et spinocellulaires) ne sont pas négligeables. Les organes génitaux masculins présentent également un risque de cancer. (103)

Il est recommandé de ne jamais dépasser la dose de 1000 Joules par cm² (moins de 200 séances).

Le tableau suivant résume la situation :

De 0 à 200 Joules/cm ²	Absence de risques
De 200 à 1000 Joules/cm ²	Risque modéré mais significatif chez les patients prédisposés (phototypes clairs, prise d'arsenic...)
Plus de 1000 Joules/cm ²	Risque multiplié par 5 à 30

Tableau 4 : risque de photocarcinogenèse en fonction de la dose reçue (72)

La puvathérapie présente de nombreuses contre-indications : hypersensibilité à la lumière, photodermatose, cataracte, insuffisance hépatique ou rénale, grossesse, antécédents de cancers cutanés. On retrouve par ailleurs les mêmes contre-indications que celles rencontrées dans la photothérapie UVB. De plus, il est admis qu'on ne doit pas utiliser la puvathérapie chez l'enfant de moins de 16 ans, en raison de son potentiel carcinogène. (12, 44)

II.2.3. Précautions à respecter lors de la puvathérapie

Durant les séances, il est absolument nécessaire de se **protéger les yeux** avec des coques. De même, l'exposition du visage, ou, chez les hommes, des parties génitales, est à proscrire. Une **photoprotection** ainsi que le **port de lunettes de soleil** sont recommandés depuis la prise du psoralène jusqu'à la tombée de la nuit, car il ne faut pas oublier que les UVA traversent les nuages et les vitres. Un **examen ophtalmologique** permettra de vérifier l'absence de cataracte.

Pour éviter les troubles digestifs suite à l'absorption du psoralène, il est préférable de l'avaler avec un repas.

Des **émollients** peuvent être utilisés après la séance de puvathérapie pour pallier à la sécheresse cutanée.

On a vu qu'une dose maximale d'UVA était fixée pour prévenir le risque de survenue de cancer cutané ; cette dose doit être adaptée au phototype du patient, les phototypes I et II étant les plus à risque.

De plus, un dermatologue doit régulièrement **surveiller la peau** des patients traités par puvathérapie, car un cancer cutané peut apparaître des années après la période d'exposition. (101)

II.3. La balnéopuvathérapie

Encore appelée **puvathérapie locale**, cette méthode consiste à **immerger** le patient dans un bain où un **psoralène** (le plus souvent le 8-MOP) est **dilué** à hauteur de 1 flacon de solution pour 80 litres d'eau à 37°C. Ce bain d'une durée de quinze minutes environ est aussitôt **suivi de l'irradiation** par les UVA. En effet, les psoralènes absorbés par voie cutanée ont une photosensibilité qui décroît très vite en 20 à 30 minutes, pour disparaître complètement en deux heures.

Cette thérapeutique a l'avantage de protéger le visage et les yeux, ne subissant pas de contact avec les psoralènes. De plus, on ne retrouve pas les troubles digestifs rencontrés avec la prise orale de psoralènes.

Cependant, le potentiel **carcinogène** de la puvathérapie reste **identique** avec ce procédé.

Davantage utilisée dans les pays nordiques, la balnéopuvathérapie s'avère très pratique pour les psoriasis palmo-plantaires. Certains appareils ont été mis au point, permettant de cibler les

lésions très spécifiques des paumes des mains, des plantes de pieds, ou encore du cuir chevelu.

En résumé, toutes ces photothérapies doivent être réalisées par un dermatologue exercé, connaissant les risques à court mais surtout à long terme, notamment de cancer.

Un décompte précis des joules reçus doit impérativement être fait, afin de ne pas dépasser la dose maximale autorisée.

II.4. Le laser Excimer

Le laser Excimer est aujourd'hui une alternative à la photothérapie classique, permettant de traiter des **plaques de psoriasis localisées**. Ce laser délivre des UVB d'une longueur d'onde de 308 nm, à partir d'un gaz inerte, le chlorure de xénon. Le choix de la dose de départ se fait en fonction de la dose minimale érythémateuse du patient à traiter.

Cette méthode paraît **très prometteuse**, avec l'obtention de résultats similaires à ceux obtenus en photothérapie, de manière plus rapide et avec des temps de rémission importants.

De plus, elle présente l'avantage de ne traiter que la peau lésionnelle, et de diminuer les doses cumulatives, ce qui peut s'avérer important pour le risque de carcinogenèse.

Les effets secondaires retrouvés sont à type de prurit, d'érythème, d'ampoules et d'hyperpigmentation post-inflammatoire. (12, 104, 105, 106)

II.5. Les rétinoïdes

II.5.1. Propriétés

Aujourd'hui, un seul rétinoïde *per os* a l'AMM pour le traitement du psoriasis. Il s'agit de l'**acitrétine**, commercialisée sous le nom de Soriatane®. En raison de ses effets secondaires importants, l'acitrétine est réservée aux **formes sévères, étendues, évolutives ou encore résistantes** aux thérapeutiques habituelles. C'est le traitement de choix des psoriasis érythrodermiques ou pustuleux, notamment palmo-plantaires.

Le mécanisme d'action de l'acitrétine est mal connu, mais serait proche de l'acide rétinoïque dont il dérive. Dans le cytoplasme, ce rétinoïde aromatique se lie à deux protéines, la CRBP (*cellular retinol binding protein*) et la CRABP (*cellular retinoic acid binding protein*), qui ont la fonction de transporteurs du cytoplasme au noyau.

Au niveau du noyau, l'acitrétine se fixerait sur des récepteurs nucléaires spécifiques (RAR, RXR). Ainsi activés, ces récepteurs interagissent avec des promoteurs de séquences spécifiques de l'ADN, permettant **l'expression ou non de gènes cibles** responsables d'effets biologiques. L'acitrétine peut également exercer indirectement une down-regulation en bloquant la transcription du facteur de transcription de l'AP-1 (*activator protein*), ceci inhibant la production de **VEGF** (*vascular endothelial growth factor*) dont des taux élevés sont retrouvés dans les plaques de psoriasis.

Le rôle du VEGF dans la pathogenèse du psoriasis a été largement étudié. Il existe deux polymorphismes du VEGF (-460 ; +405) dont les génotypes -460TT et +405CC sont plus fréquents respectivement dans le type I et dans les formes sévères de la maladie. Le VEGF, synthétisé par les kératinocytes et les monocytes, peut voir sa production moduler en fonction du génotype. Ainsi, les génotypes cités précédemment conduisent à une augmentation de

production de VEGF par les monocytes, tandis que pour les kératinocytes, le génotype ne semble pas avoir d'influence.

De plus, l'acide rétinoïque peut moduler cette production ; il augmente la production de VEGF par les monocytes quel que soit son génotype, alors qu'il va inhiber la production des kératinocytes, pour deux génotypes, le -460CC et le +405GG.

Par ailleurs, il a été constaté que le génotype -460TT était significativement plus fréquent chez les personnes ne répondant pas au traitement par l'acitrétine. Dans le futur, il pourra être intéressant de connaître le polymorphisme de chaque patient, afin d'effectuer le pronostic de sévérité de la maladie et de réponse au traitement.

L'acitrétine permet alors une **diminution de l'hyperprolifération** épidermique, un retour à une différenciation normale, une **élimination des squames** secondaire à une réduction de la cohérence de la couche cornée, et une **immunorégulation** des lymphocytes et des polynucléaires neutrophiles.

Le traitement est initié à la dose de 0,3 mg/kg/jour puis les doses seront progressivement augmentées jusqu'à la dose efficace de 0,5 mg/kg/jour selon la tolérance clinique. En aucun cas, on ne doit dépasser la dose de 1mg/kg/jour.

En général, un dosage journalier de 25 à 50 mg sur une durée de 6 à 8 semaines permet d'obtenir un résultat thérapeutique satisfaisant mais le plus souvent, un traitement d'entretien s'avère nécessaire (à la dose de 25 à 35 mg/jour)

Elle est très souvent utilisée en **association**, notamment avec des traitements topiques, la puvathérapie (réti-puvathérapie) ou encore avec les biothérapies, ce qui permet alors de réduire les doses administrées, et donc les effets secondaires. (12, 44, 80, 107, 108)

II.5.2. Effets indésirables et contre-indications

Parmi les effets indésirables, on recense des effets **cliniques, biologiques et tératogènes**.

Ainsi, on retrouve une **sécheresse cutanéomuqueuse** (chéilite, conjonctivite, épistaxis, xérose) qui permet de refléter l'observance du patient.

Des **troubles ostéo-articulaires**, à type d'hyperostose, d'ostéoporose et d'enthésopathies, nécessitent une surveillance radiologique et osseuse, notamment chez l'enfant en cas de traitement prolongé.

Une desquamation palmo-plantaire, une fragilité unguéale et une alopécie peuvent également survenir.

En raison du risque de myolyse, l'acitrétine est déconseillée chez le sportif.

Au niveau biologique, l'acitrétine peut entraîner des perturbations du **bilan hépatique** (augmentation des transaminases). Du fait de son hépatotoxicité, on le contre-indique en cas d'éthylisme chronique, d'antécédents d'hépatite voire d'hépatite active. L'association avec des médicaments hépatotoxiques, comme le méthotrexate, est à proscrire.

Une **hypercholestérolémie et une hypertriglycéridémie** sont possibles.

Chez le **diabétique**, les rétinoïdes peuvent aggraver ou améliorer la tolérance au glucose. La surveillance glycémique doit donc être rapprochée chez ces patients, d'autant plus si leur traitement hypoglycémiant comprend des sulfamides.

En raison du risque d'ulcérations cornéennes, le port de lentilles doit être suspendu.

Mais l'effet indésirable majeur des rétinoïdes reste l'**effet tératogène**, pouvant entraîner des anomalies du squelette. Ainsi, toute femme en âge de procréer devra débuter une contraception efficace au moins un mois avant le début du traitement par Soriatane®, cette contraception devant durer jusqu'à 2 ans après l'arrêt du rétinoïde, du fait de sa persistance dans le tissu adipeux.

La femme doit également présenter un test de grossesse négatif datant de moins de trois jours, à l'initiation du traitement, puis tous les deux mois.

En sus du test de grossesse, la surveillance comprendra également un suivi des fonctions hépatiques et rénales, des lipides, de la créatinine-phospho-kinase, sans oublier la surveillance osseuse, notamment chez les sujets à risque (alcooliques, obèses, diabétiques, hyperlipémie)

A noter l'interaction majeure avec les **cyclines**, pouvant donner lieu à une hypertension intracrânienne. (12, 44, 80)

II.6. Le méthotrexate

II.6.1. Propriétés

Le méthotrexate est un **anti-métabolite**, analogue structural de l'acide folique. Il bloque la synthèse d'ADN par inhibition compétitive de la dihydrofolate réductase. Les kératinocytes psoriasiques, plus sensibles que les normaux, subissent une **inhibition de leur prolifération**.

Le méthotrexate possède également des propriétés **anti-inflammatoires** par diminution de l'action des leucotriènes B₄, de la synthèse de l'interleukine IL-1, et de l'afflux des polynucléaires neutrophiles. De plus, il diminue l'action de certains lymphocytes, comme les cellules CD4 auxiliaires, lui conférant une action **immunosuppressive**.

Ainsi, le méthotrexate peut être utilisé à **faibles doses** dans le psoriasis, et à fortes doses, dans les chimiothérapies anticancéreuses.

En ce qui concerne le psoriasis, le méthotrexate est indiqué dans le **psoriasis de l'adulte, en grandes plaques, étendu** (plus de 50% de la surface corporelle) et **résistant** aux thérapeutiques conventionnelles (topiques, puvathérapie, rétinoïdes). On l'utilise également dans les **érythrodermies** psoriasiques, le **psoriasis pustuleux généralisé** et le **rhumatisme psoriasique** (car le méthotrexate est aussi donné pour la polyarthrite rhumatoïde).

On le rencontre sous deux formes : comprimés dosés à 2,5 mg et ampoules injectables pour une administration intramusculaire.

Généralement, le traitement est institué à **faibles doses** (2,5 à 5 mg) pour être augmenté progressivement de 2,5 à 5 mg par semaine jusqu'à la dose efficace comprise entre 7,5 et 25 mg par semaine.

La **supplémentation par acide folique** pour diminuer les effets secondaires est aujourd'hui controversée car elle réduirait l'efficacité du méthotrexate (Salim A. et al. Folic acid supplementation during treatment of psoriasis with methotrexate : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2006 Jun ; 154 (6) : 1169-74)

De plus, l'acide folique ne serait actif que sur les troubles hépatiques engendrés par le méthotrexate, et non pas sur les autres effets indésirables que nous décrirons plus loin. Enfin, des concentrations plus élevées de méthotrexate sont nécessaires pour un même résultat en cas de prise concomitante d'acide folique.

Quoi qu'il en soit, si le médecin prescrit une supplémentation par acide folique, un intervalle de 2 jours doit être respecté entre la prise du méthotrexate et de l'acide folique.

Le méthotrexate est un médicament efficace qui permet de réduire la sévérité du psoriasis jusqu'à 50% chez plus de 75% des patients.

Récemment, une étude a aussi prouvé l'efficacité du méthotrexate contre placebo, en local, incorporé à hauteur de 1% dans un gel.

Le méthotrexate peut également être utilisé en association, notamment les dérivés de la vitamine D, ou la puvathérapie. Dans ce cas, il est nécessaire de l'administrer avant la séance, car il est phototransformé en un produit photosensibilisant. (12, 18, 44, 110, 111, 112)

L'association aux rétinoïdes, voire à la ciclosporine, est réservée à des cas exceptionnels.

II.6.2. Effets indésirables et contre-indications

Le méthotrexate présente de nombreux effets secondaires, nécessitant une surveillance attentive pendant le traitement. On recense ainsi :

- **des troubles digestifs**, à type de nausées, douleurs abdominales, anorexie, très fréquents (20 à 70% des patients). Les diarrhées ou constipations sont également possibles, ainsi qu'une stomatite. Pour pallier à ces effets, il est d'usage d'avoir recours à l'acide folique ou folinique, ou encore de fractionner les prises.
- **des troubles hépatiques**, caractérisés par une augmentation des transaminases. Elle peut être modérée (2 à 3 fois la valeur normale) et transitoire. Une fibrose hépatique et une cirrhose peuvent survenir dans 20% des cas. Certains facteurs de risque sont identifiés ; il s'agit de l'alcoolisme, l'obésité, le diabète. On peut réaliser une biopsie hépatique pour surveiller l'évolution de la fibrose, mais celle-ci n'est plus guère pratiquée. On lui préfère la mesure du débit sanguin hépatique et le dosage d'un précurseur du collagène, le pro-collagène 3. (113)
- **des troubles cutanés**, avec des exanthèmes maculo-papuleux, ou rarement des vascularites.
- **des troubles pulmonaires**, assez fréquents, avec l'apparition d'une dyspnée d'effort et d'une toux, régressant à l'arrêt du traitement. La pneumopathie et la fibrose pulmonaire débutent par des symptômes modérés (toux, dyspnée, malaise, poussées fébriles). Puis la phase d'état survient brutalement, avec une insuffisance respiratoire aiguë, de la fièvre, tandis que les radiographies montrent des tableaux de pneumopathies interstitielles, d'adénopathies hilaires et d'épanchements pleuraux. Le méthotrexate doit alors être immédiatement arrêté, et des corticoïdes doivent être prescrits.
- **des troubles hématologiques**, marqués par une thrombopénie, une leucopénie, ou une pancytopenie. Elles sont réversibles à l'arrêt du traitement.
- **une immunodépression**, responsable d'une augmentation du risque infectieux (pneumopathies à *Pneumocystis carinii*), d'un retard de cicatrisation.
- **un effet tératogène**, imposant une contraception efficace à toutes les femmes en âge de procréer.
- **des pathologies lymphoprolifératives**, même si le lien n'a pas été formellement établi. Le virus d'Epstein-Barr pourrait être en cause. (114)

De tous ces effets secondaires découlent les contre-indications à un traitement par méthotrexate. Ainsi, les insuffisances respiratoire, hépatique, rénale, ou encore les leucopénies, thrombopénies, anémies sont des contre-indications, tout comme les infections aiguës ou chroniques (notamment par le VIH), l'abus d'alcool, les cancers et les grossesses.

Certains médicaments ne doivent pas être associés au méthotrexate : les anti-inflammatoires non stéroïdiens (pyrazolés et salicylés), le probénécide, ou encore le cotrimoxazole. D'autres nécessitent une surveillance accrue (ciclosporine, anti-épileptiques)

Avant l'instauration du traitement, le malade devra se plier à un certain nombre d'examens : bandelette urinaire, contrôle de la fonction rénale, hépatique (transaminases, phosphatases alcalines, bilirubine, albuminémie), et la recherche de foyers infectieux, ainsi qu'une sérologie VIH. Une radiographie pulmonaire peut être demandée.

Ensuite, la surveillance sera clinique et biologique, avec un contrôle hématologique (NFS-plaquettes) une fois par semaine pendant trois mois, puis mensuelle ensuite. La biopsie hépatique pourra être réalisée après une dose cumulée de 1,5 g chez des patients à risque. (12, 18, 44)

II.7. La ciclosporine

II.7.1. Propriétés

La ciclosporine (Néoral®, Sandimmun®) est un **immunosuppresseur**, utilisée pour lutter contre les rejets de greffe. Elle possède également une AMM pour le psoriasis dans ses formes étendues et sévères, lorsqu'il existe une contre-indication, une intolérance ou une inefficacité des traitements classiques (puvathérapie, rétinoïdes, méthotrexate).

Obtenue à partir de la fermentation du champignon *Topyocladium inflatum*, la ciclosporine inhibe les réactions à médiation cellulaire.

En effet, au niveau cellulaire, la ciclosporine pénètre dans le cytoplasme où elle se lie à une protéine du groupe des immunophilines, la ciclophiline ; le complexe ainsi formé se fixe sur une protéine, la calcineurine (régulatrice de nombreuses activités enzymatiques) et va inhiber la transcription des ARN messagers codant pour les cytokines **IL-2**, mais aussi IFN-gamma, IL-4, TNF-alpha, et autres cytokines.

La réaction inflammatoire s'en trouve amoindrie, les lymphocytes TCD4 ne sont plus activés, les lymphocytes TCD8 sont inhibés, et les kératinocytes retrouvent une prolifération normale.

