



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE
RABAT



Année : 2021

Thèse N° : 072

PSORIASIS : TRAITEMENTS ET CONSEILS À L'OFFICINE THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le: / / 2021

PAR :

Monsieur DEHAYNI Youness

Né le 05 Février 1996 à Rabat

De l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Psoriasis - Physiopathologie - Traitements - Pistes thérapeutiques - Conseils

Membres du Jury :

Monsieur BOUI Mohammed

Professeur de Dermatologie

Monsieur BOUSLIMAN Yassir

Professeur de Toxicologie

Monsieur DERRAJI Soufiane

Professeur de Pharmacologie et Pharmacie Clinique

Monsieur EL HARTI Jaouad

Professeur de Chimie Thérapeutique

Président

Rapporteur

Juge

Juge



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ

1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH

1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK

1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI

1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI

1997 - 2003: Professeur Abdelmadjid BELMAHI

2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

Enseignant militaire

1. ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – [Doyen de la EMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité](#)

des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV](#)

Rabat

Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de EMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen](#)

de la EMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique

Enseignant militaire

Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*

Pr. BENTAHILA Abdelali

Pr. BERRADA Mohamed Saleh

Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae

Pr. LAKHDAR Amina

Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane

Pr. AMRAOUI Mohamed

Pr. BAIDADA Abdelaziz

Pr. BARGACH Samir

Pr. EL MESNAOUI Abbes

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila

ANDALOUSSI Ahmed

Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia

Pr. SEFIANI Abdelaziz

Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid

Pr. BOULANOUAR Abdelkrim

Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Pr. GAOUZI Ahmed

Pr. OUZEDDOUN Naima

Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Pr. BIROUK Nazha

Pr. FELLAT Nadia

Pr. KADDOURI Nouredine

Pr. KOUTANI Abdellatif

Pr. LAHLOU Mohamed Khalid

Pr. MAHRAOUI CHAFIQ

Pr. TOUFIQ Jallal

Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Pr. BOUGTAB Abdesslam

Pr. ER RIHANI Hassan

Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*

Pr. AIT OUAMAR Hassan

Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Pr. ECHARRAB El Mahjoub

Pr. EL FTOUH Mustapha

Dermatologie

Urologie **Inspecteur du SSM**

Pédiatrie

Traumatologie - Orthopédie

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique

Pédiatrie

Réanimation Médicale

Chirurgie Générale

Gynécologie Obstétrique

Gynécologie Obstétrique

Chirurgie Générale

Oto-Rhino-Laryngologie Pr. IBEN ATTYA

Urologie

Ophtalmologie

Génétique

Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie

Ophtalmologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Néphrologie

Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

Gynécologie-Obstétrique

Neurologie

Cardiologie

Chirurgie Pédiatrique

Urologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Psychiatrie **Directeur Hôp.Ar-razi Salé**

Gynécologie Obstétrique

Neurologie **Doyen de la FM Abulcassis**

Chirurgie Générale

Oncologie Médicale

Hématologie

Pneumo-phtisiologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Pneumo-phtisiologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pneumo-phtisiologie

Enseignant militaire

Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik

Rabat

Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said

(Cheikh Khalifa)

Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Acad. Est.

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*

Enseignant militaire

Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Directeur Hôp. Des Enfants](#)

Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International](#)

Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff](#)

Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie

Pr. BAMOU Youssef*
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. CHOHO Abdelkrim*
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir*
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif*
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed

Enseignant militaire

Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Ibn Sina Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*

Enseignant militaire

Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie – Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. **Directeur Hôpital**

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie

Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGADR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha*
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Enseignant militaire

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSghir Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CERIF EL KETTANI
Mohamed Ali

Enseignant militaire

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophthysiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI NIZARE
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JAOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryem
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUY Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss*
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale*

Enseignant militaire

Radiologie
 Neuro-chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique **Vice-Doyen à la Pharmacie**
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Pneumologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R. L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Enseignant militaire

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL*
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI AMAL*
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
Pr. EL KAOUI HAKIM*
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
Pr. EN-NAFAA ISSAM*
Pr. HAMAMA JALAL*
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
Pr. HJIRA NAOUFAL*
Pr. JIRA MOHAMED*
Pr. JNIE NE ASMAA
Pr. LARAQUI HICHAM*
Pr. MAHFOUD TARIK*
Pr. MEZIANE MOHAMMED*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation

Enseignant militaire

Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
 Pr. MOUZARI YASSINE*
 Pr. NAOUI HAFIDA*
 Pr. OBTEL MAJDOULINE
 Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
 Pr. SAOUAB RACHIDA*
 Pr. SBITTI YASSIR*
 Pr. ZADDOUG OMAR*
 Pr. ZIDOUH SAAD*

Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Parasitologie-Mycologie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Pédiatrie
 Radiologie
 Oncologie Médicale
 Traumatologie-Orthopédie
 Anesthésie-Réanimation

2. ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021
 KHALED Abdellah
 Chef du Service des Ressources Humaines
 FMPR

Enseignant militaire



Dédicaces





Je dédie cette thèse,
À FEU SA MAJESTÉ LE ROI HASSAN II,
Que Dieu ait Son âme en Sa Sainte Miséricorde.



*À SA MAJESTÉ LE ROI MOHAMED VI Chef Suprême et
Chef d'Etat-Major Général des Forces Armées Royales Roi du
MAROC et garant de son intégrité territoriale,
Qu'Allah Le glorifie et préserve Son Royaume.*



*À SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HÉRITIER
MOULAY EL HASSAN,*

Que Dieu Le garde.



*À SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE MOULAY
RACHID,*

Que Dieu Le protège.

À

TOUTE LA FAMILLE ROYALE



À

Monsieur le Médecin Général de Brigade Mohammed ABBAR

Inspecteur du Service de Santé militaire,

*En témoignant de notre grand respect et notre profonde
considération*

À

Monsieur le Médecin Général de Brigade EL Mehdi ZBIR

Directeur de l'Hôpital Militaire d'Instructions Mohamed V –

Rabat,

*En témoignant de notre grand respect et notre profonde
considération*



À

*Monsieur le Médecin Colonel Major Karim FILALI Directeur
de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire,*

*En témoignant de notre grand respect et notre profonde
considération*

À

*Monsieur le Médecin Colonel Major Elbaaj Mohammed
Directeur de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail – Meknes,*

*En témoignant de notre grand respect et notre profonde
considération*



À

*Monsieur le Médecin Général de Brigade BOULAHYA
Abdellatif Directeur de l'Hôpital Militaire Avicenne –
Marrakech,*

*En témoignant de notre grand respect et notre profonde
considération*

À ma très précieuse mère

*À cette femme qui m'a apporté la vie, qui a empreint chaque instant
de ma vie de son inépuisable tendresse, à cette femme à qui je suis
redevable du meilleur de moi-même.*

*Tu as surveillé mon enseignement et mon bonheur avec amour,
tendresse, dévotion et excellence.*

*Que Dieu tout puissant te donne une vie prolongée, la bonne santé,
le succès afin que notre vie soit éclairée en permanence.*

À mon père le plus adorable

Dont la vie est un modèle de bravoure, de volonté, de sincérité, de ténacité, de courage, de sacrifice et de motivation. Tu m'as appris comment affronter la vie, et c'est grâce à ton enseignement des valeurs et du devoir que j'ai pu m'accomplir.