La ciclosporine est commercialisée sous forme de **capsules** dosées à 10, 25, 50 et 100 mg, ou en **solution buvable** (100mg/ml). Elle doit être administrée en deux prises par jour, les capsules pouvant être avalées ou mâchées.

La dose initiale préconisée est de **2,5 mg/kg/j**, voire de 5 mg/kg/j si la gravité de l'atteinte justifie une action rapide. Cette posologie reste maximale. En cas de réponse insatisfaisante, il est possible d'augmenter les doses progressivement par paliers de 0,5 mg/kg/j. L'arrêt se fera également de manière progressive, en diminuant de 25% la posologie par semaine.

En général, la réponse au traitement survient rapidement, mais les rechutes sont fréquentes à l'arrêt du médicament. On recommande l'utilisation de la ciclosporine par **cure intermittente** d'environ douze semaines pour une **durée totale de 1 à 2 ans**, du fait d'importants effets secondaires. (12, 44, 115, 116)

Son efficacité dans le psoriasis a fait l'objet de nombreuses études ; 90% des patients sont blanchis, dont 30% le restent encore 6 mois après le traitement. (72, 117)

Certaines associations médicamenteuses sont possibles avec la ciclosporine, comme les dérivés de la vitamine D (118). Dans le psoriasis érythrodermique, l'étrétinate associé à la ciclosporine donnent de bons résultats (119)

De même, la combinaison thérapeutique ciclosporine- méthotrexate a fait ses preuves en terme d'efficacité, mais la sécurité à long terme mériterait d'être explorée. (120)

En revanche, il est préférable de ne pas associer puvathérapie et ciclosporine car le risque de cancers cutanés s'en trouve alors augmenté, du fait de l'immunosuppression induite par la ciclosporine. (115)

II.7.2. Effets indésirables et contre-indications

La **toxicité rénale** est l'un des effets secondaires les plus importants de la ciclosporine, pouvant même justifier l'arrêt du traitement. On observe ainsi une augmentation de la créatininémie, due à une diminution de la filtration glomérulaire, avec diminution du débit sanguin rénal. Avant l'instauration du traitement, le dosage de la créatinine doit être effectué, puis tous les 15 jours pendant les trois premiers mois, et enfin une fois par mois. Toute valeur pathologique au départ exclut la mise en route du traitement, et une augmentation des valeurs de 30% pendant la durée d'administration de la ciclosporine conduit à diminuer de 25% les doses. Si un mois après, la créatininémie n'est pas revenue dans les limites de la normale, une nouvelle diminution des dosages s'impose, voire l'arrêt de la thérapeutique.

Il faut savoir que ces effets toxiques rénaux, pour un traitement d'une durée inférieure à un an et pour des doses ne dépassant pas 5 mg/kg/j, sont dose-dépendants et réversibles à la baisse, ou à l'arrêt du médicament.

Dans 25% des cas, une **hypertension artérielle** peut survenir, dont le lien avec la posologie de ciclosporine et la toxicité rénale n'est pas clairement établi. Cette hypertension peut être régularisée par un inhibiteur calcique, ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion. Une hypertension non contrôlée aboutit à l'arrêt du traitement. Celle-ci est généralement réversible à l'arrêt mais peut persister.

Une surveillance régulière de la tension artérielle est nécessaire pendant toute la durée du traitement par ciclosporine, ainsi qu'un contrôle préalable avant son instauration.

L'**immunosuppression** de la ciclosporine se manifeste par le biais des lymphocytes T. Ainsi, des **infections** virales par les Herpesvirus et les papillomavirus sont fréquentes. On retrouve aussi des tumeurs cutanées, l'apparition de certains carcinomes ayant pu être favorisée par des séances de puvathérapie antérieures.

Un bilan gynécologique chez les femmes afin de dépister un éventuel cancer du col causé par un papillomavirus doit être réalisé avant l'instauration du traitement.

De plus, le risque de lymphome nécessite lui aussi une surveillance hématologique régulière, même après l'arrêt de la ciclosporine.

D'autres effets indésirables ont été rapportés, comme une hyperplasie gingivale, des troubles digestifs, des céphalées, une hypertrichose ou encore des tremblements.

Au niveau biologique, on peut retrouver une **hyperlipidémie** avec augmentation du cholestérol total et des triglycérides. (12, 44, 80)

Il existe un certain nombre de **contre-indications** à l'emploi de ciclosporine. Certaines sont **absolues** (hypertension incontrôlée, insuffisance rénale ou hépatique, infections mal contrôlées, antécédents d'affections malignes ou affections malignes évolutives, présence de kératoses préépithéliomateuses ou de carcinomes cutanés sous puvathérapie, patients traités précédemment par la liqueur de Fowler à l'arsenic). D'autres sont **relatives**, comme la grossesse, l'allaitement.

Un certain nombre de médicaments présentent des interactions avec la ciclosporine, notamment les médicaments pouvant majorer la toxicité rénale (aminosides, amphotéricine B, anti-inflammatoires...) ou encore cytotoxiques, avec un risque d'immunodépression excessive.

Les vaccins vivants atténués sont également déconseillés. (12, 44, 80)

En 2004, un consensus international a fixé les conditions d'utilisation de la ciclosporine, à savoir :

- Une utilisation par cure de douze semaines,
- Des posologies de l'ordre de 2,5 à 5 mg/kg/j, exceptionnellement de plus de 5 mg/kg/j,
- Les modalités d'administrations doivent être adaptées à chaque patient,
- Les patients recevant de la ciclosporine sont ceux ressentant un fort retentissement psychosocial de la maladie ainsi qu'un psoriasis résistant aux traitements classiques,
- La fonction rénale par dosage de la créatininémie doit être évaluée avant et pendant le traitement, de même que la tension artérielle.
- En respectant ces lignes de conduite, les effets indésirables sont minimisés.
- Le traitement au long cours par ciclosporine ne se fait que chez des patients qui le justifient, tout en respectant une limite maximale de 2 ans de thérapeutique.
- Si un traitement au long cours est mis en place, l'évaluation annuelle de la fonction rénale (évaluation de la filtration glomérulaire) est obligatoire. (121)

III. Traitement des cas particuliers

III.1. Le psoriasis du visage

Les **dermocorticoïdes** ne peuvent être utilisés que sur de très **courtes durées** sur le visage, en raison de l'apparition des effets secondaires habituels (atrophie...). Certains **dérivés de la vitamine D3**, notamment le tacalcitol et le calcitriol, peuvent être utilisés pour cette zone sensible. La **photothérapie**, en particulier à UVB, est très efficace sur les zones exposées, comme peut l'être le visage. Des essais avec des immunomodulateurs locaux (**tacrolimus**) donnent de bons résultats sans induire d'atrophie. (12, 122)

III.2. Le psoriasis des plis

Pour cette forme, l'usage des dermocorticoïdes n'est pas recommandé, voire contre-indiqué, du fait de leur pouvoir atrophiant. Par ailleurs, ils favorisent les surinfections et des intertrigos bactériens ou mycosiques peuvent se rajouter au psoriasis initial. On préférera utiliser les **dérivés de la vitamine D**, notamment le calcitriol, qui s'avère être le moins irritant, même si l'application sous forme de pommade est peu agréable pour le patient.

Le **tacrolimus** peut aussi être employé ou encore le **laser Excimer**. (12, 122, 123)

III.3. Le psoriasis palmo-plantaire

Les **corticoïdes de forte activité** sont très efficaces dans le psoriasis palmo-plantaire, notamment dans la forme pustuleuse pour stabiliser les lésions. Dans les formes sévères de la maladie, il est possible d'augmenter leur action par le biais de pansements occlusifs.

En revanche, les dérivés de la vitamine D semblent un peu moins efficaces que les dermocorticoïdes. En cas d'échec des traitements topiques, on peut avoir recours à l'acitrétine, à des doses de l'ordre de 25 à 35 mg par jour. Mais, en raison des effets

secondaires, son emploi peut s'avérer limité. On peut également jouer la carte de la balnéo-puvathérapie.

En cas d'hyperkératose, le schéma thérapeutique sera le suivant : décapage par l'acide salicylique à 15%, suivi d'application de corticoïdes de haut niveau d'activité sous pansements occlusifs. Pour maintenir les bénéfices du décapage, on emploiera les rétinoïdes par voie orale. Ce n'est qu'en cas d'échec que l'on abordera la question du méthotrexate ou de la ciclosporine.

Il est important de maintenir une bonne hydratation de la peau. (12, 18)

III.4. Le psoriasis du cuir chevelu

L'intensité de la desquamation et sa chronicité sont les principaux problèmes de cette localisation. Il peut donc être nécessaire de **décapier l'hyperkératose** au préalable, celle-ci pouvant entraver l'efficacité des autres traitements. On peut donc utiliser à cet effet des agents réducteurs (urée, acide salicylique). Une fois les squames éliminées, les **dermocorticoïdes** sous forme de lotion ou associés aux **dérivés de la vitamine D** (Daivobet®) sont très utiles en traitement d'attaque ou d'entretien. En cas de résistance, l'acitrétine peut être prescrite, ou éventuellement les autres traitements généraux. (12)

III.5. Le psoriasis unguéal

Les traitements locaux n'ont que peu d'efficacité dans cette forme de psoriasis, dont la localisation très gênante retentit sur la qualité de vie du patient. Les lésions sont de plus généralement résistantes à la puovathérapie. En ce qui concerne les rétinoïdes, ils agissent lentement et ne peuvent être utilisés qu'à faibles doses, car des posologies supérieures peuvent causer des dystrophies unguéales. Le méthotrexate a aussi une action lente, mais il retarde la repousse des ongles. La **ciclosporine** apparaît comme le traitement de choix, de par son efficacité et le fait qu'elle accélère la croissance des ongles. (12, 18)

III.6. Le psoriasis en gouttes

On a vu qu'il pouvait survenir après une infection ORL à streptocoque. Ainsi, certains dermatologues préconisent une **antibiothérapie** pour traiter cette forme de psoriasis. Elle peut également être améliorée par une **photothérapie UVB** ou une courte corticothérapie locale. (12)

III.7. Le psoriasis de l'enfant

Chez l'enfant, l'**hydratation cutanée** est primordiale. Eventuellement, on pourra avoir recours aux **dérivés de la vitamine D** ou à la **photothérapie UVB** (permettant d'éviter la prise de psoralènes), les corticoïdes n'étant pas recommandés du fait de l'importance de l'absorption percutanée. Si cette thérapeutique venait à être mise en œuvre, la durée de traitement devrait être réduite au minimum, d'autant plus pour les corticoïdes d'action forte ou très forte.

En dernière ligne, se situent les **rétinoïdes**. Très efficaces, ils ne doivent jamais être administrés à plus de 0,5 mg/kg/j. La survenue de céphalées, d'irritabilité peut être la manifestation d'un léger œdème cérébral, obligeant à diminuer, voire à arrêter le traitement. La surveillance osseuse ainsi que celle de la courbe de croissance est plus que jamais nécessaire. L'utilisation du **méthotrexate et de la ciclosporine** est réservée aux **cas exceptionnels** où l'enfant les supporte généralement mieux que l'adulte. (12, 18)

III.8. Le rhumatisme psoriasique

Le traitement de cette forme est surtout basé sur la prescription d'**anti-inflammatoires non stéroïdiens**. Cependant, il est connu que ces médicaments peuvent aggraver un psoriasis. On peut également utiliser l'**acitrétine**, mais des doses élevées sont nécessaires, parfois sans résultat. Le **méthotrexate** (également donné dans la polyarthrite rhumatoïde) reste le traitement de référence du rhumatisme psoriasique. Aujourd'hui, les **anti-TNF α** donnent des résultats très prometteurs ; les rhumatologues les utilisent largement, notamment l'infliximab avec du méthotrexate à petites doses, celui-ci neutralisant alors la production d'anticorps anti-infliximab. (12, 18)

IV. Associations possibles

IV.1. Bithérapies

Le but bien évidemment recherché en associant deux thérapies différentes est une **synergie d'activité**, ainsi qu'une **amélioration de la tolérance**. En effet, on peut utiliser les deux traitements à des doses inférieures, permettant ainsi de réduire la toxicité. En outre, une seconde thérapeutique peut diminuer, voire éliminer les effets indésirables de la première. Enfin, l'association d'un traitement d'action rapide à un traitement d'action plus lente, permet de prolonger les effets à plus long terme.

L'exemple classique dans le psoriasis sera l'association **dermocorticoïdes-dérivés de la vitamine D**. Les premiers agissent très rapidement, mais entraînent une atrophie des tissus ainsi qu'un effet rebond à l'arrêt du traitement. En revanche, les dérivés de la vitamine D ont une action plus lente et sont responsables d'une irritation cutanée.

Ainsi, l'emploi des dermocorticoïdes corrigera cet effet secondaire et accélérera l'activité anti-psoriasique, tandis que les dérivés de la vitamine D protégeront de l'atrophie et de l'effet rebond induit par ces dermocorticoïdes. De plus, l'action plus lente des dérivés de la vitamine D permet de diminuer progressivement les doses de corticoïdes. Le traitement d'entretien consistera alors à poursuivre les dérivés de la vitamine D seuls.

La réti-puvathérapie est également un exemple approprié ; le blanchiment des lésions sera plus rapide, et permet de diminuer les doses d'UVA administrées, ce qui loin d'être négligeable, eu égard du risque potentiel de cancer. (12)

IV.2. Schéma rotationnel

En instaurant un roulement dans les thérapeutiques prescrites, le praticien s'attache ainsi à diminuer la toxicité cumulative. Les effets secondaires engendrés par les anti-psoriasiques sont en général **dose-dépendants**, et **réversibles** à l'arrêt du traitement.

En alternant sur de courtes périodes ces thérapeutiques, la toxicité cumulative ne se manifeste pas. Ainsi, pour la puvathérapie, il est recommandé de ne pas dépasser la dose totale cumulée de 1000 J. La ciclosporine ne devra pas être utilisée sans interruption pour une durée supérieure à un an. Le méthotrexate a également une dose totale cumulée qu'il convient de ne pas dépasser.

IV.3. Schéma séquentiel

La stratégie séquentielle se base sur trois phases : **induction du blanchiment, transition, traitement d'entretien**. Son but est d'obtenir le blanchiment le plus vite possible, tout en minimisant la toxicité à long terme.

Si l'on reprend l'exemple de l'association des **dermocorticoïdes** avec les **dérivés de la vitamine D**, on voit qu'ils vont être utilisés chacun quotidiennement pendant la phase d'attaque (NB : on emploie un corticoïde de haut niveau d'activité). On utilise généralement le Daivobet®, association fixe de calcipotriol et de dipropionate de bétaméthasone, permettant de réaliser les deux traitements en un seul geste. La durée d'un traitement par Daivobet® est limitée à un mois. Ensuite, la transition s'opérera en continuant avec le calcipotriol seul. En revanche, si le corticoïde et de la dérivé de la vitamine D sont utilisés séparément, il convient d'espacer progressivement les applications du premier, jusqu'à l'arrêt total.

En cas de rechute, un traitement d'attaque doit être à nouveau instauré.

Cette stratégie peut également être appliquée aux traitements par voie générale. La **ciclosporine** induit le blanchiment très rapidement (environ un mois) mais sa toxicité élevée nécessite des traitements de courte durée. En revanche, l'**acitrétine** a une moindre toxicité, mais son effet anti-psoriasique est plus long à se manifester. On associe donc ces deux médicaments pendant la phase d'attaque ; la ciclosporine, à raison de 4 à 5 mg/kg/j, est donc administrée concomitamment à la prise d'acitrétine. Cette dernière sera quant à elle prescrite à doses croissantes, en partant de 10 mg/j et en augmentant de 10 mg/j tous les 10 jours, ceci dans le but de limiter les effets cutanéomuqueux. Dès que le blanchiment est obtenu, la ciclosporine sera arrêtée progressivement, tandis que l'acitrétine sera poursuivie à sa dose optimale en traitement d'entretien.

Un schéma séquentiel à **trois thérapeutiques** est également possible, associant dermocorticoïdes, photothérapie UVB et acitrétine. En phase d'attaque, on utilise les trois simultanément. La phase de transition consiste à diminuer progressivement et successivement les dermocorticoïdes et la photothérapie UVB. En entretien, on conservera uniquement l'acitrétine. (12)

En conclusion, il est important de souligner que le but du traitement est de faire disparaître les lésions, et d'éviter la rechute. Il est primordial de tenir compte des effets indésirables des thérapeutiques prescrites, mais aussi de l'impact global sur la qualité de vie du patient.

IV.4. Tableaux récapitulatifs

Les tableaux suivants récapitulent les associations possibles entre traitements locaux, généraux et locaux, et généraux.

Association	Mauvaise	Acceptable	Bonne
Goudrons-corticoïdes			X
Anthraline-corticoïdes			X
Calcipotriol-corticoïdes			X
Rétinoïdes-corticoïdes			X

Tableau 5 : associations de traitements locaux (18)

Association	Mauvaise	Acceptable	Bonne	?
Puvathérapie-corticoïdes	X (rebond à l'arrêt)			
Puvathérapie-autres topiques			X	
Rétinoïdes-corticoïdes		X		
Rétinoïdes-dérivés de la vitamine D		X (irritations majorées)		
Rétinoïdes-rétinoïdes locaux				X
Méthotrexate-corticoïdes		X		
Méthotrexate-autres topiques				X
Ciclosporine-corticoïdes		X		
Ciclosporine-dérivés de la vitamine D			X	
Ciclosporine-rétinoïdes locaux				X

Tableau 6 : associations entre traitements généraux et locaux (18)

Association	Mauvaise	Acceptable	Bonne	?
Puvathérapie-acitrétine				X
Puvathérapie-méthotrexate			X	
Puvathérapie-ciclosporine	X			
Acitrétine-méthotrexate		X		
Acitrétine-ciclosporine				X
Méthotrexate-ciclosporine		X		

Tableau 7 : associations de traitements généraux (18)

3^{ème} PARTIE :
LES BIOTHERAPIES,
EXEMPLE DE L'EMPLOI
D'ENBREL® AU CHU DE
NANTES

I. Généralités

I.1. Le TNF (tumor necrosis factor)

Le **facteur nécrosant des tumeurs**, ou TNF, trouve sa dénomination à la suite d'apparition de nécroses hémorragiques de tumeurs chez certains patients après une infection bactérienne. De plus, chez certains animaux infectés par *Trypanosoma brucei*, l'inhibition par le TNF de la lipoprotéine lipase entraînait une anorexie, une cachexie et une hyperlipémie.

Le TNF est une cytokine incriminée dans **les processus inflammatoires** de plusieurs maladies, dont la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, et le psoriasis (notamment dans sa forme arthritique).

Au niveau des plaques de psoriasis, l'infiltration par les cellules de l'inflammation, dont les lymphocytes T, aboutit à une augmentation des taux de TNF, en comparaison avec la peau saine du patient. Il existe en réalité deux TNF : le **TNF α** , appelé aussi cachectine, et le **TNF β** , ou lymphotoxine α . Leurs structures voisines, comportent environ 200 acides aminés.

Ces TNF peuvent se lier à **deux récepteurs**, l'un de **55 kDa** (p55) et l'autre de **75 kDa** (p75). Ces deux récepteurs existent sous forme membranaire et soluble, cette dernière pouvant réguler l'activité du TNF en empêchant sa fixation sur les récepteurs membranaires.

La fixation du TNF entraîne une internalisation très rapide du complexe TNF-récepteur, mais une trimérisation est nécessaire au préalable. L'activation des récepteurs du TNF aboutit au recrutement des TRAFs (Facteurs associés au récepteur du TNF). Ces derniers sont des protéines induisant la transduction du signal et l'activation des voies de signalisation intracellulaire et de transduction **NF- κ B** et **AP-1**.

Le TNF a de très nombreux rôles directs et indirects. Parmi ceux-ci, on peut citer :

- L'augmentation de l'expression des **molécules d'adhérence** ICAM-1 et VCAM-1 toutes deux impliqués dans le trafic lymphocytaire et permettant le recrutement des leucocytes sanguins dans la peau.
- La **stimulation de la migration des cellules dendritiques** de l'épiderme vers le derme puis vers les ganglions lymphatiques drainant la peau. Cet effet passe par l'augmentation d'expression de la molécule CD44 et permet aux cellules dendritiques épidermiques de quitter l'épiderme et de venir au contact des lymphocytes T du derme et des ganglions
- L'induction de la **prolifération des lymphocytes T *in situ***. En effet, des modèles de greffe de peau pré-psoriasique chez la souris mettent en évidence le rôle de ces lymphocytes résidents dans le développement des lésions de psoriasis.
- **L'activation des kératinocytes** et l'induction de la synthèse de nombreuses molécules, dont des **chimiokines** capables d'attirer dans l'épiderme les neutrophiles, macrophages et des lymphocytes T spécifiques mémoires.

Les kératinocytes de patients psoriasiques présentent une prédisposition à répondre aux signaux inflammatoires de façon anormalement exacerbée

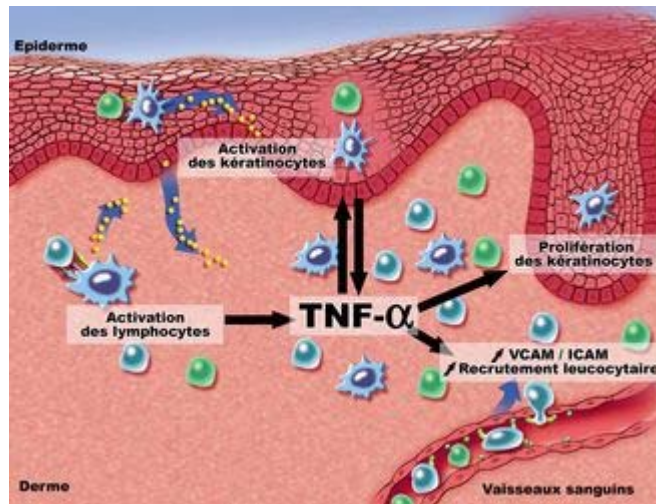


Figure 25 : rôle du TNF α dans la physiopathologie du psoriasis (125)

Les nouvelles stratégies thérapeutiques dans le traitement du psoriasis se basent notamment sur la neutralisation de ces effets pro-inflammatoires du TNF- α ; on parle alors d'**agents anti-TNF- α** , inclus dans la grande famille des **biothérapies**.

I.2. Les biothérapies utilisées dans le psoriasis

I.2.1. L'alefacept

Aux Etats-Unis, l'alefacept commercialisé sous le nom d'Amevive® bénéficie de l'AMM pour le traitement des formes modérées à sévères de psoriasis en plaques.

Il s'agit d'une protéine de fusion comportant le domaine extracellulaire du Leukocyte Function antigen 3 (**LFA-3**) lié à la fraction **Fc** de l'immunoglobuline humaine Ig1.

Le LFA-3 permet, par l'intermédiaire du récepteur **CD2**, la fixation des lymphocytes, notamment les cellules mémoires, connues sous la dénomination CD45RO+ (représentant 75% de la population lymphocytaire des plaques de psoriasis). La fixation de l'alefacept sur la molécule CD2 aboutit donc à une diminution quantitative, mais également en termes d'activation, entraînant alors par la suite une diminution de l'inflammation et de la prolifération kératinocytaire. (126)

L'alefacept est disponible sous forme intraveineuse ou intramusculaire. Les deux présentations ont fait preuve de leur **efficacité** dans différentes études. Il peut être parfois nécessaire de renouveler la cure d'alefacept (les cures durant en général 12 semaines), pour optimiser les résultats. (127, 128, 129)

L'alefacept est généralement **bien toléré**, même après plusieurs cures. Son profil de sécurité (apparition d'infections sérieuses, de tumeurs et d'anticorps anti-alefacept) évalué sur les données de treize études semble tout à fait acceptable, et ce pour des durées de traitement longues. (130)

I.2.2. L'efalizumab

L'efalizumab (Raptiva®) peut être utilisé en deuxième intention dans les formes chroniques et sévères de psoriasis en plaques.

L'efalizumab est un **anticorps monoclonal humanisé recombinant** qui se lie à la sous-unité **CD11a** du LFA-1. Ainsi, le LFA-1 (présent à la surface des lymphocytes T activés) ne peut se lier à l'ICAM-1, ce qui va empêcher les lymphocytes T d'adhérer à d'autres cellules. Ce mécanisme s'avère bénéfique dans le psoriasis, car l'ICAM-1 est surexprimé à la surface des cellules endothéliales et des kératinocytes au niveau des plaques. Les symptômes du psoriasis s'en trouvent amoindris, par l'inhibition de la cascade immunologique. (131)

L'étude **CLEAR** (CLinical experience acquired with Raptiva®) a évalué l'efficacité et la sécurité des administrations d'efalizumab en sous-cutané à raison de 1 mg/kg/semaine. Il en ressort des données totalement satisfaisantes, du point de vue de l'efficacité et de la sécurité, notamment chez des patients ayant été en échec, ou présentant une contre-indication ou une intolérance aux autres alternatives thérapeutiques systémiques. Il en va de même pour les patients présentant des formes modérées à sévères de la maladie. (132)

1.2.3. L'adalimumab

L'adalimumab ou Humira® est indiqué dans le traitement du **rhumatisme psoriasique**. C'est un **anticorps monoclonal humanisé recombinant** exprimé dans les cellules ovariennes. Il agit en **neutralisant le TNF α** et donc empêche sa fixation sur les récepteurs p55 et p75, ce qui permet d'inhiber les réactions biologiques induites ou régulées par le TNF α . (131)

Une étude réalisée en 2005 par Mease *et al.* prouve l'efficacité de l'efalizumab tant sur les manifestations cutanées qu'articulaires (c'est en effet également un biothérapie utilisable dans la polyarthrite rhumatoïde). La qualité de vie des patients traités par adalimumab s'en trouvait améliorée. (133)

Son administration en sous-cutanée est en général bien tolérée ; on recense toutefois des réactions locales au point d'injection, des infections respiratoires, des sinusites, des rashes et des céphalées dans les effets indésirables les plus fréquents. (134)

1.2.4. L'infliximab

L'infliximab, de son nom déposé Rémicade®, est indiqué en deuxième intention dans le **rhumatisme psoriasique**, ainsi que dans les formes modérées à sévères.

Cet **anticorps monoclonal chimérique** (humain/souris) se lie avec une forte affinité aux formes solubles et transmembranaires du TNF α , à l'inverse du TNF- β , ce qui permet d'inhiber son rôle pro-inflammatoire. (131)

Les résultats obtenus grâce à l'infliximab s'observent rapidement et des administrations régulières toutes les 8 semaines permettent de maintenir l'amélioration clinique (un haut pourcentage de patients atteignent le PASI 75, voire le PASI 90).

Son schéma d'administration est le suivant :

- une perfusion de 5 mg/kg à la semaine 0
- une autre perfusion à la semaine 2
- la suivante à la semaine 6
- puis une perfusion toutes les 8 semaines

L'infliximab est en général bien toléré ; mais son administration en IV nécessite une surveillance en milieu hospitalier. Toutefois, le risque d'infection ou de cancer est à prendre en compte (135, 136)

I.2.5. L'etanercept

L'etanercept étant l'objet de notre étude, nous détaillerons plus particulièrement ces caractéristiques.

I.2.5.1. Forme d'emploi

L'etanercept (Enbrel®) est commercialisé sous forme d'une poudre destinée après reconstitution avec son solvant à une administration **sous-cutanée**.



Figure 26 : présentation de l'Enbrel® (137)

I.2.5.2. Propriétés

L'etanercept est une **protéine de fusion du récepteur p75** du TNF α produite par génie génétique et exprimé dans les cellules CHO (cellules ovariennes de hamster chinois). Il s'agit donc d'un dimère d'une protéine chimère génétiquement modifiée, qui associe le domaine de liaison extracellulaire du récepteur p75 et le fragment Fc de l'immunoglobuline humaine IgG1, comportant seulement les régions charnières CH2 et CH3.

Au final, l'etanercept comprend 934 acides aminés pour un poids moléculaire d'environ 150 kDa.

L'activité de l'etanercept est déterminée en mesurant sa capacité à neutraliser l'inhibition des cellules A375 médiée par le TNF α . Le résultat obtenu est de $1,7 \cdot 10^6$ unités/mg. (138)

I.2.5.3. Modalités d'emploi

L'etanercept est à conserver au **réfrigérateur** (entre +2°C et +8°C). Il est souhaitable d'administrer la préparation **immédiatement après l'avoir reconstituée**. Toutefois, si celle-ci est conservée au réfrigérateur, un délai maximum de 6h peut être observé.

La solution doit obligatoirement avoir un aspect limpide, incolore à jaune pâle.

L'injection se fera au choix, dans **la cuisse, l'abdomen, et le deltoïde**. Il est recommandé de changer de site à chaque injection. Il ne faut pas injecter dans une zone où la peau est sensible, douloureuse ou indurée. (139)

La préparation de l'injection se fait en plusieurs étapes qu'il convient de respecter :

- 1- lavage soigneux des mains
- 2- vérification du contenu de coffret
- 3- préparation de la dose à administrer

- 4- addition du solvant
- 5- aspiration de la solution ainsi créée d'etanercept
- 6- mise en place de l'aiguille sur la seringue
- 7- injection sous-cutanée
- 8- mise au rebut du matériel (131)

I.2.5.4. Modalités de prescription

L'etanercept doit être prescrit sur une ordonnance de **médicament d'exception**. C'est un médicament de liste I nécessitant une **prescription initiale hospitalière**, celle-ci étant valable 6 mois. Cette prescription est **restreinte** ; en effet, elle est réservée aux spécialistes en dermatologie, rhumatologie, pédiatrie et médecine interne. (131)

I.2.5.5. Indications

Actuellement, l'etanercept aux dosages de 25 et 50 mg bénéficie d'une AMM pour les indications suivantes :

- 1- Traitement de **deuxième** intention de la **polyarthrite rhumatoïde** dans les formes **actives** de l'adulte, seul ou en association avec le méthotrexate, en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond (y compris le méthotrexate)
- 2- Traitement de **première** intention de la **polyarthrite rhumatoïde** dans les formes **sévères, actives, évolutives** de l'adulte, non précédemment traité par méthotrexate.
- 3- Traitement de **deuxième** intention du **psoriasis en plaques** dans les formes **modérées à sévères** de l'adulte, en cas de contre-indication, d'échec ou d'intolérance aux autres traitements systémiques, y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.

Le dosage 25 mg comprend trois indications supplémentaires :

- 1- Traitement de l'**arthrite chronique juvénile** polyarticulaire active de l'enfant âgé de 4 à 17 ans, en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate.
- 2- Traitement du **rhumatisme psoriasique** actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur.
- 3- Traitement de la **spondylarthrite ankylosante** sévère et active de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel. (80, 131)

I.2.5.6. Contre-indications

Certaines situations présentent une contre-indication absolue à l'emploi de l'etanercept :

- **hypersensibilité** à l'etanercept ou à l'un de ces excipients
- **septicémie**
- **infection** évolutive et sévère (y compris les infections chroniques ou localisées) (131, 139)

I.2.5.7. Mises en garde et précautions d'emploi

De même, certaines situations nécessitent une mise en garde ou des précautions d'emploi lors de l'utilisation d'Enbrel® :

- des **infections graves** peuvent survenir lors du traitement. Celui-ci doit être immédiatement arrêté. Le médecin doit prescrire avec précaution Enbrel® chez des patients avec des antécédents d'infections récurrentes ou chroniques, ou ayant un terrain favorisant, comme un diabète mal équilibré.

- L'administration concomitante d'etanercept et d'**anakinra** n'est pas recommandée, du fait du risque majoré d'infections et de neutropénies, sans bénéfice clinique supérieur.
- Des **réactions allergiques** peuvent se produire, notamment avec le protège-aiguille en latex. Il convient d'arrêter immédiatement l'etanercept en cas de réaction allergique grave (choc anaphylactique) et d'instaurer une thérapie anti-allergique.
- Un traitement par anti-TNF α pourrait engendrer une **immunosuppression**, avec un risque d'infections ou de tumeurs malignes majoré. Si un patient se trouve exposé au virus de la varicelle, le traitement par etanercept doit temporairement être interrompu, et une administration d'immunoglobulines spécifiques doit être envisagée.
- Une vaccination par **vaccin vivant atténué** ne doit pas être réalisée lors d'un traitement par Enbrel®. Pour les patients atteints d'arthrite chronique juvénile, il est souhaitable que les vaccinations selon le calendrier vaccinal soient à jour.
- L'etanercept est susceptible d'entraîner l'apparition d'**auto-anticorps**.
- Les patients ayant des antécédents d'**atteinte hématologique** nécessitent une surveillance particulière, en raison du risque, rare mais réel, de pancytopenie ou d'aplasie médullaire. Une numération formule sanguine doit immédiatement être réalisée devant tout symptôme évoquant une atteinte hématologique ou une infection (fièvre, douleurs pharyngées, saignement...). En cas de perturbation, l'etanercept sera arrêté.
- Des cas de **démyélinisation** ont été rapportés chez des patients traités par Enbrel®. Il est recommandé d'évaluer le rapport bénéfice/risque avec un bilan neurologique chez les patients présentant déjà une affection démyélinisante (sclérose en plaques) avant l'instauration du traitement par etanercept, ou lors de la survenue d'une telle pathologie pendant le traitement.
- Un traitement par etanercept ne nécessite pas d'ajustement posologique en cas d'**insuffisance rénale ou hépatique**.
- L'**association** au méthotrexate dans le cadre du traitement de la polyarthrite rhumatoïde ne modifie pas la tolérance. Pour le psoriasis, aucune association avec les autres traitements généraux et la photothérapie n'a pas été étudiée.
- Chez les patients souffrant d'**insuffisance cardiaque congestive**, il convient d'administrer l'etanercept prudemment car une aggravation de la pathologie cardiaque est possible.

I.2.5.8. Interactions médicamenteuses

Il n'a été observé aucune interaction avec les glucocorticoïdes, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les salicylés, les analgésiques et le méthotrexate. Seule l'administration avec la **sulfasalazine** lors d'études cliniques, est susceptible d'entraîner une leucopénie.

Comme on l'a vu plus haut, l'administration concomitante avec l'**anakinra** n'est pas recommandée.

I.2.5.9. Grossesse et allaitement

Aucune étude n'a été menée chez la femme enceinte. Chez le rat et le lapin, les données sur la toxicité de l'etanercept sur la reproduction n'ont pas montré de dommages pour le fœtus. Il n'existe pas de données précliniques sur la toxicité péri- et post-natale, ni sur les effets de l'etanercept sur la fertilité et la fonction reproductrice générale.

Ainsi, il est recommandé de **ne pas utiliser l'étanercept pendant la grossesse**.

En ce qui concerne l'allaitement, on ignore si l'étanercept passe dans le lait maternel. Etant donné que les immunoglobulines, ainsi que de nombreux médicaments, sont excrétés dans le lait maternel, il convient soit d'arrêter l'allaitement, soit de stopper les administrations d'étanercept.

I.2.5.10. Effets indésirables

La liste des effets indésirables provient des **essais cliniques** réalisés chez l'adulte (notamment dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde) et des données rapportées après sa mise sur le marché. Dans les essais concernant le psoriasis en plaques, la fréquence des effets indésirables rapportés dans le groupe des patients traités par Enbrel (933 patients) était la même (1%) que celle du groupe recevant le placebo (414 patients).

L'événement indésirable le plus fréquent était la **réaction au point d'injection**.