Tu m'as enseigné à faire face à la vie, en me transmettant des valeurs et des devoirs qui m'ont permis de me réaliser. Tu m'as enseigné à faire face à la vie, en me transmettant des valeurs et des devoirs qui m'ont permis de me réaliser.

Ce jour-là, ton fils souhaite atteindre un de tes plus grands objectifs et récompenser tes années de souffrance et de patience.

Que Dieu tout puissant te donne une vie prolongée, la bonne santé, le succès afin que notre vie soit éclairée en permanence.

À mon plus précieux frère

À tous les souvenirs d'enfance partagés avec toi cher frère, en témoignage de ma sincère reconnaissance pour le soutien que tu m'as donné. Tu m'as aidé, supporté, conseillé et motivé. Souhaitons que nos liens fraternels se consolident et se perpétuent encore plus loin.

À MES PRÉCIEUX AMI(E)S,

Dr Chemsdine Echiguer, Dr Oussama Assayad, Dr Hamza Madouim, Dr Hamza Bouri, Dr Firdaous Lechhab, Dr leila, Dr Majdoline, Dr wafae, Dr boutaina, Dr wissal AZNAG, Dr Manal, Dr Siham benjaouach, Pr. HASSAN, Pr Arabi, Pr Hamid, Pr Marwane, Policier Lotfi, Pr tarik, Said Oumimoun, fettah et tarik,

Je souhaite que vous découvriez à travers ce travail mes plus sincères émotions de reconnaissance et de respect chaleureux

*En hommage à mes grands-parents maternels medrari mohamed
et zahra mokrim,*

En hommage à mon grand-père paternel dehayni ali,

En hommage à ma cousine nawal jabir,

En hommage à nourdine, agent de sécurité,

En hommage à ma tante jamila mokrim,

Ton mémoire et ton cœur sont toujours gravés en moi.

À ma chère grand-mère maternelle,

*À mes chers oncles : Le Medecin DEHAYNI Mohammed,
rachid.*

À mes chers cousins et cousines

À chacun des membres de ma famille DEHAYNI et Mokrim.

À la famille de bouhaddou, Mohammed, Fatna et Meriem.

À ma famille, enfants et adultes pareillement.



Remerciements



À notre maître et président de thèse,

Monsieur Mohammed BOUI

Professeur de Dermatologie

C'est un immense honneur de vous compter parmi nos juges.

*Nous vous remercions pour la confiance que vous nous avez
accordée et pour la bienveillance avec laquelle vous avez accepté
de présider notre jury.*

À notre Maître et Rapporteur de thèse,

Professeur Yassir BOUSLIMAN

Professeur de Toxicologie.

Vous nous faites un énorme honneur en acceptant de me confier ce travail. Je suis reconnaissant pour votre gentillesse, votre patience, votre disponibilité, vos conseils précieux et vos efforts pour la réalisation de cette thèse. Votre expertise, votre énergie et votre sérieux ont soulevé une grande reconnaissance et un immense respect. Vos compétences professionnelles et qualités humaines sont pour moi un exemple. Veuillez accepter l'expression de ma profonde gratitude et de mon immense respect.

À Notre maitres et juges de thèse,

Monsieur Soufiane DERRAJI

Professeur de Pharmacologie et Pharmacie Clinique

*Je vous remercie chaleureusement Professeur, de bien vouloir
accepter de faire partie de mon jury de thèse et de l'intérêt que
vous avez porté à ce travail. Je tiens à vous exprimer ici le
témoignage de mes sincères et profonds remerciements.*

À Notre maitres et juges de thèse,

Monsieur Jaouad EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Avec beaucoup de gentillesse, vous avez accepté de juger cette thèse. Ce grand hommage nous touche profondément et nous tenons à exprimer nos sincères remerciements et notre respect.



Liste des abréviations



AAD	: American academy of dermatology
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AINS	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ARNm	: Acide ribonucléique messenger
BMT	: Bone marrow transplant
BSA	: Body surface area
CASPAR	: Classification Criteria for Psoriatic Arthritis
CCHCR1	: Coiled-Coil Alpha-Helical Rod Protein 1
CD	: Cluster de différenciation
CD	: Cellule dendritique
CD4	: Cluster de différenciation 4
CD8	: Cluster de différenciation 8
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité
CTLA-4	: Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
CSH	: Cellule souche hématopoïétique
CYP3A4	: Cytochrome P450 3A4
DC	: Dendritic cells
DHFR	: Dihydrofolate réductase
DLQI	: Dermatology life quality index
DZ	: Dizygote
EACP	: Psoriasis annulaire de type centrifuge
Fc	: Fragment cristallisable
FDA	: Food and Drug Administration
GM-CSF	: Facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages
GP	: Guttate psoriasis
HADS	: Hospital Anxiety and Depression Scale
HHV	: Human herpesvirus
HLA	: Human leukocyte antigen
HR	: Hazard ratio

ICAM-1	: Intercellular adhesion molecule-1
IFNγ	: Interferon gamma
IFN-α	: Interféron alpha
IGA	: Investigator Global Assessment
IgG	: Immunoglobuline G
IL	: Interleukine
JAK	: Janus Kinase
LFA-1	: Lymphocyte function-associated antigen 1
LFA-3	: Lymphocyte function-associated antigen 3
LT	: Lymphocytes T
LTreg	: Lymphocytes T régulateurs
MED	: Minimal Erythema Dose
MEL	: Monochromatic excimer lights
MTX	: Méthotrexate
MZ	: Monozygote
NADH	: Nicotinamide adénine dinucléotide
NFAT	: Nuclear factor of activated T-cells
NPF	: National psoriasis foundation
OBSERVE-5	: Observational postmarketing safety surveillance registry of etanercept for the treatment of psoriasis final 5-year results
PASI	: Psoriasis Area Severity Index
Pdc	: Cellule dendritique plasmacytoïde
PDE-4	: Phosphodiesterase-4 inhibitor
PPP	: Psoriasis pustuleux palmo-plantaire
PPG	: Psoriasis pustuleux généralisé
PPGG	: Psoriasis pustuleux généralisé de la grossesse
PRP	: Pityriasis rubra pilaris
PsA	: Psoriatic arthritis
PSORS1	: Psoriasis susceptibility gene 1
PUVA	: Psoralen + ultraviolet light A.

RORγt	: RAR-related orphan receptor gamma
STAT	: Signal Transducers and Activators of Transcription
TBK1	: TANK-binding kinase 1
TCR	: T cell receptor
TGFβ	: Transforming growth factor beta
Th	: T helper
TLR	: Toll-like receptors
TNFα	: Facteur de nécrose tumorale-alpha
UV	: Ultraviolets
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
5-MOP	: 5-Méthoxypsoralène
8-MOP	: 8-Méthoxypsoralène