Les adverbess de fréquence sont définis selon le nombre de patients susceptibles de donner l'effet indésirable cité. On caractérise ainsi :

- très fréquent : > 1/10
- fréquent : > 1/100, <1/10
- peu fréquent : > 1/1000, <1/100
- rare : > 1/10000, <1/1000
- très rare : <1/10000

Infections :

Très fréquent : Infections (y compris infections des voies respiratoires supérieures, bronchites, cystites, infections cutanées)

Peu fréquent : Infections graves (y compris pneumonies, cellulite, arthrites septiques, septicémies)

Rare : Tuberculose

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique:

Peu fréquent : Thrombocytopénie

Rare : Anémie, leucopénie, neutropénie, pancytopénie

Très rare : Aplasie médullaire

Troubles du système immunitaire :

Fréquent : Réactions allergiques (voir troubles de la peau et du tissu sous-cutané), formation d'autoanticorps

Rare : Réactions allergiques/anaphylactiques graves (y compris angioedème, bronchospasme)

Troubles du système nerveux:

Rare : Convulsions

Démyélinisation du SNC pouvant évoquer une sclérose en plaques ou un tableau de démyélinisation localisée telle qu'une névrite optique ou une myélite transverse

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané:

Fréquent : Prurit,

Peu fréquent : Angioedème, urticaire, éruption cutanée

Rare : Vascularite cutanée (incluant la vascularite leucocytoclastique)

Troubles de l'appareil musculo-squelettique et du tissu conjonctif :

Rare : Lupus érythémateux cutané subaigu, lupus érythémateux discoïde, syndrome lupique

Troubles généraux et réactions au site d'administration:

Très fréquent : Réactions au site d'injection (y compris saignement, contusion, érythème, démangeaison, douleur, gonflement)

Fréquent : fièvre

Troubles cardiaques

Aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive

Certains effets indésirables graves ont également été rapportés lors des essais cliniques :

- **Troubles cardio-vasculaires** : insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, douleur thoracique, syncope, ischémie cérébrale, hypertension, hypotension, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, thrombophlébite.
- **Troubles hépato-biliaires** : cholécystite, atteinte hépatique.
- **Troubles pancréatiques** : pancréatite.
- **Troubles gastro-intestinaux** : hémorragie, colite ulcéreuse, occlusion intestinale.
- **Troubles mentaux** : confusion mentale, dépression.
- **Troubles rénaux** : glomérulo-néphropathie, lithiase rénale, insuffisance rénale.
- **Troubles métaboliques** : diabète
- **Troubles du système nerveux** : paresthésie, vertige...

Des tumeurs malignes (cancer du col de l'utérus, cutané, du poumon, du sein, de la vessie, vulvaire, leucémie aiguë, lymphome, syndrome lymphoprolifératif, syndrome myéloprolifératif, tumeur maligne) peuvent également survenir sous Enbrel®.

En effet, trente-huit nouvelles tumeurs malignes de différents types sont apparues sur un total de 2680 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par etanercept dans des essais cliniques durant 48 mois maximum, incluant 231 patients traités par etanercept associé au méthotrexate dans l'étude contrôlée versus traitement actif d'une durée de 1 an. **Les taux et incidences observés dans ces essais cliniques étaient similaires à ceux attendus dans la population étudiée.**

Aucun patient atteint de rhumatisme psoriasique n'a développé de tumeurs malignes au cours des études en double aveugle contrôlées contre placebo, incluant 131 patients traités par Enbrel® sur une durée de 6 mois.

Ving-trois tumeurs malignes ont été rapportées chez les patients atteints de psoriasis en plaques et traités par Enbrel® sur une durée maximale de 15 mois dans les études en double-aveugle et en ouvert, incluant 1261 patients traités par Enbrel. Divers cas de tumeurs malignes (incluant cancer du sein, du poumon, lymphome) ont été également rapportés après commercialisation. (80, 131, 139)

I.2.5.11. Pharmacocinétique

L'etanercept est absorbé lentement depuis le site d'injection sous-cutanée, la concentration maximale étant obtenue 48h environ après l'administration. La biodisponibilité absolue est de 76%. Avec une demi-vie longue (de l'ordre de 70 heures), l'etanercept est éliminé lentement.

Les données de pharmacocinétique sont les mêmes chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde, de spondylarthrite ankylosante, ou encore de psoriasis en plaques. Il y a bioéquivalence entre une injection unique de 50 mg et deux injections simultanées de 25 mg. Les caractéristiques des concentrations C_{min}, C_{max}, et de l'aire sous la courbe (ASC) partielle étaient équivalentes chez les malades atteints de polyarthrite rhumatoïde, qu'ils reçoivent une injection de 50 mg par semaine ou une de 25 mg deux fois par semaine. (80)

II. Etude clinique sur l'emploi d'Enbrel® au CHU de Nantes

II.1. Matériel et méthode

La base de travail repose sur une étude de dossiers cliniques réalisée dans le service de dermatologie du Pr B. Dreno du CHU de Nantes. Les patients, au nombre de neuf, suivaient tous un traitement par Enbrel® (etanercept) dans le cadre de leur psoriasis. Cette étude prospective a principalement trois objectifs :

- **évaluer la tolérance** du traitement par Enbrel®
- **évaluer l'efficacité** de l'Enbrel®
- **évaluer le maintien de cette efficacité** à travers le nombre de rechutes.

II.1.1. Les critères d'inclusion

Les patients pouvant bénéficier d'un traitement par Enbrel® pour leur psoriasis remplissaient tous la condition de l'AMM, à savoir **l'échec, la contre-indication ou l'intolérance aux autres traitements systémiques (ciclosporine, méthotrexate, puvathérapie).**

Pour prétendre à un remboursement, le patient devait avoir essayé sans succès deux des traitements cités plus haut.

Un des patients inclus dans notre étude n'avait reçu qu'un seul traitement pour son psoriasis mais il souffrait par ailleurs d'une spondylarthrite ankylosante, ce qui lui a permis de bénéficier de l'etanercept.

Les biothérapies sont particulièrement indiquées chez les personnes ayant une grande surface corporelle atteinte (plus de 30%) ou dont la maladie entraîne un retentissement psycho-social important. (140)

II.1.2. Protocole de la prescription d'Enbrel® au CHU de Nantes

II.1.2.1. Bilan pré-thérapeutique

Avant l'instauration du traitement par Enbrel®, il convient de réaliser un bilan sanguin afin d'évaluer les paramètres suivants :

- **NFS- plaquettes**
- **Ionogramme**
- **Bilan hépatique** : transaminases (TGO, TGP), phosphatases alcalines, γ GT
- **Bilan inflammatoire** : électrophorèse des protéines sanguines, vitesse de sédimentation, protéine C réactive
- **Sérologies** HIV, hépatites B et C

Tout foyer infectieux est systématiquement recherché à travers la réalisation d'une **radiographie des poumons, des sinus, ainsi que d'un panoramique dentaire.**

Une **bandelette urinaire** permet de vérifier l'absence d'infection urinaire.

Une **IDR à la tuberculine** permet d'éliminer une tuberculose latente ; en cas de positivité, il est absolument nécessaire de débiter un traitement anti-tuberculeux avant d'instaurer l'etanercept, car celui-ci peut réactiver la tuberculose. (141)

(NB : Ce fut le cas pour l'un de nos patients, qui dut subir une bithérapie à base de rifampicine et d'isoniazide pendant deux mois avant de pouvoir traiter son psoriasis par Enbrel®.)

De plus, on effectue deux biopsies cutanées (une dans le formol pour l'histologie et une dans l'azote liquide à conserver).

II.1.2.2. Schéma posologique

L'etanercept est administré pendant **douze semaines** à raison de **deux injections** sous-cutanées de **50 mg** chacune **par semaine**. Si, au terme des douze semaines, aucune amélioration n'est constatée, le traitement est arrêté. En cas de réponse favorable, la posologie est diminuée de 50%, soit **25 mg deux fois par semaine pendant douze semaines**.

II.1.2.3. Suivi

La première injection se déroule en hôpital de semaine au CHU. Auparavant, on vérifie que les critères d'inclusion soient bien respectés, et que la totalité du bilan pré-thérapeutique a été fait. De plus, on évalue le **PASI** (*Psoriasis Area and Severity Index*), et le **PGA** (*Physician Global Assessment*) du patient, que nous détaillons ci-après.

PSORIASIS AREA AND SEVERITY INDEX (PASI)

Le PASI est un outil d'évaluation validé et recommandé par l'EMEA (Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments) dans le cadre des essais thérapeutiques menés dans le psoriasis. Il s'agit d'un score clinique mais dont la complexité limite son utilisation en pratique quotidienne.

Le PASI implique la division du corps en **quatre régions**, selon leur pourcentage de surface corporelle correspondant :

- **tête et cou** : 10%
- **tronc** : 30%
- **membres supérieurs** : 20%
- **membres inférieurs et fesses** : 40%

Pour évaluer la surface corporelle atteinte, l'unité de mesure sera la paume de main du patient examiné, tout en sachant qu'une paume de main équivaut à 1% de la surface corporelle.

Pour chacune des régions étudiées, il faut :

- **coter la surface cutanée atteinte** de 0 (pas de lésions) à 6 (90 à 100% de la zone atteinte) ;
- **coter les trois lésions élémentaires** du psoriasis, à savoir l'érythème, l'infiltration et la desquamation de 0 (pas de lésion) à 4 (très sévère).

Le score total du PASI sera obtenu en réalisant la somme des quatre scores régionaux. L'amplitude des scores peut aller de 0 à 72.

Il faut savoir que dans les essais thérapeutiques, un psoriasis sera qualifié de sévère dès que la valeur seuil atteint 10-12. (140, 142)

Ci après, voici ci-après le tableau récapitulatif du calcul du PASI :

Sévérité des lésions psoriasiques

Entourer un nombre de chaque catégorie selon le code suivant :

0= rien 1= léger 2= modéré 3= sévère 4= très sévère

		Tête	Tronc	Membres supérieurs	Membres inférieurs
1	Erythème	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
2	Infiltration	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
3	Desquamation	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
4	Total de chaque colonne	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Surface atteinte par le psoriasis

5	Degré d'atteinte	0= rien 1= <10%	2= 10 à 30% 3= 30 à 50%	4= 50 à 70% 5= 70 à 90%	6= 90 à 100%
6	Insérer le n° correspondant au d° d'atteinte				
7	Multiplier la ligne 4 par la ligne 6				
8		X 0,10	X 0,30	X 0,20	X 0,40
9	Multiplier la ligne 7 par la ligne 8				

Total PASI Score (obtenu en additionnant chaque colonne de la ligne 9) :

Tableau 8 : évaluation du PASI (140, 142)

STATIC PHYSICIAN GLOBAL ASSESSMENT (sPGA)

Le PGA permet d'évaluer le psoriasis du patient en se basant sur trois critères : **l'infiltration de la plaque, la présence de squames, et l'érythème**. Il permet d'apprécier l'aspect général du psoriasis et sa gravité. On peut ainsi classer le psoriasis dans une des six catégories suivantes : blanchi, minime, léger, moyen, sévère, très sévère, chacune correspondant à un score allant de 0 à 5. L'utilisation du PGA, simple d'emploi, est recommandée par l'EMEA, dans le cadre des essais thérapeutiques menés dans le psoriasis.

Le tableau suivant permet le choix du score selon les critères employés :

0	Blanchi	<ul style="list-style-type: none"> - aucune manifestation d'érythème mais décolorations résiduelles possibles (par ex. hyperpigmentation et macules pigmentées) - aucune manifestation de desquamation - aucune manifestation d'induration
1	Minime	<ul style="list-style-type: none"> - plaques avec érythème faible - squames fines et occasionnelles sur moins de 5% des lésions - surélévation minime possible par rapport au niveau de la peau normale
2	Léger	<ul style="list-style-type: none"> - plaques de coloration rouge - squames fines et minces - surélévation légère mais certaine par rapport au niveau de la peau normale
3	Moyen	<ul style="list-style-type: none"> - plaques de coloration rouge marquée - grosses squames - surélévation moyenne de plaques aux bords arrondis ou pentus
4	Sévère	<ul style="list-style-type: none"> - plaques de coloration rouge très brillante - grosses squames épaisses - surélévation marquée de plaques aux bords durs et tranchants
5	Très sévère	<ul style="list-style-type: none"> - plaques de coloration rouge très foncé à brun foncé - grosses squames épaisses, tenaces, très sévères - surélévation marquée de plaques aux bords durs et tranchants

Tableau 9 : évaluation du PGA (140)

En outre, le patient peut remplir un questionnaire de qualité de vie, le DLQI (Dermatology Quality Life Index), afin d'évaluer le retentissement de sa maladie sur son quotidien.

DERMATOLOGY QUALITY LIFE INDEX

Il s'agit d'un auto-questionnaire en dix items à faire compléter par le patient. Il est utilisable en routine car rapide et facile à compléter.

Un score est attribué à chaque réponse, à savoir :

- énormément : 3 points
- beaucoup : 2 points
- un peu : 1 point
- pas du tout : 0 point
- non concerné(e) : 0 point

Le score total, obtenu par l'addition des scores de chaque question, permet d'évaluer l'altération de la qualité de vie :

- de **0 à 5** : **peu ou pas** d'altération de la qualité de vie
- de **6 à 10** : **altération** de la qualité de vie
- de **11 à 30** : **altération importante** de la qualité de vie

En résumé, on notera un retentissement important sur la qualité de vie du patient pour des scores supérieurs à 10.

En approche thérapeutique, on jugera une **réponse au traitement insuffisante** si le score total diminue de **moins de 5 points**. (140, 143)

1	Au cours des 7 derniers 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) gêné(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 gêné(e) pour faire des 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 portez ?	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 gêné(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"/>

Tableau 10 : Le questionnaire de qualité de vie : le DLQI (140, 143)

Après **un mois** de traitement par etanercept, le patient consulte un **dermatologue de ville**, qui évalue l'efficacité de la thérapeutique et sa tolérance par le patient
Idem après **2 mois** de traitement.

Au **troisième mois**, le patient est à nouveau hospitalisé en **hôpital de semaine** où une évaluation clinique est réalisée. On détermine le PASI, le PGA et un questionnaire de qualité de vie est rempli. De plus, on évalue la tolérance au traitement.

Ensuite, à **4 et 5 mois de traitement**, le patient est suivi à nouveau par son **dermatologue libéral**.

Au terme des **6 mois** de traitement, le patient subit une dernière **hospitalisation** où on effectue les mêmes évaluations qu'à 3 mois de traitement.

II.1.3. Fiche de suivi

Pour chaque patient, il a été établi une fiche de suivi se basant sur les données retrouvées dans les dossiers cliniques du patient. Chaque fiche comprend :

- Renseignements administratifs (nom du patient, date de naissance)
- L'aspect clinique du psoriasis à l'instauration du traitement (existence d'atteintes unguéale, articulaire associées...)
- Le score du PASI obtenu au début du traitement, aux 3^{ème} et 6^{ème} mois
- Les effets secondaires dus à l'injection d'etanercept
- L'ancienneté du psoriasis
- La présence de facteurs aggravants du psoriasis (tabac, alcool...)
- Les antécédents familiaux
- Les traitements précédents reçus
- La notification d'événements intercurrents pendant le traitement par etanercept

Toutefois, certains dossiers de patients étaient incomplets ; il a fallu alors contacter les personnes concernées afin d'obtenir les renseignements nécessaires.

Pour ce faire, un questionnaire a été établi :

QUESTIONNAIRE PATIENTS ENBREL®

1- Existe-t-il des antécédents de psoriasis dans votre famille ?

Oui Non

Si la réponse est oui, de qui s'agit-il ? Père Mère Autre :

2- Depuis combien de temps souffrez-vous de psoriasis ?

..... ans

3- Quels traitements généraux avez-vous déjà reçus pour votre psoriasis ?

- photothérapie à UVB
- puvathérapie
- balnéopuvathérapie
- Soriatane® (acitrétine)
- Novatrex® (méthotrexate)
- Néoral® (ciclosporine)
- Autres :

- 4- Quels traitements locaux avez-vous déjà reçus pour votre psoriasis ?
- goudrons
 - anthraline
 - acide salicylique
 - dermocorticoïdes (Dermoveal®, Nérisonne®, Diprosone®, Betnéval®...)
 - dérivés de la vitamine D (Daivonex®, Apsor®, Silkis®)
 - Zorac® (tazarotène)
 - Cures thermales
 - Autres :
- 5- Certains facteurs sont reconnus comme aggravant le psoriasis ; est-ce le cas pour vous ?
- Tabagisme
 - Consommation d'alcool
 - Surpoids
 - Médicaments (béta-bloquants, anti-paludéens, anti-inflammatoires...)
- 6- Durant votre traitement par Enbrel®, avez-vous souffert de certaines effets indésirables ? :
- Réaction locale au point d'injection
 - Maux de tête
 - Fatigue
 - Troubles digestifs (diarrhées, nausées, vomissements, douleurs...)
 - Survenue d'infections (urinaires, de la peau, respiratoires...)
 - Autres :

Si d'autres remarques au sujet d'Enbrel® ou de votre psoriasis vous paraissent importantes à signaler, n'hésitez pas à le notifier ci-dessous :

.....

.....

.....

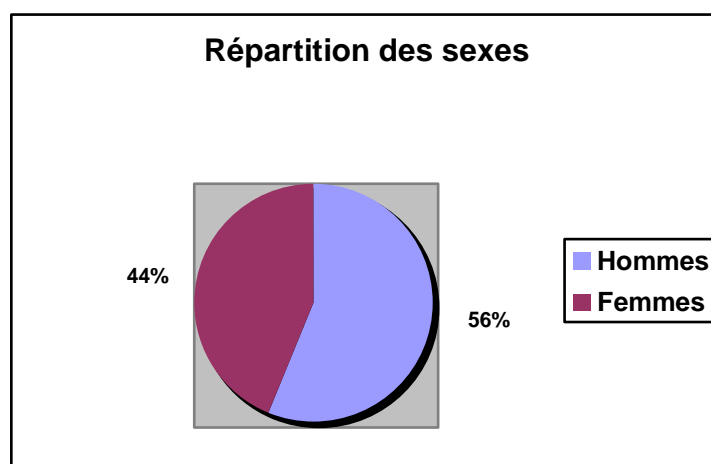
II.2. Caractéristiques de l'échantillon

Neuf patients ont été inclus dans cette étude. Sont étudiés ci-après les **renseignements démographiques** (sexe, âge d'apparition des lésions, âge à l'instauration du traitement), les **antécédents familiaux**, les **traitements antérieurs** reçus, la présence ou non de **facteurs aggravants du psoriasis** et les **atteintes associées** au psoriasis.

Il est indéniable que notre échantillon est de petite taille, mais il faut tenir compte du fait que l'utilisation d'etanercept dans le psoriasis doit être à la mesure de sa gravité, et est donc réservée aux cas sévères. Depuis la fin de l'année 2005, date des premiers traitements par etanercept dans le psoriasis au CHU de Nantes (celui-ci recueillant principalement les patients du Nord-Ouest), il est introduit environ un traitement par etanercept par mois.

II.2.1. La répartition des sexes

Cinq hommes et quatre femmes composent l'échantillon, soit respectivement 56% et 44%



Graphique 1 : répartition des sexes

Cette répartition respecte le schéma habituel, selon lequel la maladie touche les deux sexes indifféremment.

II.2.2. L'âge d'apparition du psoriasis

La moyenne d'âge d'apparition des lésions psoriasiques est de **21,5 ans**, avec pour extrêmes 12 et 46 ans. L'âge moyen est de **16,75 ans** (limites : 14- 18 ans) chez les femmes, et de **25,4 ans** (limites : 12- 46 ans) chez les hommes.

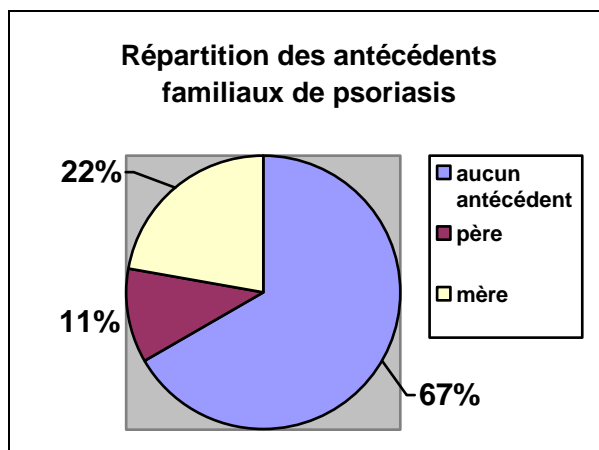
Avec un âge d'apparition des lésions dans l'ensemble peu élevé, la notion de psoriasis de **type I** prend ici toute son importance. En effet, le type I touche les sujets souvent jeunes, avec une sévérité accrue, pouvant expliquer ici la nécessité d'employer l'etanercept.

II.2.3. L'âge à l'instauration du traitement

L'âge moyen à l'instauration du traitement est de 44,1 ans (limites : 24-65 ans). Chez les femmes, l'âge moyen est de 37,25 ans, avec des écarts de 24 à 50 ans. En revanche, l'homme débute plus tard le traitement par etanercept avec un âge moyen de 49,6 ans, les limites étant 34 et 65 ans.

II.2.4. Les antécédents familiaux

Parmi les 9 patients, 3 ont précisé des antécédents de psoriasis dans leur famille (dont 2 chez la mère et 1 chez le père). Le graphique suivant permet d'observer la répartition de ces antécédents familiaux.



Graphique 2 : les antécédents familiaux

II.2.5. Les traitements antérieurs reçus

II.2.5.1. Les traitements locaux

Les patients ayant subi un protocole de soins par etanercept présentaient tous une forme sévère de psoriasis. De ce fait, ils avaient tous déjà eu recours à de nombreux traitements locaux ; une personne en avait fait usage de quatre et les huit autres de cinq.

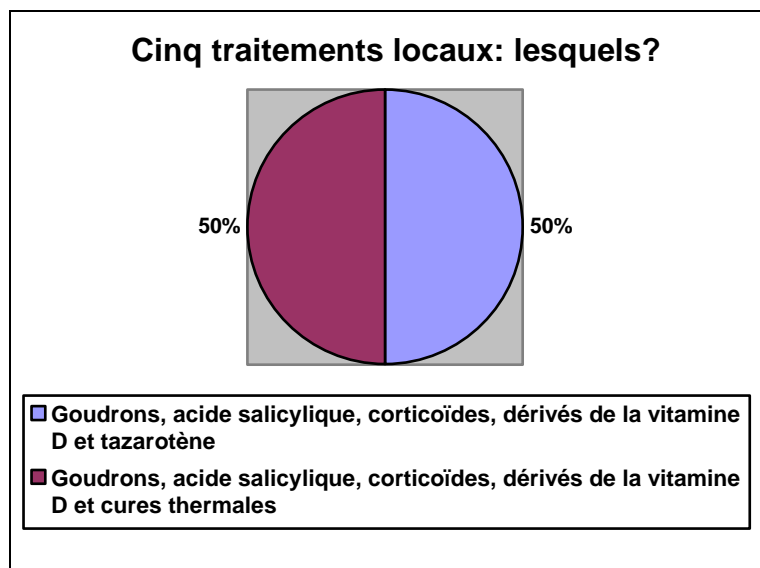
Les traitements locaux sont représentés par les goudrons, l'anthraline, l'acide salicylique, les dermocorticoïdes, les dérivés de la vitamine D, le tazarotène et les cures thermales.

	Goudrons	Anthraline	Acide salicylique	Dermocorticoïdes	Dérivés de la vitamine D	Tazarotène	Cures thermales
Effectifs	9	0	9	9	9	4	4
Pourcentage	100	0	100	100	100	44	44

Tableau 11 : répartition des patients selon les traitements locaux

On voit donc que tous les patients, sans exception, ont utilisé les goudrons, l'acide salicylique, les dermocorticoïdes, et les dérivés de la vitamine D. Ce « quadruplet médicamenteux » représente l'arsenal thérapeutique du patient ayant reçu quatre traitements locaux.

Examinons maintenant en détail la répartition des différents traitements reçus, lorsque que ceux-ci étaient au nombre de cinq. Toujours associés aux médicaments précédemment cités, le tazarotène et les cures thermales représentent chacun respectivement 50% des cas.



Graphique 3 : répartition des patients lors de l'emploi de cinq traitements locaux

II.2.5.2. Les traitements généraux

Dans tous les cas, les patients de notre étude avait reçu un ou de plusieurs traitements généraux, appartenant aux six catégories suivantes : la photothérapie à UVB, la puvathérapie, les rétinoïdes, le méthotrexate, la ciclosporine et les anti-TNF α . Une seule personne n'a bénéficié que d'un seul traitement (puvathérapie) ; il s'agit du patient chez qui l'emploi de l'etanercept était justifié dans le cadre de sa spondylarthrite ankylosante associée à son psoriasis.

Dans tous les autres cas de figure, les patients avaient tenté plusieurs traitements généraux avant de se tourner vers l'etanercept, conformément à l'indication AMM.

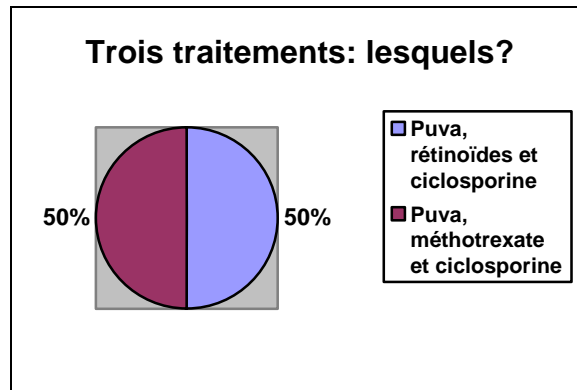
	UVB	Puvathérapie	Rétinoïdes	Méthotrexate	Ciclosporine	Anti-TNF α
Effectif	3	9	7	6	7	1
Pourcentage	33	100	77	66	77	11

Tableau 12 : répartition des patients selon le type de traitements généraux

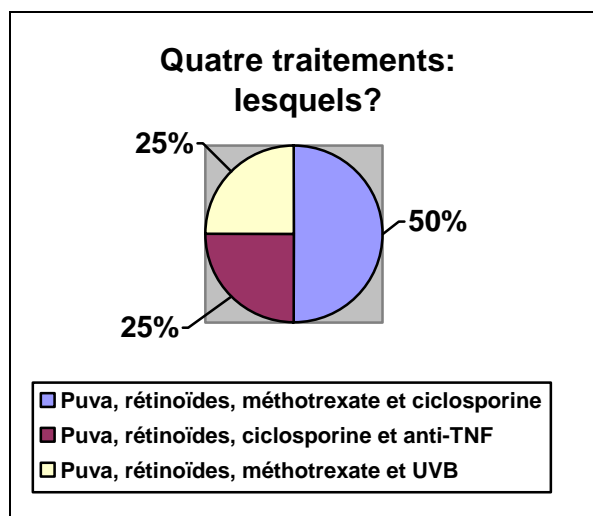
	Un traitement général	Trois traitements généraux	Quatre traitements généraux	Cinq traitements généraux
Effectif	1	2	4	2
Pourcentage	11	22	44	22

Tableau 13 : répartition des patients selon le nombre de traitements généraux

Les graphiques suivants examinent plus particulièrement la répartition des patients en fonction de la nature des traitements généraux reçus.



Graphique 4 : répartition des patients ayant utilisé 3 traitements généraux



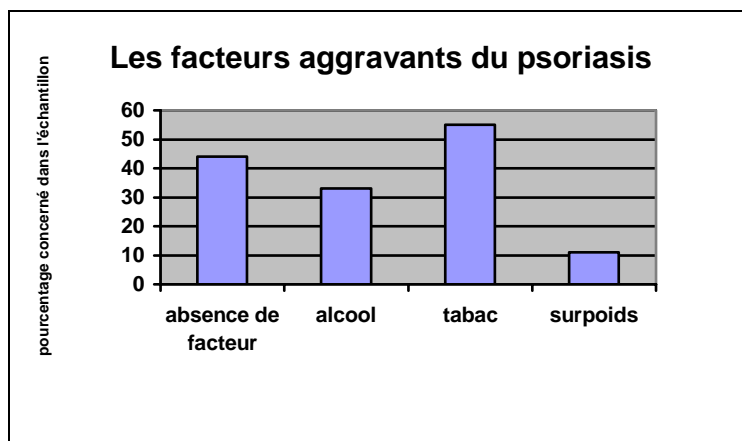
Graphique 5 : répartition des patients ayant utilisé 4 traitements généraux

Les personnes ayant reçu cinq traitements généraux avaient tous eu la même combinaison, à savoir : les UVB, la puvathérapie, les rétinoïdes, le méthotrexate et la ciclosporine.

II.2.6. Les facteurs aggravants

Comme nous l'avons souligné dans la première partie, certains facteurs environnementaux sont connus pour aggraver le psoriasis. Dans notre échantillon, on retrouve trois de ces facteurs, à savoir le **tabac**, l'**alcool** et le **surpoids**. Trois des neuf patients ont ou ont eu une consommation d'alcool importante dans leur vie ; cinq patients ont notifié leur tabagisme et une personne présentait un surpoids.

On peut observer l'importance de ces facteurs aggravants dans le graphique suivant :



Graphique 6 : les facteurs aggravants du psoriasis

Bien évidemment, certains patients présentaient un, deux, voire trois facteurs aggravants simultanément, ce qui explique un pourcentage supérieur à 100% lorsque l'on additionne les différentes catégories.

II.2.7. Caractérisation de l'atteinte psoriasique

Le psoriasis peut revêtir plusieurs aspects : en plaques, en gouttes, unguéal, palmo-plantaire, arthritique... Dans notre panel, certaines personnes présentaient une atteinte unique, d'autres avaient des atteintes associées.

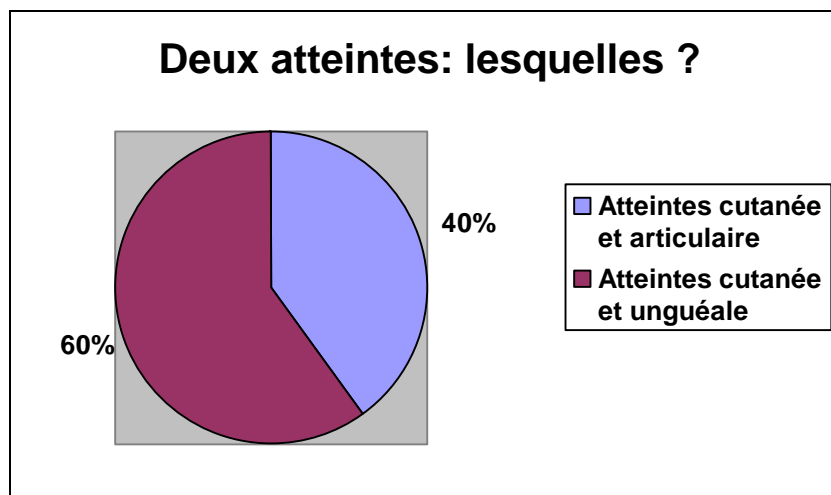
	Une seule atteinte	Deux atteintes	Trois atteintes	Quatre atteintes
Effectifs	1	5	2	1
Pourcentage	11	55	22	11

Tableau 14 : définition du nombre d'atteintes psoriasiques

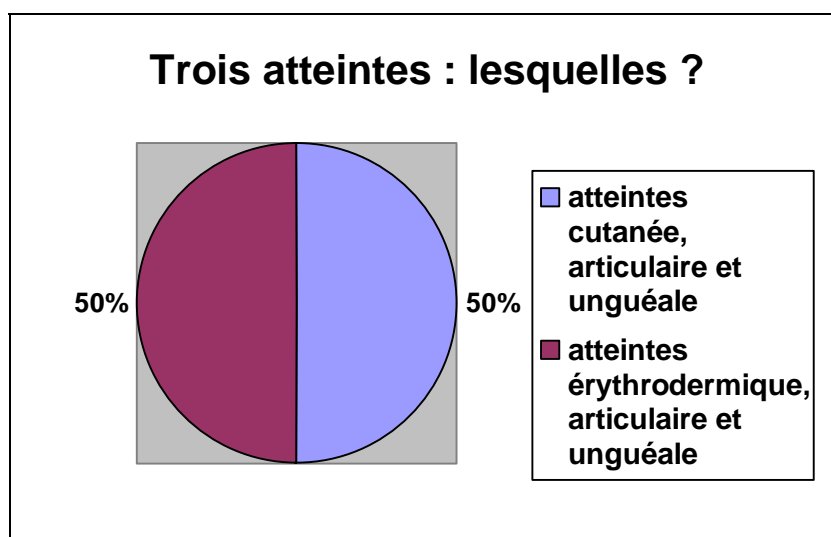
La personne présentant une seule atteinte avait un psoriasis en plaques sévère.

La personne avec quatre atteintes souffrait d'un psoriasis en gouttes, palmo-plantaire, unguéal et arthritique.

En ce qui concerne les atteintes doubles ou triples, les graphiques suivants résument la situation :



Graphique 7 : composition des atteintes doubles



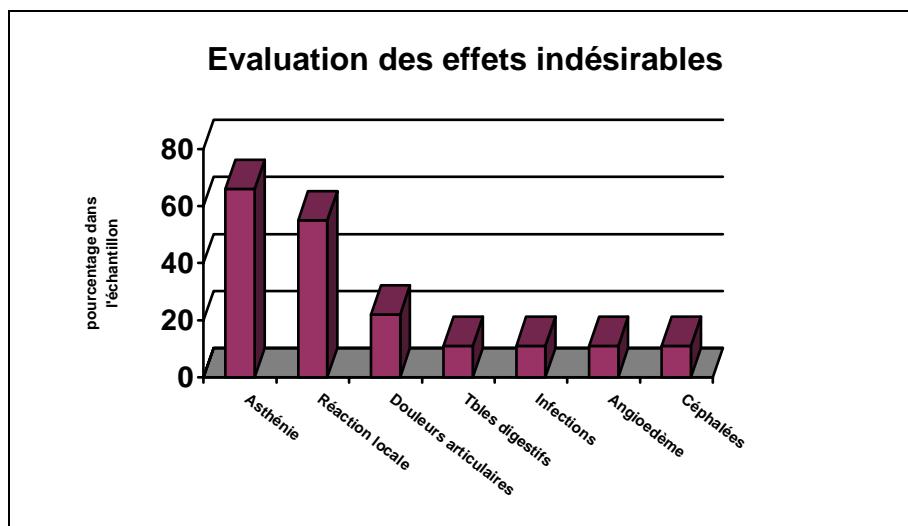
Graphique 8 : composition des atteintes triples

II.3. Evaluations

II.3.1. Evaluation de la tolérance

Le traitement par etanercept a généralement été bien supporté. Cependant, certains effets indésirables ont pu être observés. Les **réactions locales au point d'injection** et une **asthénie** suite à l'injection sont les deux effets les plus fréquemment rapportés.

Le tableau ci-après permet de recenser tous les effets indésirables rencontrés en fonction de leur importance dans notre échantillon.



Graphique 9 : répartition des patients selon le type d'effets indésirables

On voit ainsi que deux personnes ont mentionné des douleurs articulaires. Pour l'une d'entre elles, un avis rhumatologique a été demandé pour en déterminer l'étiologie. Il en ressort qu'il s'agit de douleurs articulaires à caractère inflammatoire sans cause précise. Si les douleurs persistaient chez le patient, une scintigraphie pourra être réalisée afin d'observer d'éventuelles fixations osseuses.

En ce qui concerne l'autre patient, l'injection d'etanercept lui provoquait, au début du traitement, des douleurs articulaires, celles-ci disparaissant à l'injection suivante pour réapparaître ensuite.

La personne concernée par les infections a en effet subi quatre épisodes infectieux à type de **cystites**, l'obligeant alors à espacer ses injections d'etanercept à ces moments-là.

Aucun effet indésirable grave n'a été relevé.

A noter qu'une **grossesse** a été débutée sous etanercept (une déclaration a été faite à la pharmacovigilance), celle-ci s'est déroulée sans particularités par la suite.

II.3.2. Evaluation de l'efficacité du traitement par etanercept

L'évaluation de l'efficacité de l'etanercept se mesure par le biais de critères, à savoir **le PASI 50, le PASI 75 et le PASI 90** (correspondant à une amélioration d'au moins 50%, 75% et 90% du score PASI initial à l'instauration du traitement).

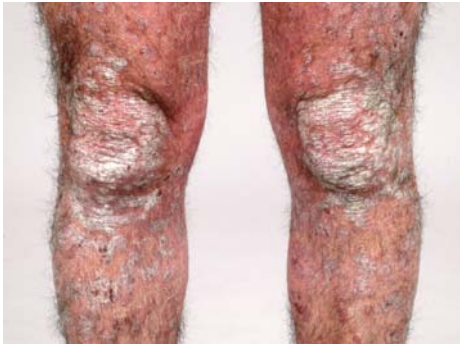
En ce qui concerne nos patients, le traitement a généralement été efficace, permettant de réduire sensiblement les lésions.

Le tableau suivant nous permet de caractériser notre échantillon en fonction des critères définis.