Liste des illustrations



LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Description de la structure de la peau et de ses composants majeurs [12].	4
Figure 2 : Histologie d'une lésion psoriasique [13].	8
Figure 3 : Mise en évidence de la présence de cellules du système immunitaire au sein de divers tissus [14].	9
Figure 4 : La physiopathologie du psoriasis. Vous trouverez dans le texte l'explication des 5 étapes [16].	11
Figure 5 : Interdépendance cellules dendritiques/ kératinocytes /lymphocytes T : le cycle de la maladie de psoriasis. [16].	13
Figure 6 : Le psoriasis et la génétique [17].	18
Figure 7 : Psoriasis en plaques avec des bords nettement délimités, recouverts de squames argentées [46].	27
Figure 8 : Différents aspects des plaques psoriasiques. (a) Plaque psoriasique avec moins de desquamation et une couleur rouge clair, peut-être récemment déclenchée. (b) Plaque de psoriasis chronique avec une coloration brunâtre. (c) Grandes écailles argentées [46].	28
Figure 9 : Caractéristiques de la plaque psoriasique. (a) Dernière cuticule. Après avoir enlevé les écailles, on observe le stratum spinosum, à l'aspect brillant et couvert de gouttelettes de sérum.(b) Le phénomène d'Auspitz. Après l'enlèvement de la dernière cuticule, les boucles capillaires de la strate papillaire du derme supérieur se mettent à saigner, provoquant de minuscules gouttelettes de sang (rosée sanglante).[46].	30
Figure 10 : Minuscules lésions précoces du psoriasis: lésions localisées [46].	31
Figure 11 : (a) Psoriasis géographique (Danemark ?) créé par la coalescence de plaques psoriasiques. (b) Psoriasis circiné. [46].	31
Figure 12 : Psoriasis rupoïde avec une grande quantité de sérum incrustée entre les cornéocytes.	32
Figure 13 : Différentes localisations des plaques psoriasiques. (a) Plaques rétro-auriculaires. (b) Lésions sur les sites extenseurs des bras. (c) Plaque sur le site extenseur de la jambe. (d) Atteinte de la région iléosacrée. (e) Plaque péri-ombilicale. (f) Lésion dans le rima ani-note l'absence de desquamation [46].	32
Figure 14 : Psoriasis du cuir chevelu : (a) Psoriasis du cuir chevelu transgressant la frontière entre cuir chevelu poilu et non poilu. (b) Atteinte étendue du cuir chevelu. (c) Perte de cheveux en cas d'atteinte étendue du cuir chevelu psoriasique [46].	34

Figure 15 : (a) Psoriasis sous-mammaire. (b) Psoriasis de la peau génitale et inguinale ainsi que du pli abdominal. (c) Atteinte axillaire [46].	36
Figure 16 : Psoriasis inversé de l'aisselle. Notez l'absence de squames visibles [47].	37
Figure 17 : Psoriasis palmoplantaire . (a) Psoriasis du dos des mains et des doigts, associé au psoriasis des ongles. (b) Psoriasis palmaire s'étendant à l'avant-bras. (c) Petites lésions psoriasiques maculopapuleuses dans la paume [46].	38
Figure 18 : Phénomène de Köbner [46].	39
Figure 19 : Psoriasis en gouttes : petites papules érythémateuses généralisées sur toute la surface du corps. [48].	40
Figure 20 : Psoriasis en gouttes : une image en gros plan montrant les fines écailles caractéristiques. [48].	40
Figure 21 : Psoriasis érythrodermique : une érythrodermie étendue couvre la majorité de la surface corporelle [48].	42
Figure 22 : Psoriasis érythrodermique : un gros plan du visage montre un érythème avec des zones de desquamation [48].	42
Figure 23 : Psoriasis érythrodermique : un érythème sévère peut être observé [48].	43
Figure 24 : (a) Psoriasis pustuleux généralisé. (b) Psoriasis pustuleux généralisé avec érosions après la chute de pustules séchées [49].	45
Figure 25 : (a) Psoriasis annulaire avec des écailles en forme de collerette [49].	46
Figure 26 : Tableaux cliniques typiques du psoriasis pustuleux [49].	47
Figure 27 : Acrodermatitis continua suppurativa, montrant des pustules confluentes péri- et sub-fongiques sur une base érythémateuse et une destruction presque complète de la plaque unguéale [49].	48
Figure 28 : Compte des articulations : (a) articulations sensibles ; (b) articulations enflées [50].	55
Figure 29 : Langue géographique [51].	58
Figure 30 : Psoriasis des zones intertrigineuses et des organes génitaux féminins externes [51].	58
Figure 31 : Uvéite chez un patient atteint de rhumatisme psoriasique [51].	59

Figure 32 : Papules rouges disséminées et petites plaques plates sur le tronc (psoriasis en gouttes) [52].	63
Figure 33 : Plaques érythémateuses caractéristiques du psoriasis autour de l'œil (a). Plaques squameuses typiques sur le front (b) [52].	63
Figure 34 : Plaques rouges nettement délimitées dans la région anogénitale, typiques du psoriasis inverse [52].	64
Figure 35 : Piqûre prononcée de tous les ongles [52].	64
Figure 36 : Dermate séborrhéique [53].	66
Figure 37 : Pityriasis rosea [53].	67
Figure 38 : Lichen plan linéaire [53].	69
Figure 39 : Lichen plan annulaire [53].	69
Figure 40 : Lichen planus du poignet [53].	69
Figure 41 : Lichen planus lombaire [53].	70
Figure 42 : Lichen planus lombaire [53].	70
Figure 43 : Lichen planus muqueux [53].	70
Figure 44 : Lichen planus muqueux [53].	71
Figure 45 : Lichen plan des ongles [53].	71
Figure 46 : Pityriasis rubra pilaris en gros plan [53].	72
Figure 47 : Pityriasis rubra pilaris paumes et abdomen [53].	72
Figure 48 : Pityriasis rubra pilaris jambes [53].	73
Figure 49 : Structures chimiques des analogues de la vitamine D3 [63].	92
Figure 50 : Personnel infirmier appliquant du goudron de houille brut avec occlusion sur une peau psoriasique [69].	99
Figure 51 : Une unité de thérapie UVB à bande étroite. [72].	116
Figure 52 : Un psoralène main/pied coadministré avec une unité de lumière UVA [72].	118

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Effets secondaires des corticostéroïdes topiques [54].	85
Tableau II : Système de classification Stoughton-Cornell [54].	86
Tableau III : Tazarotène thérapie par contact court [67].	94
Tableau IV : Spectres de rayonnement et leurs longueurs d'onde correspondantes [71].	102
Tableau V : Directives de dosage pour les UVB à bande étroite [72].	109
Tableau VI : Ajustements de dose pour les traitements UVB manqués [72].	110
Tableau VII : Dosage des UVA pour le psoralène oral coadministré avec la lumière UVA (PUVA) [72].	120
Tableau VIII : Directives générales pour l'administration de la photothérapie UVA [72]. ..	120



Sommaire



Introduction	1
1. Introduction.....	2
2. La peau.....	3
2.1. La peau normale	3
2.1.1. Histologie.....	3
2.2. La peau atteinte de psoriasis.....	6
2.2.1. Histologie.....	6
2.2.2. Turnover cellulaire accéléré	9
3. Physiopathologie – Etiologies.....	10
3.1. Physiopathologie	10
3.1.1. Dérèglements des kératinocytes	11
3.1.2. Le rôle des cellules dendritiques	13
3.1.3. Le rôle des lymphocytes	15
3.1.3.1 Les trois signaux indispensables au déclenchement des LT pro-inflammatoires	15
3.1.3.2 Les cellules T sont impliquées dans l'inflammation psoriasique	15
3.1.3.3 LTh1 et LTh17	16
3.1.4. L'implication des cytokines dans le psoriasis	16
3.1.4.1 Participation du facteur de nécrose tumorale (TNF α).....	17
3.1.4.2 Le rôle de l'interleukine 17	17
3.1.4.3 Le rôle de l'interleukine 23	18
3.2. Étiologie	18
3.2.1. Génétique de psoriasis	18
3.2.1.1 LA PREUVE D'UNE COMPOSANTE GÉNÉTIQUE ET D'UN FACTEUR D'HÉRÉDITÉ	19
3.2.1.2 Définition du phénotype de la maladie	20
3.2.1.3 Études de liens	20
3.2.1.4 Gènes associés à l'arthrite psoriasique et au psoriasis	21
3.2.2. Infection.....	21
3.2.3. MÉDICATION	22
3.2.4. LA DÉTRESSE PSYCHOLOGIQUE.....	24