Réponse au traitement	à 12 semaines	à 24 semaines
PASI 50	7	5
PASI 75	3	4
PASI 90	1	1

Tableau 15 : répartition des patients selon la réponse obtenue

Ainsi, après douze semaines de traitement, on constate une amélioration d'au moins 50% du PASI initial pour sept personnes sur les neuf patients de notre échantillon. Par ailleurs, le service de photologie de l'Hôtel-Dieu à Nantes permet la prise de clichés aux différents stades du traitement, nous permettant ainsi d'observer « visuellement » l'efficacité du traitement.



Figures 27 et 28 : état des lésions à l'initiation du traitement chez un patient



Figures 29 et 30 : état des lésions après 3 mois de traitement chez le même patient

Chez une autre patiente, on a une évaluation au terme du traitement, soit après six mois :



Figures 31 et 32 : état initial des lésions



Figures 33 et 34 : état des lésions après six mois de traitement

Il est donc indéniable que l'etanercept apporte une réponse satisfaisante dans le traitement du psoriasis. Cette amélioration persiste après l'arrêt mais progressivement, les symptômes réapparaissent. Cependant, certaines personnes n'ont pas répondu au traitement par etanercept ou ont rechuté très rapidement.

II.3.3. Evaluation des échecs thérapeutiques et des rechutes de la maladie

En effet, un patient a présenté une réaggravation de ses lésions au cours du traitement après une amélioration initiale. En effet, son score PASI a augmenté durant la période de traitement, passant de 16,5 à l'initiation du traitement à 6 après trois mois, puis remontant à 12,8 au terme des six mois.

Une autre personne a rechuté très rapidement à l'arrêt de l'etanercept. Cette rechute a nécessité une consultation en urgence, du fait du caractère important et grave de la poussée de psoriasis, à la limite de l'érythrodermie.

Les trois photos suivantes témoignent de l'importance de la rechute :



Figure 35 : détail de peau érythrodermique



Figure 36 : état du genou après rechute



Figure 37 : lésions du bas-dos

Pour les patients ne répondant pas à l'etanercept, le CHU de Nantes propose alors une autre alternative thérapeutique, à savoir l'infliximab (Remicade®), un autre biothérapie. Celui-ci s'administre par perfusion intraveineuse selon le schéma décrit à la page 82. L'infliximab s'est avéré jusqu'alors efficace dans le traitement du psoriasis de ces personnes.

II.4. Comparaisons avec la littérature

II.4.1. Etude décrite dans le RCP (Résumé des Caractéristiques Produit)

Une étude réalisée avant la commercialisation de l'etanercept et décrite dans le RCP reprend les mêmes conditions que celles appliquées au CHU de Nantes. Cette étude incluait 583 patients âgés d'au moins **18 ans**, avec un psoriasis en plaques actif et cliniquement stable, représentant **plus de 10% de la surface corporelle**, avec un **PASI supérieur ou égal à 10** au moment de l'inclusion.

Dans cette étude, les patients ont reçu une **dose de 25 mg ou de 50 mg d'etanercept, ou du placebo, deux fois par semaine pendant 12 semaines**. Ensuite, chacun des trois groupes formés recevaient **25 mg d'etanercept deux fois par semaine** pendant 24 semaines supplémentaires. Les résultats ont été les suivants :

Réponse	Placebo	Enbrel®	
		25 mg 2fois/sem	50 mg 2 fois/sem
	n = 193	n= 196	
	Semaine 12		
PASI 50 (%)	9	64	77
PASI 75 (%)	3	34	49
DGSA (%)*	4	39	57

Tableau 16 : résultats de l'étude du RCP (138)

*DGSA : Dermatologist Static Global Assessment. Pas de lésions apparentes ou presque pas de lésions apparentes (défini par 0 ou 1 sur une échelle de 0 à 5)
Les résultats fournis sont obtenus avec $p \leq 0,0001$ comparé au placebo.

La majorité des patients (77%) initialement randomisés à la dose de 50 mg deux fois par semaine jusqu'à la semaine 12, puis 25 mg deux fois par semaine jusqu'à la 36^{ème} semaine ont eu une réponse au PASI 75 maintenue jusqu'au terme du traitement.

II.4.2. Etude menée par Gottlieb et al. (144)

II.4.2.1. Caractéristiques de l'étude

Il s'agit d'une étude de **phase II** (réalisée sur un petit échantillon de patients) randomisée, en double-aveugle et multicentrique. Elle permettait d'évaluer **l'efficacité et la sécurité** d'emploi de l'etanercept versus placebo. Les patients étaient âgés d'au moins **18 ans**, avaient un psoriasis en plaques actif mais stable, occupant plus de **10% de la surface corporelle**. Tous les patients avaient au moins essayé un traitement systémique du psoriasis auparavant. La puvathérapie et les autres traitements systémiques (ciclosporine, méthotrexate, rétinoïdes) n'étaient pas autorisés dans le mois précédant l'étude. De même, la photothérapie à UVB, les

dermocorticoïdes, les dérivés de la vitamine D, les rétinoïdes topiques et l'anthraline ne pouvaient pas être employés par les patients dans les quinze jours précédents.

Seuls des topiques à base de dermocorticoïdes de faible niveau d'activité ou de coaltar pouvaient être utilisés, à doses stables, sur le cuir chevelu, les aisselles et l'aîne durant le temps de l'étude.

De plus, les patients présentant un psoriasis en **goutte, érythrodermique ou pustuleux** étaient systématiquement **exclus**, ou s'ils présentaient une pathologie risquant d'interférer avec l'évaluation.

57 patients recevaient **25 mg d'etanercept deux fois par semaine** tandis que 55 autres patients recevaient un **placebo** (correspondant au véhicule de la solution d'etanercept), à raison également de deux fois par semaine et ce, pendant 24 semaines.

L'efficacité du traitement par etanercept était contrôlée principalement par le **PASI 75** à 12 et 24 semaines de thérapeutique. Les **PASI 50 et 90** étaient aussi mesurés, et une **évaluation de la sévérité de la maladie** (sur une échelle de 0 à 5) par le patient et le praticien était aussi demandée. Des photographies ont également été prises, et la qualité de vie était abordée par le biais du **DLQI**.

La sécurité d'emploi était évaluée par la notification des effets indésirables, notamment les effets indésirables graves, ainsi que par les départs prématurés de l'étude. Les effets indésirables étaient exprimés en terme de pourcentage de patients de l'étude présentant l'effet concerné, et par la fréquence de l'effet par patient/année.

II.4.2.2. Résultats

Il apparaît une différence significative en termes de résultats d'efficacité sur le PASI 75. En effet, dans le groupe « etanercept », 30% des patients ont atteint le PASI 75 au bout des douze semaines contre seulement 2% dans le groupe « placebo ». A 24 semaines, ces chiffres atteignent respectivement **56%** et 5% dans les groupes « etanercept » et « placebo ».

Le tableau suivant résume la situation :

	Semaine 12	Semaine 24
Placebo	2%	5%
25 mg 2fois/semaine	30%	56%

Tableau 17 : pourcentage des patients ayant atteint le PASI 75 dans l'étude Gottlieb *et al.*

De même, on retrouve une différence significative sur les PASI 50 et 90.

53% des patients présentaient un psoriasis de score 0 à 1, soit un psoriasis clair ou blanchi.

L'amélioration de la qualité de vie était notable.

Le traitement échoua dans 23% des cas, l'échec étant défini par une réponse inférieure au PASI 50.

En ce qui concerne les effets indésirables, on les retrouva de façon similaire entre les groupes « etanercept » et « placebo ». Les **réactions au site d'injection** apparurent plus fréquemment dans le groupe traité par etanercept (9% contre 0%) Ces réactions étaient modérées, et ne nécessitèrent pas l'arrêt du traitement.

Les autres effets indésirables mentionnés sont les suivants: infection respiratoire haute, céphalées, hématome au point d'injection, sinusite, douleur, œdème périphérique, hypertension, blessure accidentelle.

Les effets graves rencontrés (appendicite...) n'ont pas été considérés comme induits par le traitement.

II.4.3. Etude menée par Leonardi et al. (145)

II.4.3.1. Caractéristiques de l'étude

Cette étude de phase III, en double aveugle et randomisée, regroupait 652 patients et avait pour objectif d'évaluer **l'efficacité et la sécurité d'emploi** de l'etanercept. Les critères d'inclusion étaient les mêmes que dans l'étude précédente : patients âgés de plus de 18 ans, avec un psoriasis stable mais actif, occupant plus de 10% de la surface corporelle. De plus, les patients devaient présenter un score PASI d'au moins 10.

Etaient exclus les patients atteints de psoriasis érythrodermique, en goutte ou pustuleux.

Les malades devaient également avoir essayé auparavant au moins une fois une thérapeutique systémique ou la photothérapie.

En ce qui concerne les traitements, les mêmes règles d'emploi par rapport à l'étude antérieure ont été réalisées :

- pas de puvathérapie ni de traitements systémiques du psoriasis dans le mois précédant l'étude ;
- pas de photothérapie à UVB, de rétinoïdes topiques, de dérivés de la vitamine D, de dermocorticoïdes et d'anthraline dans les quinze jours précédents.

Une consommation d'antibiotiques dans la semaine précédant l'étude entraînait une exclusion du patient.

De plus, les patients ne devaient jamais avoir reçu d'etanercept et d'anti-TNF, ni d'anti-CD4 dans les six mois écoulés.

Seuls étaient autorisés les dermocorticoïdes de faible niveau d'activité destinés à être appliqués sur le cuir chevelu, les aisselles et l'aîne.

La répartition des effectifs s'est effectuée de la manière suivante :

- le groupe **placebo** était constitué de 166 personnes ;
- 160 personnes recevaient **25 mg une fois par semaine** (une injection d'etanercept et une de placebo par semaine),
- 162 autres **50 mg une fois par semaine** (soit deux fois 25 mg par semaine),
- et les 164 dernières recevaient **50 mg deux fois par semaine**.

Après douze semaines, le groupe placebo débutait le traitement à raison de 25 mg deux fois par semaine. L'étude se terminait au terme de 24 semaines.

Les critères d'efficacité étaient représentés par le **PASI 75** (les PASI 50 et 90 étaient aussi mesurés). On tenait également compte de **l'évaluation par le médecin** de la sévérité de la maladie sur une échelle de 0 à 5 (sPGA ou *Static Physician's Global Assessment*). Le **point de vue du patient** était pris en compte avec le DLQI et sa propre évaluation (Patient's Global Assessment of Psoriasis) sur une échelle également de 0 à 5.

Pour la sécurité d'emploi, tous les effets indésirables ont été recensés, ainsi que les infections, et les retraits prématurés de l'étude. Des examens de laboratoire (formule sanguine, analyse du sérum et des urines) étaient réalisés aux semaines 12 et 24. Des anticorps anti-etanercept étaient également recherchés à la fin de l'étude.

II.4.3.2. Résultats

A 12 semaines, le **PASI 75** avait été atteint par **4%** des patients du groupe placebo, **14%** dans le groupe « etanercept 25mg/semaine », **34%** dans le groupe « etanercept 50mg/semaine » et **49%** dans le groupe « etanercept 50 mg deux fois par semaine » (cf. tableau ci après). Après 24 semaines, l'amélioration clinique continuait sa progression avec un PASI 75 atteint respectivement par **25%**, **44%** et **59%** des patients des 3 catégories « etanercept » citées plus haut. L'analyse n'inclut aucun résultat concernant le placebo au terme de ces 24 semaines, car le groupe placebo avait commencé à recevoir de l'etanercept à la semaine 12.

	Semaine 12	Semaine 24
Placebo	4%	
25 mg 1 fois/semaine	14%	25%
25 mg 2 fois/semaine	34%	44%
50 mg 2 fois/semaine	49%	59%

Tableau 18 : pourcentage de patients ayant atteint le PASI 75 dans l'étude Leonardi *et al.*

Par ailleurs, l'etanercept fut généralement **bien toléré**, avec des effets indésirables et des infections apparaissant dans les mêmes proportions dans chaque groupe étudié. Ces effets étaient en général d'intensité minime à modérée.

On recense ainsi par ordre décroissant en terme de fréquence : les **réactions au site d'injection**, les céphalées, les infections respiratoires hautes, les ecchymoses au site d'injection, l'asthénie, les myalgies, les blessures accidentelles, les sinusites, les nausées, et les rashes cutanés.

II.4.4. Etude menée par Papp *et al.* (146)

II.4.4.1. Caractéristiques de l'étude

Cette étude randomisée en double-aveugle, également de phase III, avait pour objectif d'évaluer **l'efficacité, la tolérance de l'etanercept**, mais aussi **l'effet d'une réduction de dose**.

Les critères d'inclusion étaient exactement les mêmes que dans l'étude organisée par Leonardi *et al.*

583 patients furent recrutés et répartis de la manière suivante : 193 personnes constituaient le groupe **placebo**, 196 recevaient **25 mg d'etanercept deux fois par semaine**, et 194 autres **50 mg deux fois par semaine**. Après 12 semaines d'investigation, les trois groupes ainsi formés étaient tous assignés à une dose de **25 mg d'etanercept deux fois par semaine**.

Le **PASI 75** représentait le premier critère d'efficacité, celui-ci étant établi dès la douzième semaine. Les PASI 50 et 90, l'évaluation par le clinicien (sPGA ou *Static Physician's Global Assessment*) constituaient les critères secondaires d'efficacité. De plus, il a été tenu compte de l'impact du traitement sur la vie du patient à travers diverses évaluations.

Comme pour l'étude de Leonardi *et al.*, la tolérance était évaluée par recensement de tous les effets indésirables, des infections, et des réactions au point d'injection. Les valeurs anormales obtenues aux examens de laboratoire étaient également notifiées, ainsi que la présence d'anticorps anti-etanercept.

II.4.4.2. Résultats

Après 12 semaines de traitement, **49%** et **34%** des patients recevant respectivement 50 mg et 25 mg d'etanercept deux fois par semaine avaient atteint le PASI 75, contre seulement **3%** dans le groupe placebo. Des différences tout aussi significatives s'observent avec les PASI 50 et 90, et le sPGA.

A la fin de l'étude, soit après douze semaines de traitement par etanercept (à raison de 25 mg deux fois par semaine) pour chacun des groupes, le PASI 75 était atteint par **54%** des patients ayant subi une diminution des doses d'etanercept de 50 à 25 mg deux fois par semaine, **45%** de ceux ayant eu un traitement continu de 25 mg d'etanercept deux fois par semaine et **28%** pour le groupe placebo initial (cf. tableau ci-dessous)

En ce qui concerne le groupe initialement randomisé à 50 mg deux fois par semaine, l'effet de la réduction de dose a été étudié ; 91 patients avaient atteint le PASI 75 à la semaine 12, et seulement 21 soit 23% n'atteignirent pas le PASI 75 à la semaine 24.

En revanche, 97% d'entre eux obtinrent au moins le palier du PASI 50 à la semaine 24.

De plus, près d'un tiers des patients n'ayant pas atteint le PASI 75 au terme des douze semaines, l'atteignirent à la fin de l'étude, malgré la réduction des doses.

Passage à 25 mg deux fois par semaine
↓

	Semaine 12	Semaine 24
Placebo	3%	28%
25 mg deux fois par semaine	34%	45%
50 mg deux fois par semaine	49%	54%

Tableau 19 : pourcentage de patients ayant atteint le PASI 75 dans l'étude Papp *et al.*

Les effets indésirables (d'intensité généralement minime ou modérée) et les infections apparurent dans des proportions identiques dans chaque groupe. Douze patients furent victimes d'un effet indésirable grave, ce qui aboutit à deux départs de l'étude.

L'effet le plus fréquemment rapporté fut les **réactions au point d'injection** (responsable de deux arrêts), suivies des infections respiratoires hautes, céphalées, ecchymoses, blessures accidentelles et syndrome grippal. D'autres départs de l'étude eurent lieu : deux en rapport avec des infections, et neuf concernant d'autres effets indésirables. Sur ces neuf, cinq furent considérés comme imputable à l'etanercept.

Les anomalies observées en laboratoire étaient généralement minimales ou modérées ; on retrouva **des anticorps anti-etanercept** dans le sérum de six patients durant la période initiale des douze semaines. Sur quatre d'entre eux, le résultat se négativa à la semaine 24.

Pendant la deuxième période de l'étude (de la semaine 12 à 24), il fut trouvé également neuf autres sérums contenant des anticorps, dont sept se négativèrent par la suite. Aucun patient ne développa d'anticorps neutralisants. Il n'a pas été remarqué de différences significatives en termes d'efficacité et de tolérance entre les patients présentant ou non des anticorps.

II.5. Discussion

Les données des études menées par Gottlieb *et al.*, Leonardi *et al.*, ainsi que Papp *et al.* ont été rassemblées afin d'évaluer le profil d'efficacité de l'etanercept sur un plus grand échantillon (147). Il en ressort que l'etanercept est **efficace**, en regard des critères primaire (PASI 75) et secondaires (PASI 50, 90, évaluations du patient et du médecin, DLQI).

Son action est **rapide, dose-dépendante** et améliore la **qualité de vie** des patients.

Comparer notre étude aux données de la littérature s'avère difficile, et ce pour deux raisons :

- d'une part, **la petite taille de notre échantillon** ;
- et d'autre part, le **schéma thérapeutique pratiqué au CHU de Nantes** (50 mg deux fois par semaine pendant 12 semaines puis diminution des doses à 25 mg deux fois par semaine jusqu'à l'arrêt 12 semaines plus tard) ne correspond pas forcément aux conditions de réalisation des essais cliniques (sauf dans l'étude de Papp *et al.* où l'un des groupes de l'étude suivait exactement le même protocole).

Cependant, certaines conclusions peuvent en être tirées :

- **l'effet dose-dépendant** s'observe dans notre étude, avec une amélioration rapide des symptômes (7 personnes sur 9 avaient atteint le PASI 50 et 3 le PASI 75 au terme des douze premières semaines) lors de l'emploi de l'etanercept à raison de 50 mg deux fois par semaine. Pendant la seconde phase (25 mg d'etanercept deux fois par semaine), le PASI continuait à descendre, mais avec une pente plus douce, voire augmentait légèrement, ce qui explique qu'il n'y avait plus que 5 personnes sur les 9 atteignant le PASI 50 et 4 le PASI 75). En résumé, la diminution des doses à 25 mg deux fois par semaine avant l'arrêt total permet surtout de **stabiliser les lésions**, et de **maintenir** les résultats obtenus avec l'etanercept à 50 mg deux fois par semaine.