3.2.5. Le tabagisme	25
3.2.6. Lumière du soleil	25
3.2.7. Abus d'alcool	26
3.2.8. Traumatisme	26
4. Diagnostic clinique	27
4.1. Le diagnostic positif	27
4.1.1. Plaque psoriasis	27
4.1.1.1 Approche diagnostique du psoriasis	33
4.1.1.2 Psoriasis en plaques dans des localisations particulières	33
4.1.1.2.1 Psoriasis du cuir chevelu	33
4.1.1.2.2 Psoriasis intertrigineux	35
4.1.1.2.3 Psoriasis inversé	36
4.1.1.2.4 Psoriasis palmoplantaire	37
4.1.1.2.5 Le phénomène Köbner	39
4.1.2. Le psoriasis en gouttes	40
4.1.3. Psoriasis érythrodermique	41
4.1.4. Pustular psoriasis	43
4.1.4.1 Psoriasis pustuleux généralisé (PPG)	43
4.1.4.2 Psoriasis annulaire [érythème annulaire de type centrifuge (EACP)]	45
4.1.4.3 Psoriasis pustuleux palmo-plantaire (PPP)	46
4.1.4.4 Acrodermatite continue suppurative de Hallopeau	47
4.1.5. Psoriasis des ongles	49
4.1.6. Arthrite psoriasique	50
4.1.6.1 L'arthrite périphérique dans le PsA	51
4.1.6.2 Dactylite	51
4.1.6.3 Ténosynovite	52
4.1.6.4 Enthésite	52
4.1.6.5 Les signes typiques de la PsA sont les suivants	52
4.1.6.6 Arthrite mutilante	53
4.1.6.7 Manifestations extradermiques et extra-articulaires	54
4.1.6.8 Procédures de diagnostic	54

4.1.6.9 Pronostic	55
4.1.7. Le psoriasis des muqueuses	55
4.1.8. Le psoriasis chez les enfants.....	59
4.2. Diagnostic différentiel.....	65
4.2.1. La dermatite séborrhéique	65
4.2.2. Pityriasis rosé de Gibert.....	66
4.2.3. Le lichen plan	67
4.2.4. Pityriasis rubra pilaris	71
5. Le psoriasis pendant la grossesse.....	73
5.1. Épidémiologie et pathophysiologie	73
5.2. Tableau clinique	75
5.3. Psoriasis pustulaire généralisé de la grossesse	75
5.4. Conseils aux femmes souffrant de psoriasis et ayant un potentiel de procréation .	76
6. Traitements	77
6.1. La thérapie topique.....	77
6.1.1. Introduction	77
6.1.2. Surface corporelle.....	77
6.1.3. Quantité à distribuer	78
6.1.4. Type de véhicule.....	78
6.1.5. Force de l'agent.....	80
6.1.6. Les corticostéroïdes topiques.....	81
6.1.6.1 Mécanisme d'action et pharmacologie	81
6.1.6.2 Efficacité	83
6.1.6.3 Considérations particulières.....	84
6.1.6.4 Les effets secondaires	84
6.1.7. Les analogues de la vitamine D : Structure, biosynthèse et mécanisme d'action	86
6.1.7.1 Calcitriol	87
6.1.7.2 Calcipotriène (Calcipotriol)	88
6.1.7.3 Tacalcitol.....	88
6.1.7.4 Maxacalcitol.....	88

6.1.7.5 Indication pour le psoriasis	88
6.1.7.6 Utilisation avec d'autres modalités de traitement.....	90
6.1.7.7 Effets indésirables	91
6.1.8. Tazarotène	92
6.1.8.1 Mécanisme d'action et pharmacologie	92
6.1.8.2 Efficacité	93
6.1.8.3 Effets secondaires	94
6.1.9. Inhibiteurs de la calcineurine (Tacrolimus et Pimecrolimus).....	94
6.1.9.1 Mécanisme d'action et pharmacologie	95
6.1.9.2 Efficacité	95
6.1.9.3 Application.....	95
6.1.9.4 Effets indésirables	96
6.1.9.5 Anthraline (Dithranol)	96
6.1.9.6 Mécanisme d'action et pharmacologie	96
6.1.9.7 Efficacité	96
6.1.9.8 Application.....	97
6.1.9.9 Effets secondaires	97
6.1.10. Acide salicylique	97
6.1.11. Acide lactique	98
6.1.12. Goudron de houille	98
6.1.12.1 Mécanisme d'action.....	98
6.1.12.2 Toxicité	99
6.1.13. Émollients.....	100
6.2. Photothérapie et photochimiothérapie.....	100
6.2.1. Introduction	100
6.2.2. Principes de base de la photomédecine et de la photochimie.....	101
6.2.3. Rayonnement ultraviolet (UV)	103
6.2.3.1 Mécanisme d'action dans le cas du psoriasis	103
6.2.3.2 UVR : Indications et contre-indications	104
6.2.4. Ultraviolet B (UVB)	106
6.2.4.1 UVB : Efficacité	106

6.2.4.1.1 BB-UVB.....	106
6.2.4.1.2 NB-UVB.....	107
6.2.4.1.3 Thérapie Goeckerman	107
6.2.4.1.4 UVB ciblé.....	108
6.2.4.2 Dosage et programmation	108
6.2.4.3 UVB : effets indésirables	110
6.2.4.4 UVB : thérapies combinées	111
6.2.4.4.1 Thérapies topiques.....	111
6.2.4.4.2 Thérapies systémiques.....	112
6.2.4.4.3 Photothérapie.....	113
6.2.4.5 UVB : Populations particulières de patients	113
6.2.4.5.1 Grossesse	113
6.2.4.5.2 Pédiatrie.....	114
6.2.4.6 UVB à domicile	114
6.2.5. PUVA PHOTOCHIMIOTHÉRAPIE	116
6.2.5.1 Indications.....	117
6.2.5.2 Efficacité	117
6.2.5.3 La PUVA comparée à la NB-UVB	119
6.2.5.4 Dosage.....	119
6.2.5.5 Populations particulières de patients.....	121
6.2.5.5.1 Grossesse	121
6.2.5.5.2 Usage pédiatrique	121
6.2.5.6 Contre-indications.....	121
6.2.5.7 PUVA : effets indésirables.....	122
6.2.5.7.1 PUVA systémique	122
6.2.5.7.2 PUVA topique	123
6.2.6. Thérapie laser pour le psoriasis	123
6.2.6.1 Le laser excimer	123
6.2.6.2 Laser à colorant pulsé	124
6.3. Traitements systémiques	125
6.3.1. Méthotrexate	125