Il n'empêche que, pour la plupart des patients, notamment ceux dont le psoriasis entraînait un important retentissement sur la qualité de vie, le traitement par etanercept s'est avéré **bénéfique**, « spectaculaire » pour reprendre l'un des termes d'un patient.

- les **effets indésirables** rencontrés par les patients de notre étude font partie des effets fréquemment rencontrés dans la littérature. A noter toutefois que l'**asthénie** s'est avérée être l'effet le plus fréquent, devant les réactions au point d'injection, alors que celles-ci sont toujours placées au premier rang dans les études publiées. Par ailleurs, aucun de nos patients n'a déclaré d'**infection respiratoire haute**, contrairement aux patients évoqués dans la littérature scientifique.

A l'inverse, deux de nos patients ont mentionné des **douleurs articulaires**, effet indésirable jamais décrit auparavant.

En résumé, on peut dire qu'il existe des concordances entre notre étude et les différents essais cliniques réalisés, en terme d'efficacité, même si celle-ci aurait été plus visible avec un plus gros panel. L'etanercept présente donc un intérêt dans le traitement des psoriasis sévères, ces effets indésirables restant modérés.

CONCLUSION

La recherche a permis d'établir le rôle du TNF α dans la pathogenèse du psoriasis, permettant d'ouvrir la voie à une nouvelle génération de traitements, à savoir les biothérapies, dont l'etanercept ou Enbrel®. L'etanercept, protéine de fusion du récepteur p75, neutralise le TNF circulant et l'empêche ainsi d'agir sur ses cellules cibles, notamment les lymphocytes T et les kératinocytes.

Au CHU de Nantes, neuf patients entre septembre 2005 et juillet 2006 ont bénéficié d'un traitement par etanercept, à la posologie de deux injections sous cutanées de 50 mg deux fois par semaine pendant 12 semaines, diminuée ensuite à 25 mg deux fois par semaine jusqu'au terme des 24 semaines. Tous les sujets, avant l'instauration du traitement, étaient soumis à un bilan médical complet, pour éliminer notamment tout risque d'infection latente. Ils étaient ensuite régulièrement suivis durant toute la durée du traitement.

Les résultats ont été probants, puisque sept patients sur les neuf ont vu leur psoriasis s'améliorer, de façon parfois spectaculaire. Une personne s'est retrouvée en échec thérapeutique, et une autre a été victime d'une rechute importante de son psoriasis très rapidement après l'arrêt de l'etanercept. Pour ces deux personnes, il a alors été convenu d'entreprendre un traitement par infliximab (Remicade®).

En terme de tolérance, l'etanercept a globalement été bien supporté, avec seulement la notification d'effets indésirables mineurs et transitoires. Parmi les plus fréquents, on recense l'asthénie et les réactions au site d'injection. Aucun patient n'a interrompu son traitement suite à un effet indésirable grave.

La faible taille de notre échantillon (neuf personnes) empêche une véritable étude statistique. Cependant, par comparaison avec la littérature existante sur le sujet, nos données confirment une réelle efficacité de l'etanercept dans le traitement du psoriasis ainsi qu'une tolérance satisfaisante à court terme.

Un point reste toutefois à élucider : la sécurité d'emploi des biothérapies à long terme, avec notamment le risque de survenue de cancers. En effet, un recul s'avère nécessaire pour mesurer ce risque, or les premières études employant l'etanercept n'ont que quelques années, et avaient de plus pour cadre le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Les résultats obtenus sont pour le moment plutôt rassurants (23 cas de tumeurs malignes ont été rapportés dans les études sur le psoriasis en plaques sur une durée maximale de 15 mois, incluant 1261 patients traités par etanercept au total). (80)

Les biothérapies semblent donc être en passe de devenir le traitement de demain du psoriasis, particulièrement dans ses formes graves, en regard de leur efficacité remarquée, associée à une bonne tolérance.

Toutefois, l'idéal serait un jour de trouver un traitement ciblant encore plus précisément les molécules incriminées dans la physiopathologie du psoriasis, voire un traitement curatif.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : lésion typique.....	17
Figure 2 : localisations courantes du psoriasis.....	18
Figure 3 : comparaison entre peau saine et peau psoriasique.....	18
Figure 4 : mécanisme immunologique du psoriasis.....	19
Figure 5 : lésions au niveau du coude.....	27
Figure 6 : lésions au niveau des genoux.....	27
Figure 7 : exemple de psoriasis en gouttes.....	28
Figure 8 : exemple de psoriasis nummulaire.....	28
Figure 9 : exemple de psoriasis plantaire non pustuleux.....	29
Figure 10 : exemple de psoriasis pustuleux.....	29
Figure 11 : exemple de psoriasis inversé au niveau axillaire.....	30
Figure 12 : dépression en « dé à coudre ».....	31
Figure 13 : psoriasis unguéal.....	32
Figure 14 : psoriasis du scalp.....	33
Figure 15 : psoriasis du visage.....	34
Figure 16 : langue géographique.....	35
Figure 17 : psoriasis du gland.....	36
Figure 18 : psoriasis érythrodermique.....	37
Figure 19 : psoriasis pustuleux palmo-plantaire.....	40
Figure 20 : acropustulose.....	41
Figure 21 : psoriasis arthritique.....	43
Figure 22 : « napkin psoriasis ».....	45
Figure 23 : formule chimique du cortisol.....	55
Figure 24 : cabine de photothérapie.....	63
Figure 25 : rôle du TNF α dans la physiopathologie du psoriasis.....	80
Figure 26 : présentation de l'Enbrel.....	82
Figures 27 et 28 : état des lésions à l'initiation du traitement chez un patient.....	101
Figures 29 et 30 : état des lésions après trois mois de traitement chez un même patient.....	101
Figures 31 et 32 : état initial des lésions.....	101
Figures 33 et 34 : état des lésions après six mois de traitement.....	102
Figure 35 : détail de peau érythrodermique.....	102
Figure 36 : état du genou après rechute.....	102
Figure 37 : lésions du bas-dos.....	102

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : médicaments responsables de psoriasis.....	24
Tableau 2 : exemples de dermocorticoïdes selon leur niveau d'activité.....	55
Tableau 3 : exemples de dermocorticoïdes associés.....	56
Tableau 4 : risque de photocarcinogénèse en fonction de la dose reçue.....	65
Tableau 5 : association de traitements locaux.....	76
Tableau 6 : associations entre traitements généraux et locaux.....	76
Tableau 7 : associations de traitements généraux.....	77
Tableau 8 : évaluation du PASI.....	89
Tableau 9 : évaluation du PGA.....	90
Tableau 10 : le questionnaire de qualité de vie : le DLQI.....	91
Tableau 11 : répartition des patients selon les traitements locaux.....	95
Tableau 12 : répartition des patients selon le type de traitements généraux.....	96
Tableau 13 : répartition des patients selon le nombre de traitements généraux.....	96
Tableau 14 : définition du nombre d'atteintes psoriasiques.....	98
Tableau 15 : répartition des patients selon la réponse obtenue.....	100
Tableau 16 : résultats de l'étude du RCP.....	103
Tableau 17 : pourcentage des patients ayant atteint le PASI 75 dans l'étude Gottlieb <i>et al.</i>	104
Tableau 18 : pourcentage des patients ayant atteint le PASI 75 dans l'étude Leonardi <i>et al.</i>	106
Tableau 19 : pourcentage des patients ayant atteint le PASI 75 dans l'étude Papp <i>et al.</i>	107

LISTE DES GRAPHIQUES

Graphique 1 : répartition des sexes.....	94
Graphique 2 : les antécédents familiaux.....	95
Graphique 3 : répartition des patients lors de l'emploi de cinq traitements locaux...	96
Graphique 4 : répartition des patients ayant utilisé trois traitements généraux.....	97
Graphique 5 : répartition des patients ayant utilisé quatre traitements généraux.....	97
Graphique 6 : les facteurs aggravants du psoriasis.....	98
Graphique 7 : composition des atteintes doubles.....	99
Graphique 8 : composition des atteintes triples.....	99
Graphique 9 : répartition des patients selon le type d'effets indésirables.....	100

BIBLIOGRAPHIE

1- Site internet : 01/06/2006

www.assim.refer.org/psoria.htm

2- G.Guillet, H. Cartier

Dermatologie générale, Dermato-allergologie, Angéiologie, Vénéorologie
Paris : Heures de France, 1999, 382 p.

3- Site internet : 01/06/2006

www.psoriasisartrit.se

4- Site internet : 01/06/2006

www.bangkokhealth.com

5- Site internet : 01/06.2006

www.fda.gov

6- Site internet : 03/06/2006

www.gene.com

7- Lomholt G .

Prevalence of skin disease in a population: A census study from the Faroe islands.
Dan Med Bull, 1964 ; 11 : 1-7

8- Green AC.

Australian Aborigines and psoriasis.
Australas J Dermatol, 1984 ; 25 : 18-24

9- Convit J .

Investigation of the incidence of psoriasis amongst Latin-American Indians.
Proceedings of 13th Congress on Dermatolog, Amsterdam: Excerpta Medica, 1962 : 196.

10- Henseler T, Christophers E.

Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris.
J Am Acad Dermatol 1985 ; 13 : 450-6.

11- Langley RG, Krueger GG, Griffith CE.

Psoriasis : epidemiology, clinical features, and quality of life
Ann Rheum Dis, 2005 Mar ; 64 Suppl 2 : ii18-23 ; discussion ii24-5

12- D.Bessis, P.Brun, JJ Guihou, M. Le Maitre, J-P. Ortonne, M. Samuelson

Le psoriasis en médecine générale
Liège : éditons Arnette, 2004, 137p.

13- Michael Hugh Allen *et al*

The Major Psoriasis Susceptibility Locus PSORS1 Is not a Risk Factor for Late-Onset Psoriasis
Journal of Investigative Dermatology (2005) 124.103-106; doi:10.1111/j.0022-202X.2004.23511.x

14- Sandro Orrù, Erika Giuressi, Carlo Carcassi, Mirella Casula and Licinio Contu
Mapping of the Major Susceptibility Locus (PSORS1) in a 70-KB Interval around the
Corneodesmosin Gene (CDSN)

Am J Hum Genet Janvier 2005 ; 76(1) : 164-171

15- Atasoy M, Pirim I, Bayrak OF, Ozdemir S, Ikbal M, Erdem T, Aktas A
Association of HLA class I and class II alleles with psoriasis vulgaris in Turkish population.
Influence of type I and II psoriasis.

Saudi Med J. 2006 Mar ; 27(3) : 373-6

16- Queiro-Silva R, Torre-Alonso JC, Tinture-Eguren T, Lopez-Lagunas I.
The effect of HLA-DR antigens on the susceptibility to, and clinical expression of psoriatic
arthritis

Scand J rheumatol 2004 ; 33 (5) : 318-22

17- Site internet : 12/06/2006

www.monpso.net/plus/plus_causes.html

18- Louis Dubertret, S. Aractingi, H. Bachelez, C. Bodemer, O. Chosidow, B. Cribier, P. Joly

Thérapeutique dermatologique

Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2001, 1288 p.

19- Simeone P., Teson M., Latini A., Carducci M, Venuti A.

Human papillomavirus type 5 in primary keratinocytes from psoriatic skin

Exp Dermatol. 2005 Nov ; 14(11) : 824-9

20- Prignano G., Ferraro C., Mussi A., Stivali F., Trento E., Bordignon V.

Prevalence of human papillomavirus type 5 DNA in lesional and non-lesional skin scales of
Italian plaque-type psoriatic patients : association with disease severity

Clin Microbiol Infect. 2005 Jan ; 11(1) : 47-51

21- Diluvio L., Vollmer S., Besgen P., Ellwart JW., Chimenti S., Prinz JC.

Identical TCR beta-chain rearrangements in streptococcal angina and skin lesions of patients
with psoriasis vulgaris.

J Immunol. 2006 Jun 1 ; 176(11) : 7104-11

22- Lugger TA., Brzoska T., Scholzen TE., Kalden DH., Sunderkotter C., Armstrong C., Ansel J.

The role of alpha-MSH as a modulator of cutaneous inflammation

Ann N Y Acad Sci. 2000 ; 917 : 232-8

23- Fortes C., Mastroeni S., Leffondre K., Sampogna F., Melchi F., Mazzotti E., Pasquini P., Abeni D.

Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis

Arch Dermatol. 2005 Dec ; 141 (12) :1580-4

24- Behnam SM., Behnam SE., Koo JY.

Alcohol as a risk factor for plaque-type psoriasis

Cutis. 2005 Sep ; 76(3) :181-5

25- Hamminga EA., Van der Lely AJ., Neumann HA., Thio HB.

Chronic inflammation in psoriasis and obesity: Implications for therapy
Med Hypotheses. 2006 ; 67(4) :768-73

**26- Gudjonsson JE., Thorarinsson AM., Sigurgeirsson B., Kristinsson KG,
Valdimarsson H.**

Streptococcal throat infections and exacerbation of chronic plaque psoriasis: a prospective study.

Br J Dermatol. 2003 Sept ;149(3) : 530-4

27- Rasmussen JE.

The relationship between infection with group A beta hemolytic streptococci and the development of psoriasis.

Pediatr Infect Dis J. 2000 Feb ; 19(2) : 151-4

28- Maccarelli FJ., Shenenberger DW.

Koebner's phenomenon. Skin trauma may trigger psoritic flares.

Postgrad Med. 2005 Dec ; 118(6) : 45-6

29- Ros AM

Photosensitive psoriasis

Semin Dermatol. 1992 Dec ; 11(4) : 267-8

30- Didier Rodde

Les facteurs déclenchants

Le Quotidien du Pharmacien, 06/02/2002

31- Murase JE. Chan KK., Garite TJ., Cooper DM., Weinstein GD.

Hormonal effect on psoriasis in pregnancy and post partum

Arch Dermatol. 2005 May ; 141(5) : 601-6

32- Jerome Z. Litt, MD

Drug Eruption Reference Manual 2000

Londres: Butler and Tanner Ltd, 2000, 662 p.

33- Seville RH.

Psoriasis and stress

Br J Dermatol. 1977 Sep ; 97(3) : 297-302

34- Site internet : 22/06/2006

www.monpso.net/plus/plus_qualitedevie.html

35- Bhosle MJ., Kulkarni A., Feldman SR., Balkrishnan R.

Quality of life in patients with psoriasis

Health Qual Life Outcomes. 2006 Jun 6 ; 4 : 35

36- Site internet : 03/07/2006

www.psoriasis.org

37- Site internet : 03/07/2006

www.sich.co.uk

38- Site internet : 04/07/2006

www.psoriasisguide.ca

39- Site internet : 06/07/2006

www.monpso.net/whatis/whatis_what.html

40- Site internet : 06/07/2006

www.monpso.net/pv2/psoriasis_gouttes.html

41- JH. Saurat, E. Grosshans, P. Laugier, JM. Lachapelle

Dermatologie et maladies sexuellement transmissibles

Paris : Masson, 1999, 1020 p.

42- Site internet : 07/07/2006

www.nlm.nih.gov

43- Site internet : 11/07/2006

www.monpso.net/pv2/psoriasis_nummulaire.html

44- Jean-François Nicolas, Jean Thivolet

Psoriasis, de la clinique à la thérapeutique

Paris : éditions John Libbey, 1997, 239 p.

45- Site internet : 15/07/2006

www.monpso.net/pv2/psoriasis_pieds_mains.html

46- Site internet : 15/07/2006

www.monpso.net/pv/pv_palme.html

47- Site internet : 15/07/2006

www.psoriasis.org/au/types.html

48- Site internet : 18/07/2006

www.skincell.org

49- Site internet : 18/07/2006

www.psoriasis.org/about/psoriasis/inverse.php

50- Site internet : 20/07/2006

www.prof-nail.nl

51- Site internet : 20/07/2006

www.psoriasis.org/about/psoriasis/sites/nails.php

52- Site internet : 21/07/2006

www.monpso.net/pv/pv_ongle.html

53- Site internet : 21/07/2006

www.medic8.com

54- Nathalie Hervé

Conseils associés aux pathologies dermatologiques

Le Moniteur des Pharmacies, 10/09/2005, cahier II n°63 du n°2594

55- Parier J., Dubertret L.

Psoriasis du cuir chevelu

Ann Dermatol Venereol 2002 ; 129 : 1405-7

56- Site internet : 22/07/2006

www.psoriasis-healing.com

57- Site internet : 22/07/2006

www.images.cri-net.com

58- Site internet

bib18.ulb.ac.be/s06coll5/image/icon3151811136

59- Site internet : 23/07/2006

www.derm.ubc.ca

60- Touraine R., Revuz J.

Dermatologie clinique et vénéréologie

Paris : éditions Masson (4^{ème}), 1997, 398 p.

61- Cox NH., Gordon PM., Dodd H

Generalized pustular and erythrodermic psoriasis associated with bupropion treatment

Br J Dermatol. 2002 Jun ; 146(6) : 1061-3

62- Saraswat A., Saraswat M.

Pustular exacerbation of psoriasis due to fexofenadine

Clin Exp Dermatol. 2006 May ; 31(3) : 477-8

63- Site internet : 23/07/2006

www.psoriasis.org/about/psoriasis/sites/hands

64- Site internet : 23/07/2006

<http://medicle.teuto.net/images/attribut/hallopeau2.jpg>

65- Site internet : 24/07/2006

www.gentili.net

66- Beylot C.

Specific aspects of psoriasis in children

Rev Prat. 1991 Oct 15 ; 41(22) : 2169-73

67- Site internet : 24/07/2006

www.mf.uni-lj.si/.../acta-apa-01-2/3-2-01.html

68- Raychaudhuri SP., Navare T., Gross J., Raychaudhuri SK.

Clinical course of psoriasis during pregnancy
Int J Dermatol. 2003 Jul ; 42(7) : 518-20

69- Vun YY., Jones B., Al-Mudhaffer M., Egan C.

Generalized pustular psoriasis of pregnancy treated with narrowband UVB and topical steroids
J Am Acad Dermatol. 2006 Feb ; 54(2 Suppl) : S28-30.