6.3.1.1 Historique.....	125
6.3.1.2 Mécanisme d'action.....	125
6.3.1.3 Pharmacocinétique	126
6.3.1.4 Indications.....	126
6.3.1.5 Efficacité	126
6.3.1.6 Combinaison thérapeutique	127
6.3.1.7 Effets indésirables et surveillance.....	128
6.3.1.8 Contre-indications.....	129
6.3.1.9 Dosage.....	130
6.3.2. Acitrétine	130
6.3.2.1 Historique.....	130
6.3.2.2 Mécanisme d'action.....	131
6.3.2.3 Pharmacocinétique	131
6.3.2.4 Indications.....	132
6.3.2.5 Efficacité	132
6.3.2.6 Combinaisons thérapeutiques	133
6.3.2.7 Effets indésirables	133
6.3.2.8 Contre-indications et surveillance.....	135
6.3.2.9 Dosage.....	135
6.3.3. Cyclosporine	135
6.3.3.1 Historique.....	135
6.3.3.2 Mécanisme d'action.....	136
6.3.3.3 Pharmacocinétique	136
6.3.3.4 Indications.....	137
6.3.3.5 Efficacité	137
6.3.3.6 Effets indésirables et surveillance.....	138
6.3.3.7 Contre-indications.....	139
6.3.3.8 Dosage.....	140
6.3.3.9 Durée d'utilisation	140
6.4. Traitement Biologiques	141
6.4.1. Classes	141

6.4.1.1 TNF- α	141
6.4.1.1.1 Étanercept.....	141
6.4.1.1.2 Adalimumab	144
6.4.1.1.3 Infliximab	148
6.4.1.2 IL-12 and IL-23.....	151
6.4.1.2.1 Ustékinumab.....	151
6.4.1.3 Les Inhibiteur de l'IL-17	156
6.4.1.3.1 Ixekizumab	156
6.4.1.3.2 Secukinumab	159
6.4.1.3.3 Brodalumab	161
6.5. Pistes thérapeutiques	164
6.5.1. Futurs produits biologiques	164
6.5.2. Greffe de moelle allogène.....	164
6.5.2.1 Exemples.....	165
6.5.3. Médicaments topiques pour le psoriasis	166
6.5.3.1 P-3073 (calcipotriol, calcipotriene)	166
6.5.3.2 IDP-118 (Propionate d'halobétasol 0,01% / Tazarotène 0,045%)	167
6.5.3.3 M518101 pefcalcitol	167
6.5.3.4 Crisaborole	168
6.5.3.5 CT327	168
6.5.3.6 LAS41004	169
6.5.3.7 Tofacitinib.....	169
6.5.4. Médicaments par voie orale.....	170
6.5.4.1 Prurisol.....	170
6.5.4.1.1 XP23829 (ester d'acide fumarique)	170
6.5.4.1.2 KD-025.....	171
6.5.4.1.3 Alitretinoïn	172
6.5.4.1.4 Baricitinib.....	172
6.5.5. Médicaments injectables.....	173
6.5.5.1 Guselkumab	173
6.5.5.2 Tildrakizumab	173

6.5.5.3 Risankizumab.....	174
6.5.5.4 Abatacept	175
6.5.5.5 Neihulizumab.....	176
6.5.5.6 Namilumab.....	176
7. Conseils aux malades.....	177
7.1. Traitement	177
7.1.1. Thérapie topique	177
7.1.1.1 Corticostéroïdes	177
7.1.1.2 Analogues de la vitamine D.....	178
7.1.1.3 Rétinoïdes	178
7.1.1.4 Les inhibiteurs de la calcineurine	178
7.1.1.5 Acide salicylique.....	178
7.1.1.6 Goudron de houille	178
7.1.1.7 La thérapie de Goeckerman	179
7.1.1.8 Anthraline	179
7.1.2. La lumineothérapie.....	179
7.1.2.1 Lumière du soleil	179
7.1.2.2 UVB à large bande.....	180
7.1.2.3 UVB à bande étroite.....	180
7.1.2.4 Psoralène plus ultraviolet A (PUVA)	180
7.1.2.5 Laser à excimère	180
7.1.3. Médicaments par voie orale ou injectée	181
7.1.3.1 Les stéroïdes.....	181
7.1.3.2 Rétinoïdes	181
7.1.3.3 Méthotrexate	181
7.1.3.4 Cyclosporine	181
7.1.4. Les produits biologiques.....	182
7.1.5. Considérations relatives au traitement.....	182
7.2. Sur le psoriasis	183
7.3. Cures thermales	184
7.4. Les produits parapharmaceutiques	185

7.4.1. Les hydratantes cutanés/les émollients.....	185
7.4.2. Les kératolytiques.....	186
7.4.2.1 Urée.....	186
7.4.2.2 Alpha-Hydroxy -acide et Poly-Hydroxy- acide.....	186
7.5. Hygiène Conseils.....	187
7.6. Conseils du pharmacien	188
8. Les médicaments commercialisés au Maroc (exemples).....	189
Conclusion.....	192
Résumés.....	195
Références	199



Introduction



1. Introduction

Nos connaissances sur la pathogenèse du psoriasis et nos traitements continuent de progresser à un rythme extraordinaire. Le psoriasis touche approximativement 125 millions de personnes dans le monde entier, qui est 2,2% de la population mondiale [1]. Dans le monde entier, on a constaté que la prévalence varie à la fois géographiquement et parmi les différents groupes ethniques d'une même région et qu'elle est globalement plus élevée dans les endroits éloignés de l'équateur [2].

Le psoriasis peut se manifester à tout âge. Cependant, l'apparition de la maladie semble suivre une distribution bimodale, avec un pic vers 20 à 30 ans et de nouveau vers 50 à 60 ans [3].

Des antécédents familiaux de la maladie sont fréquents. Environ 30% des patients ont un parent au premier degré atteint de psoriasis, et le risque de psoriasis augmente avec le nombre de parents atteints d'un patient [4]. Le psoriasis est une maladie complexe à gérer. Il peut présenter une gravité très étendue, affectant considérablement les différentes parties du corps. Des zones très limitées à une maladie généralisée très diffuse peuvent être présentes, et le caractère des lésions peut varier d'une rougeur minime à d'épaisses plaques rouges squameuses. Les différentes présentations ajoutent à la complexité dans le choix du mode de traitement. Les plaques de psoriasis peuvent être défigurantes et gravement prurigineuses et/ou douloureuses. Les démangeaisons sont souvent le symptôme le plus gênant du psoriasis [5]. Le handicap fonctionnel dû au psoriasis est comparable ou même supérieur à celui observé dans d'autres maladies graves, notamment le cancer, la dépression et les maladies cardiaques.

Le psoriasis se manifeste cliniquement par des plaques érythémateuses surélevées et bien définies avec des bords irréguliers et des écailles argentées, affectant les membres supérieurs et inférieurs de manière égale, mais avec une prédilection pour les coudes, les genoux, le cuir chevelu et le tronc. Le psoriasis vulgaire ou psoriasis en plaques représente près de 90 % de la présentation dermatologique de la maladie, mais plusieurs autres formes, dont le psoriasis en gouttes, inverse, érythrodermique, pustulaire et palmoplantaire, peuvent se manifester, ainsi que l'atteinte des ongles. les personnes atteintes de psoriasis développent

également une arthrite psoriasique, qui provoque des douleurs, des raideurs et des gonflements dans et autour des articulations.

L'importance d'une nouvelle thérapie topique pour le psoriasis est encore plus grande qu'auparavant. Les nouvelles thérapies systémiques en cours de développement pour le psoriasis transforment une maladie grave en maladie légère chez une majorité de patients, un changement qui se prête à une thérapie topique. De nombreuses thérapies systémiques fonctionnent bien, mais elles sont lentes. Malheureusement, les progrès en matière de thérapie topique sont à la traîne par rapport aux nouveaux développements passionnants des traitements systémiques. Certaines nouvelles thérapies topiques sont en cours de développement et l'efficacité des anciennes thérapies topiques a été améliorée. Pour les maladies localisées qui sont réfractaires à la thérapie topique, la photothérapie ciblée aux ultraviolets B (UVB) utilisant le laser excimer s'est révélée très efficace. Il existe maintenant des formes de photothérapie qui utilisent des câbles à fibres optiques fines pour délivrer des UVB à bande étroite au cuir chevelu, et les UVB à bande étroite et à large bande sont encore largement utilisés pour les maladies réfractaires à la thérapie topique.