70- Farber EM., Nall L.

Psoriasis associated with human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrom
Cutis. 1993 Jul ; 52(1) : 29-35

71- Site internet : 30/07/2006

www.monpso.net/plus/plus_differe...

72- Site internet : 30/07/2006

www.aplcp.org/trait.htm

73- Site internet : 30/07/2006

www.monpso.net/plus/plus_tra...

74- Site internet : 04/08/2006

<http://www.merckmf.com/portail/front/Controller?controller=InterligoController&action=loadPage&codeRubrique=40>

75- J.S.

Goudrons : bannis des shampooings
Le Moniteur des Pharmacies, 20/06/1998, n°2265

76- Louis Dubertret

L'essentiel de l'actualité - trois questions
Le Moniteur des Pharmacies, 27/06/1998, n°2266

77- Site internet : 05/08/2006

www.icgeb.org/~p450srv/ligand/cortisol.html.

78- Del Rosso Do JQ.

Combination topical therapy for the treatment of psoriasis
J Drugs Dermatol. 2006 Mar ; 5(3) : 232-4

79- Rogers C.

Calcipotriol (Dovobet) ointment in combination with UVB therapy for psoriasis treatment
Dermatol Nurs. 2006 Jun ; 18(3): 258-61

80- Dictionnaire Vidal 2006

82^{ème} édition, 2429 p.

81- Bowman PH., Maloney JE., Koo JY.

Combination of calcipotriene (Dovonex) and tazarotene (Tazorac) gel versus clobetasol ointment in the treatment of plaque psoriasis : a pilot study
J Am Acad Dermatol. 2002 Jun ; 46(6) : 907-13

82- Dando TM., Wellington K

Topical tazarotene : a review of its use in the treatment of plaque psoriasis
Am J Clin Dermatol. 2005 ; 6(4) : 255-72

83- Site internet : 05/08/2006

www.monpso.net/plus/plus_curefrancelrpav.html

84- Site internet : 05/08/2006

www.monpso.net/plus/plus_curefrancefumsg.html

85- Site internet : 05/08/2006

www.monpso.net/plus/plus_curefrancenrm.html

86- Site internet : 05/08/2006

www.larocheuposay.info

87- Site internet : 05/08/2006

www.avene-centre-thermal.fr

88- Guerrero D.

Psoriasis et thermalisme
Nouv Dermatol 2003 ; 22 (Suppl 3) : 32-3

89- Cohen AD, Van Dijk D., Naggan L., Vardy DA.

Effectiveness of climatotherapy at the Dead Sea for psoriasis vulgaris : A community-oriented study introducing the Beer-Sheve Psoriasis Severity Score
J Dermatolog Treat. 2005 ; 16 (5-6) : 308-13

90- Gambichler T., Rapp S., Senger E., Altmeyer P., Hoffmann K.

Balneophototherapy of psoriasis : highly concentrated salt water versus tap water-a randomized, one-blind, right/left comparative study
Photodermatol Photoimmunol Photomed 2001 ; 17: 22-5.

91- Dawe RS., Yule S. Cameron H. Moseley H. Ibbotson SH., Ferguson J.

A randomized controlled comparison of the efficacy of Dead Sea salt balneophototherapy vs. Narrowband ultraviolet B monotherapy for chronic plaque psoriasis.
Br J Dermatol. 2005 Sep ; 153 (3) : 613-9

92- Gambichler T., Tomi NS., Kreuter A.

Controlled clinical trials on balneophototherapy in psoriasis
Br J Dermatol. 2006 Apr ; 154 (4) : 802-3

93- Pinton J., Friden H., Wold-kettaneh N., Wold S., Dreno B., Richard A., Bieber T.
Clinical and biological effects of balneotherapy with selenium-rich spa water in patients with psoriasis vulgaris
Br J Dermatol. 1995 ; 133 : 343-7

94- Site internet : 07/08/2006
www.clicmedicina.it

95- Boztepe G., Akinci H., Sahin S., Karaduman A., Evans SE., Erkin G., Atakan N. Akan T. Kolemen F.
In search of an optimum dose escalation for narrowband UVB phototherapy : is it time to quit 20% increments ?
J Am Acad Dermatol. 2006 Aug ; 55 (2) : 269-71

96- Boztepe G., Karaduman A., Sahin S., Hayran M. Kolemen 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 Mar ; 45 (3) : 245-50

97- Woo WK., McKenna KE.
Combination TL01 ultraviolet B phototherapy and topical calcipotriol for psoriasis : a prospective randomized placebo-controlled clinical trial
Br J Dermatol. 2003 Jul ; 149 (1) : 146-50.

98- Otman SG., Edwards C., Pearse AD., Gambles BJ., Anstey AV
Modulation of ultraviolet (UV) transmission by emollients : relevance to narrowband uVB phototherapy and psoralen plus UVA photochemotherapy.
Br J Dermatol. 2006 May ; 154 (5) : 963-8

99- Koek MB., Buskens E., Bruijnzeel-koomen CA, Sigurdsson V.
Home ultraviolet B phototherapy for psoriasis: discrepancy between literature, guidelines, general opinions and actual use. Results of a literature review, a web search, and a questionnaire among dermatologists.
Br J Dermatol. 2006 Apr ; 154 (4) : 701-11

100- Lee E., Koo J., Berger T.
UVB phototherapy and skin cancer risk : a review of the litterature
Int J Dermatol. 2005 May ; 44 (5) : 355-60.

101- Site internet : 09/08/2006
www.monpso.net/plus/plus_trait_generaux.html

102- Yones SS., Palmer RA., Garibaldinos TT., Hawk JL.
Randomized double-blind trial of the treatment of chronic plaque psoriasis: efficacy of psoralen-UV-A therapy vs narrowband UV-B therapy
Arch Dermatol. 2006 Jul ; 142(7) : 836-42

103- Lindelof B., Sigurgreirsson B., Tegner E., Larko O., Johannesson A., Berne B., Ljunggren B., Andersson T., Molin L., Nylander-Lundqvist E., Emtesdtam L.
PUVA and cancer risk : the Swedish follow-up study
Br J Dermatol. 1999 Jul ; 141 (1) : 108-12

104- Firkle T., Pizinger K.
The use of the 308 nm excimer laser for the treatment of psoriasis
J Dtsch Dermatol Ges. 2003 Jul ; 1 (7) : 559-63

105- Kollner K., Wimmershoff MB., Hintz C., Landthaler M., Hohenleutner U.
Comparison of the 308-nm excimer laser and a 308-nm excimer lamp with 311-nm narrowband ultraviolet B in the treatment of psoriasis
Br J Dermatol. 2005 Apr ; 152 (4) : 750-4

106- Housman TS., Pearce DJ., Feldman SR.
A maintenance protocol for psoriasis plaques cleared by the 308 nm excimer laser
J Dermatolog Treat. 2004 Apr ; 15 (2) : 94-7

107- Young HS., Summers AM., Read IR, Fairhust DA., Plant DJ., Campalani E., Smith CH., Barker JN., Detmat MJ., Brenchley PE., Griffiths CE.
Interaction between genetic control of vascular endothelial growth factor production and retinoid responsiveness in psoriasis
J Invest Dermatol. 2006 Feb ; 126 (2) : 453-9

108- Hodulik SG., Zeichner JA.
Combination therapy with acitretin for psoriasis
J Dermatolog Treat. 2006 ; 17 (2) : 108-11.

109- Lee CS., Koo J.
A review of acitretin, a systemic retinoid for the treatment of psoriasis
Expert Opin Pharmacother. 2005 Aug ; 6 (10) : 1725-34

110- Salim A., Tan E., Ilchyshyn A., Berth-Jones J.
Folic acid supplementation during treatment of psoriasis with methotrexate : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.
Br J Dermatol. 2006 Jun ; 154 (6) : 1169-74

111- van Ede AE., Laan RF., Rood MJ, Huizinga TW., van de Laar MA., van Denderen CJ., Westgeest TA., Romme TC., de Rooij DJ., Jacobs MJ., de Boo TM., van der Wilt GJ., Severens JL., Hartman M., Krabbe PF., Dijkmans BA., Breedveld FC., van de Putte LB.
Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study.
Arthritis Rheum. 2001 Jul ; 44 (7) : 1515-24.

112- Eskicirak B., Zemheri E., Cerkezoglu A.
The treatment of psoriasis vulgaris : 1% topical methotrexate gel
Int J Dermatol. 2006 Aug ; 45 (8) : 965-9

- 113- Chalmers RJ., Kirby B., Smith A., Burrows P., Little R., Horan M., Hextall JM., Smith CH., Klaber M., Rogers S.**
Replacement of routine liver biopsy by procollagen III aminopeptide for monitoring patients with psoriasis receiving long-term methotrexate : a multicentre audit and health economic analysis.
Br J Dermatol. 2005 Mar ; 152 (3) : 444-50
- 114- Paul C., Le Tourneau A., Cayuela JM., Devidas A., Robert C., Molinie V., Dubertret L.**
Epstein-Barr virus asociated lymphoproliferative disesase during methotrexate therapy for psoriasis.
Arch Dermatol. 1997 Jul ; 133 (7) : 867-71
- 115- Berth-Jones J.**
The use of ciclosporin in psoriasis
J Dermatolog Treat. 2005 ; 16 (5-6) : 258-77
- 116-Ohtsuki M, Nakagawa H, Sugai J, Ozawa A, Ohkido M, Nakayama J, Hanada J, Morimoto Y, Jimbow K, Horikoshi T, Kitahara H, Tamaki K, Urabe K, Hori Y.**
Long-term continuous versus intermittent cyclosporin : therapy for psoriasis
J Dermatol. 2003 Apr ; 30 (4) : 290-8
- 117- Faerber L., Braeutigam M., Weidinger G., Mrowietz U., Christophers E., Schulze HJ., Mahrle G., Meffert H., Drechsler S.**
Cyclosporine in severe psoriasis. Results of a meta-analysis in 579 patients.
Am J Clin Dermatol. 2001 ; 2 (1) : 41-7
- 118- Kokelj F., Torsello P., Plozzer C.**
Calcipotriol imroves the efficacy of cyclosporine in the treatment of psoriasis vulgaris
J Eur Acad Dermatol Venereol. 1998 Mar ; 10 (2) : 143-6.
- 119- Kokelj F., Plozzer C., Torsello P., Trevisan G.**
Efficacy of cyclosporine plus etretinate in the treatment of erythrodermic psoriasis (three case reports).
J Eur Acad Dermatol Venereol. 1998 Sep ; 11 (2) : 177-9.
- 120- Aydin F., Canturk T., Senturk N., Turanli AY.**
Methotrexate and ciclosporin combination for the treatment of severe psoriasis
Clin Exp Dermatol. 2006 Jul ; 31 (4) : 520-4
- 121-Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN, Finlay AY, Finzi AF, Ho VC, Johnston A, Katsambas A, Lison AE, Naeyaert JM, Nakagawa H, Paul C, Vanaclocha F**
Ciclosporin in psoriasis clinical practice : an international consensus statement
Br J Dermatol. 2004 May ; 150 Suppl 67 : 11-23
- 122- Martin Ezquerra G, Sanchez Regana M, Herrera Acosta E, Umbert Millet P**
Topical tacrolimus for the tretment of psoriasis on the face, genitalia, intertriginous areas and corporal plaques.
J Drugs Dermatol. 2006 Apr ; 5 (4) : 334-6

123- Mafong EA, Friedman PM, Kauvar AN, Bernstein LJ, Alexiades-Armenakas M, Geronemus RG.

Treatment of inverse psoriasis with the 308 nm excimer laser.
Dermatol Surg. 2002 Jun ; 28 (6) : 530-2.

124- Kragballe K., Larsen FG.

A hydrocolloid occlusive dressing plus triamcinolone acetonide cream is superior to clobetasol cream in palmo-plantar pustulosis.
Acta Derm Venereol. 1991 ; 71 (6) : 540-2.

125- Rozieres A, Hennino A, Nicolas JF.

TNF alpha in the physiopathology of psoriasis
Ann Dermatol Venereol. 2006 Feb ; 133 (2) : 174-80

126- Site internet : 15/08/2006

www.dermatology.jwatch.org

127- Liu CM., McKenna JK., Krueger GG.

Alefacept : a novel biologic in the treatment of psoriasis.
Drugs Today (Barc). 2004 Dec ; 40 (12) : 961-74

128- Lebwohl M., Christophers E., Langley R., Ortonne JP., Roberts J., Griffiths CE.; Alefacept Clinical Study Group.

An international, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial of intramuscular alefacept in patients with chronic plaque psoriasis.
Arch Dermatol. 2003 Jun ; 139 (6) : 719-27

129- Krueger GG.

Clinical response to alefacept: results of a phase 3 study of intravenous administration of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis.
J Eur Acad Dermatol Venereol. 2003 Jul ; 17 Suppl 2 : 17-24

130- Goffe B, Papp K, Gratton D, Krueger GG, Darif M, Lee S, Bozic C, Sweetser MT, Ticho B.

An integrated analysis of thirteen trials summarizing the long-term safety of alefacept in psoriasis patients who have received up to nine courses of therapy.
Clin Ther. 2005 Dec ; 27 (12) : 1912-21

131- Site internet : 17/08/2006

www.theriaque.org

132- Dubertret L, Sterry W, Bos JD, Chimenti S, Shumack S, Larsen CG, Shear NH, Papp KA; CLEAR Multinational Study Group

CLinical experience acquired with the efalizumab (Raptiva) (CLEAR) trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a phase III international randomized, placebo-controlled trial.

Br J Dermatol. 2006 Jul ; 155 (1) : 170-81

133- Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, Sharp JT, Ory PA, Perdok RJ, Weinberg MA; Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial Study Group.

Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial.

Arthritis Rheum. 2005 Oct ; 52 (10) : 3279-89

134- Simpson D., Scott LJ.

Adalimumab : in psoriatic arthritis

Drugs. 2006 ; 66 (11) : 1487-96.

135- Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Griffiths CE; EXPRESS study investigators.

Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial.

Lancet. 2005 Oct 15-21; 366 (9494) : 1367-74

136- Kleyn CE, Griffiths CE.

Infliximab for the treatment of psoriasis.

Expert Opin Biol Ther. 2006 Aug ; 6 (8) : 797-805

137- Site internet : 18/08/2006

www.wyethbiotherapie.com/.../PackEnbrel50mg.jpg

138- Site internet : 19/08/2006

www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Enbrel/H-262-PI-fr.pdf

139- Site internet : 19/08/2006

<http://agmed.sante.gouv.fr/hm/10/tnf/enbrel.pdf>

140- ETAT-PSO : Evaluation Transversale de l'Atteinte Psoriasique : Scores et Outil

Brochure éditée pour le comité ELIPSE, avec le soutien institutionnel de Wyeth

141- Afssaps avec la participation du CMIT (Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales), de la Société Française de Gastro-entérologie, de la Société Française de Rhumatologie et de la Société de Pneumologie de langue française

Recommandations nationales sur la prévention et la prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNFa

Juillet 2005

142- Fredriksson T. Petterson U.

Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid

Dermatologica. 1978; 157 (4) : 238-44

143- Finlay AY., Khan GK.

Dermatology Life Quality Index (DLQI) : a simple practical measure for routine clinical use.

Clin Exp Dermatol. 1994 May ; 19 (3) : 210-16

144-Gottlieb AB, Leonardi CL, Goffe BS, Ortonne JP, van der Kerkhof PC, Zitnik R, Nakanishi A, Jahreis A.

Etanercept monotherapy in patients with psoriasis: a summary of safety, based on an integrated multistudy database.

J Am Acad Dermatol. 2006 Mar ; 54 (3 Suppl 2) : S92-100

145- Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, Gottlieb AB. for Etanercept Psoriasis Study Group.

Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis

N Engl J Med. 2003 Nov 20 ; 349 (21) : 2014-22

146- Papp KA, Tying S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CE, Nakanishi AM, Zitnik R, van de Kerkhof PC, Melvin L; 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 Jun ; 152 (6) : 1304-12.

147- 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 Mar ; 54 (3 Suppl 2) : S101-11

Nom-Prénoms : PROUST Anne-Sophie, Eliane, Yvette
Titre de la thèse : Le psoriasis et son traitement par anti-TNF α : exemple de l'utilisation d'Enbrel® au CHU de Nantes

Résumé de la thèse : Dermatose érythémato-squameuse, le psoriasis est une maladie fréquente, dont la complexité continue toujours d'intéresser la recherche. Bien que bénin dans la majorité des cas, le psoriasis peut parfois entraîner un retentissement important sur la qualité de vie du patient. Il est alors important d'offrir à celui-ci des thérapeutiques, se résumant jusqu'alors à des traitements locaux, voire systémiques pour les formes les plus graves. Aujourd'hui, grâce à une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques à l'origine de la maladie, les biothérapies révolutionnent l'approche thérapeutique du psoriasis, en offrant une réponse rapide et efficace aux psoriasis les plus sévères. Entre septembre 2005 et juillet 2006, le service de Dermatologie du CHU de Nantes a ainsi instauré un traitement par un anti-TNF α , l'etanercept ou Enbrel®, pour neuf patients souffrant de formes sévères de la maladie, avec un suivi dermatologique régulier pendant six mois. Globalement, les résultats obtenus ont été satisfaisants, avec seulement un échec thérapeutique et une rechute après traitement. Aucun effet indésirable grave n'a été recensé, et les autres effets recensés étaient mineurs et transitoires. Les biothérapies semblent donc le traitement d'avenir du psoriasis. Reste seulement à démontrer leur sécurité sur le long terme, que seul le recul pourra nous donner.

Mots clés :

- PSORIASIS
 - ANTI-TNF α
 - ENBREL®
 - BIOTHERAPIE
 - ETANERCEPT
 - ETUDE CLINIQUE
-

Jury :

PRESIDENT : Madame Laurence Coiffard, Professeur de cosmétologie, Faculté de pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Madame Nicole Grimaud, Maître de conférences en pharmacologie, Faculté de pharmacie de Nantes
Madame Gaëlle Quéreux, Dermatologue, Service de Dermatologie du CHU de Nantes
Madame Nicole Chazeau, Pharmacien, Bd Dalby à Nantes

Adresse de l'auteur : 30 bis rue Jean Moulin
44980 Sainte Luce-sur-Loire