Bien que nos traitements pour le psoriasis léger à modéré soient meilleurs que ceux du passé, d'autres traitements sont encore nécessaires. Une grande partie des nouvelles informations sur les thérapies topiques implique leur utilisation en combinaison avec les nouvelles thérapies systémiques qui ont été développées.

2. La peau

2.1. La peau normale

2.1.1. Histologie

Un rappel de l'anatomie et de la physiologie de la peau saine est essentiel pour observer et comprendre les anomalies d'une peau psoriasique

La peau fait partie du système tégumentaire et est considérée comme le plus grand organe du corps humain. Il existe trois couches principales de peau : l'épiderme, le derme et l'hypoderme (graisse sous-cutanée) [6].

La première couche de la peau, la plus externe, est l'épiderme. L'épiderme est un épithélium pavimenteux stratifié qui contient quatre à cinq couches selon son emplacement [6] :

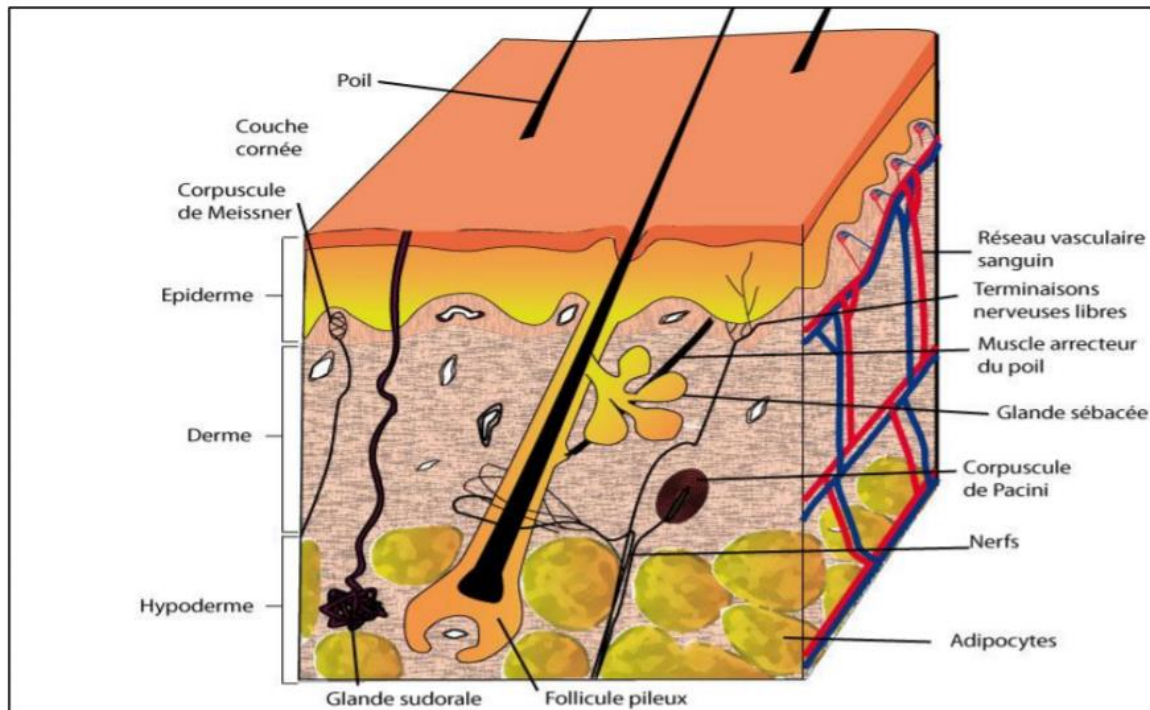


Figure 1 : Description de la structure de la peau et de ses composants majeurs [12].

L'épiderme correspond à un épithélium de revêtement stratifié, orthokératosique, pavimenteux, non vascularisé et innervé. Il est composé de 4 types de cellules : les kératinocytes, de provenance ectoblastique, les cellules de Merkel, issues des cellules souches de l'épiderme embryonnaire, et les mélanocytes, issues des crêtes neurales, les cellules de Langerhans, provenant de la moelle hématopoïétique. Les kératinocytes constituent 80 % des cellules de l'épiderme, en se déplaçant et en se différenciant de la profondeur à la surface, ils lui confèrent ses particularités morphologiques (cellules superficielles pavimenteuses et anuclées, stratification). Les 20% restants de cellules des autres types sont réparties entre les kératinocytes [7].

Stratum Basalis (La couche basale) : Cette couche est la plus profonde et la plus proche du derme. Elle est mitotiquement active et contient des mélanocytes, une seule rangée de kératinocytes et des cellules souches. Les mélanocytes sont le type de cellule responsable de la production de mélanine, une substance qui donne sa couleur à notre peau. Les kératinocytes de cette couche évoluent et mûrissent en se déplaçant vers l'extérieur/vers le haut pour créer les autres couches.

Stratum Spinosum (La couche épineuse) : Cette couche comprend la plus grande partie de l'épiderme et contient plusieurs couches de cellules reliées par des desmosomes. Ces desmosomes permettent aux cellules de rester étroitement liées les unes aux autres et ressemblent à des "épines" sur le plan architectural.

Stratum Granulosum (La couche granuleuse) : Cette couche contient plusieurs couches de cellules qui renferment des granules riches en lipides. Dans cette couche, les cellules commencent à s'immortaliser et à perdre leur noyau, à mesure qu'elles s'éloignent des nutriments situés dans les tissus plus profonds.

Stratum Lucidum (La couche claire) : cette couche n'existe que dans la peau épaisse de la plante des pieds et de la paume des mains et est constituée de cellules pour la plupart immortalisées. [6].

Stratum Corneum (La couche cornée) : Cette couche kératinisée sert de couche protectrice et constitue la couche la plus externe de l'épiderme. En raison de la kératinisation et de la teneur en lipides, cette couche permet de réguler la perte d'eau en empêchant l'évaporation interne des fluides. [8].

Au plus profond de l'épiderme se trouve le derme. Il s'agit d'une épaisse couche de tissu conjonctif composée de collagène et d'élastine qui permet à la peau d'être respectivement résistante et souple. Le derme contient également des terminaisons nerveuses, des vaisseaux sanguins et des structures annexielles telles que les tiges capillaires, les glandes sudoripares et les glandes sébacées. La couche apicale du derme se plie pour former des papilles qui s'étendent dans l'épiderme comme de minuscules saillies semblables à des doigts et est

appelée derme papillaire, tandis que la couche inférieure du derme est appelée derme réticulaire.

L'hypoderme est la troisième et plus profonde couche constituée principalement de tissu adipeux [6].

Il assure un rôle essentiel dans le stockage et la libération des lipides, organisant ainsi les stocks d'énergie de l'organisme en fonction des besoins et des apports [9].

1.1.1 Turnover cellulaire

Le renouvellement des cellules d'une peau saine a lieu tous les 21 jours. Les kératinocytes se différencient et migrent ensuite de la couche basale jusqu'à la couche cornée [10].

2.2. La peau atteinte de psoriasis

2.2.1. Histologie

La plaque psoriasique bien développée se compose d'une dermatite avec un aspect particulier, avec l'acanthose épidermique, la parakératose et un infiltrat inflammatoire largement mononucléaire, présentant en partie un épidermotropisme, il est important de faire la biopsie de la zone marginale d'une plaque psoriasique ou d'une papule psoriasique précoce. Les caractéristiques de ces sites actifs de la lésion psoriasique sont les suivantes : [11]

- 1- allongement régulier des crêtes rete avec épaissement dans leur partie inférieure
- 2- longues papilles oedémateuses et souvent en forme de massue
- 3-l'amincissement de la plaque suprapapillaire
- 4-absence focale de la couche granulaire
- 5-parakératose focale
- 6-micropustules of Kogoj
- 7-Micro-abcès de Munro

L'épiderme est caractérisé par une architecture spécifique au psoriasis avec des crêtes allongées qui sont fines dans leur partie supérieure et plus épaisses dans leur partie inférieure , Le nombre de mitoses est augmenté et remarquablement cette augmentation ne se limite pas à la couche de cellules basales mais concerne plutôt les premières couches de cellules suprabasales. Certaines spongioses peuvent être présentes, bien que cela ne soit en aucun cas une caractéristique de la lésion psoriasique. Les changements dans la zone de kératinisation ont un motif plus focal dans les axes horizontal et vertical, et cette organisation est spécifique au psoriasis. Les foyers parakératosiques coïncident avec l'absence focale de stratum granulosum. [11] Dans la couche cornée massive des paumes et de la plantes des pieds, le processus psoriasique est également disposé de manière focale, ce qui implique que le processus sous-jacent n'est pas seulement limité en taille mais aussi en durée.

Un autre aspect spécifique du psoriasis est l'exocytose de leucocytes polymorphonucléaires dans la peau sous forme de micropustules de Kogoj, Les pustules sont spongiformes avec des brins éosinophiles comme restes de kératinocytes entremêlés avec des leucocytes polymorphonucléaires. Ces pustules envahissent la couche cornée pour former les microabcès de Munro, Ces microabcès sont caractérisés par des restes de leucocytes polymorphonucléaires.

Dans le derme, la densité de l'infiltrat inflammatoire varie en fonction de la maturation focale de la lésion. L'infiltrat inflammatoire comprend des lymphocytes T, des monocytes, des macrophages, des leucocytes polymorphonucléaires et des mastocytes.

Les lésions psoriasiques naissantes sont caractérisées par un infiltrat inflammatoire mixte avec un certain épidermotropisme de lymphocytes T, de mastocytes et de monocytes/macrophages. Divers chercheurs ont étudié quels types de cellules sont les premiers envahisseurs. De nombreuses preuves montrent que le lymphocyte T est le premier envahisseur. L'augmentation de l'épaisseur de l'épiderme suit les changements inflammatoires [11].

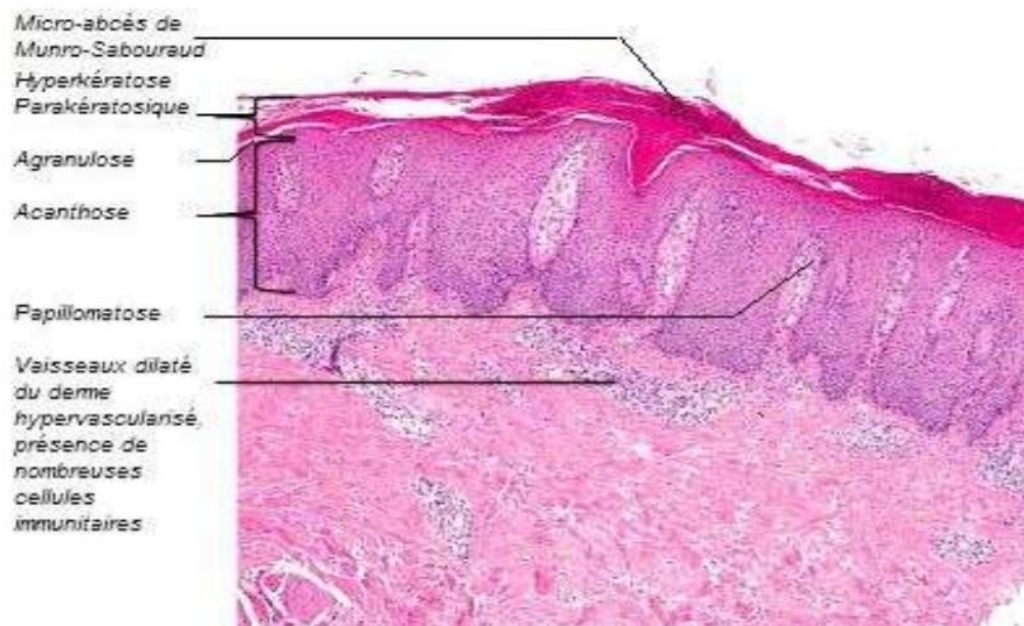
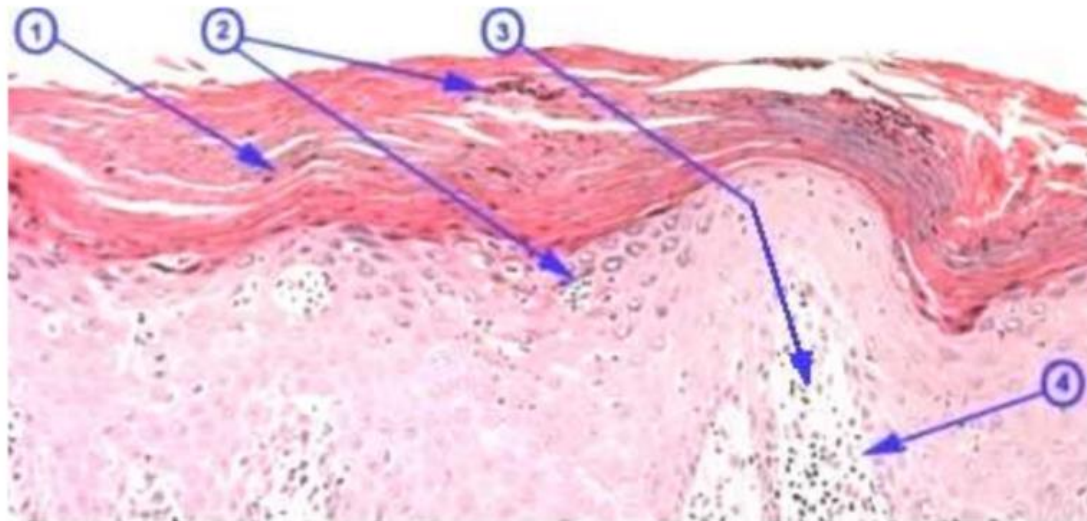


Figure 2 : Histologie d'une lésion psoriasique [13].



1) Polynucléaires neutrophiles dans la couche cornée; 2) Lymphocytes T et cellules dendritiques nombreuses dans l'épiderme; 3) Infiltration des lymphocytes et des cellules dendritiques dans le derme papillaire; 4) Présence anormale dans les papilles dermiques de cellules dendritiques matures activées et de plasmocytes

Figure 3 : Mise en évidence de la présence de cellules du système immunitaire au sein de divers tissus [14].

2.2.2. Turnover cellulaire accéléré

La peau d'un patient atteint de psoriasis connaît un renouvellement cellulaire accéléré. La procédure de migration des kératinocytes dans les différentes couches de l'épiderme est ainsi accélérée. Les 21 jours habituellement nécessaires à leur différenciation pendant leur déplacement vers les couches supérieures sont alors réduits à 3 jours [15].

3. Physiopathologie – Etiologies

3.1. Physiopathologie

Elle est schématisée dans la figure 4. Les trois types des cellules : les cellules dendritiques, les kératinocytes et les LT interviennent à la formation de la lésion du psoriasis en 5 étapes [16].

1) déclenchement de l'immunité innée cutanée, essentiellement des kératinocytes, par des excitations environnementales ; 2) Déclenchement de l'immunité adaptative, particulièrement les lymphocytes Th17 et Th1 , à travers les cellules dendritiques qui sont sensibilisées par les kératinocytes ; 3) la fabrication de cytokines et de chimiokines en grandes quantités par les kératinocytes, les cellules dendritiques et les lymphocytes; 4) stimulation de l'endothélium vasculaire, angiogenèse et mobilisation des leucocytes dans l'épiderme où ils maintiennent l'activation des kératinocytes ; 5) multiplication des kératinocytes avec détérioration de leur programme de différenciation conduisant à la survenance des lésions.

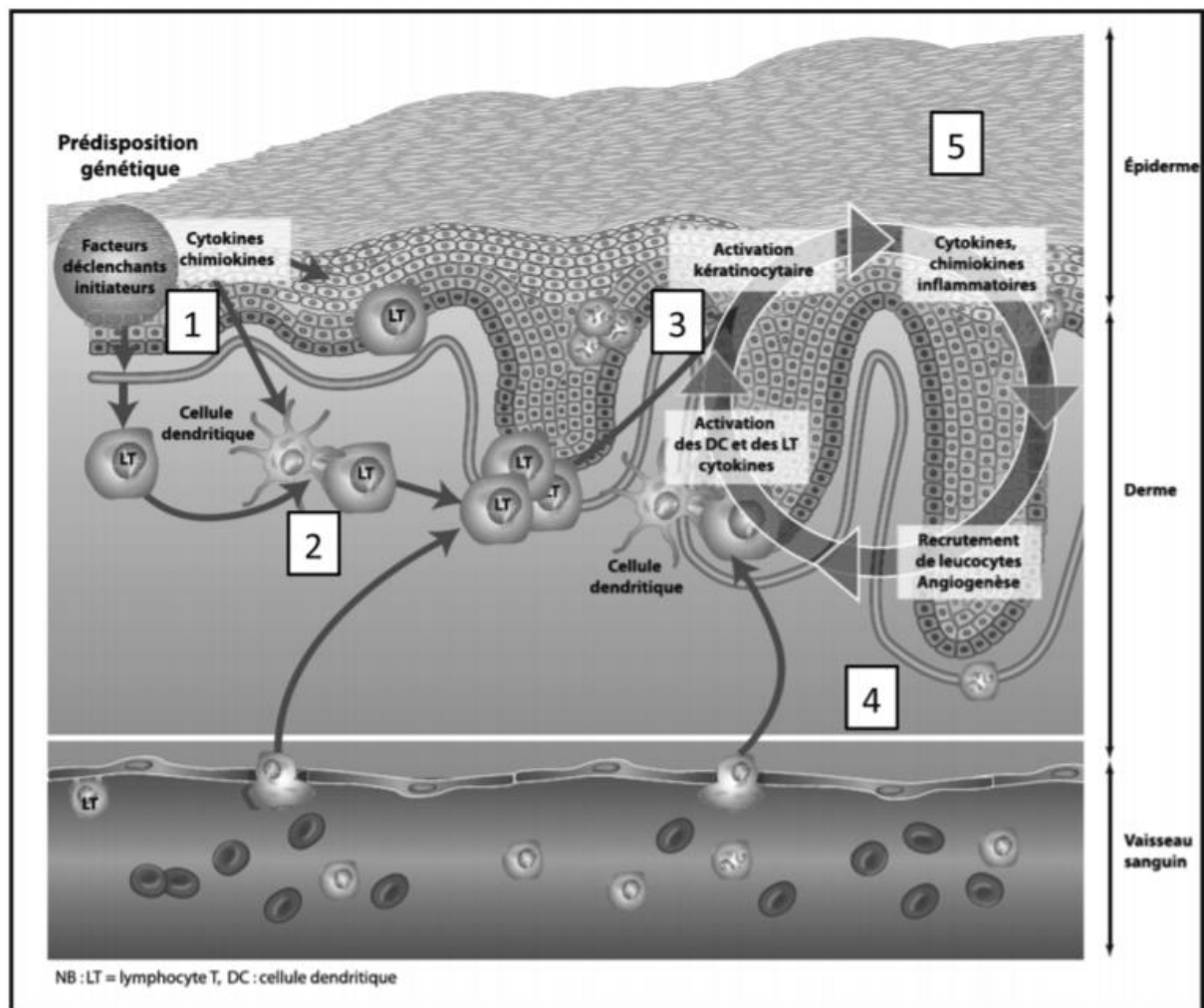


Figure 4 : La physiopathologie du psoriasis. Vous trouverez dans le texte l'explication des 5 étapes [16].

3.1.1. Dérèglements des kératinocytes

La principale perturbation à l'origine du psoriasis affecte les kératinocytes, qui ont une sensibilité supérieure à celle des kératinocytes chez les sujets normaux aux signaux physiques (traumatisme), chimiques (cutanés externes mais également les neurotransmetteurs sécrétés par les nerfs cutanés pendant le stress), et bactériens (microbiote cutané), etc. Toutefois, la découverte de cette hypersensibilité et le déclenchement de la pathologie exigent la stimulation des cellules dendritiques et des lymphocytes T, mais aussi la fabrication locale de cytokines, y compris $\text{TNF}\alpha$, $\text{IFN}\gamma$, IL-23 et IL-17 [16].

La supposition d'une détérioration intrinsèque des cellules épithéliales au cours du psoriasis se fonde sur de nombreux arguments. Les lésions du psoriasis se manifestent essentiellement sur les surfaces cutanées qui sont le terrain de micro-traumatismes fréquents (coudes et genoux) et sont susceptibles d'être provoquées par un traumatisme minimal de l'épiderme, ce qui définit le phénomène de Koebner. Les recherches génétiques démontrent des corrélations entre la maladie et les polymorphismes des gènes codant pour les protéines structurales de l'épiderme produites par les kératinocytes (kératines, les cornéo-desmosines). Dans le milieu de culture, les kératinocytes provenant de lésions cutanées ont des particularités fonctionnelles distinctes de celles des individus normaux et prolifèrent abondamment en réponse aux cytokines des lymphocytes T, dont IFN γ . En outre, des recherches récentes ont signalé l'existence d'ADN au sein du cytosol des kératinocytes psoriasiques non lésionnels, un événement très peu commun qui n'est pas constaté au niveau des kératinocytes de personnes normales ou chez les patients atteints d'une autre dermatose inflammatoire, la dermatite atopique.

L'ADN cytosolique provoque le déclenchement de l'inflammasome, une structure multicatalytique, et favorise ainsi la production de cytokines inflammatoires, dont l'IL-1b, et de peptides antimicrobiens, y compris la molécule LL37 (une cathelicidine), à travers les kératinocytes. Donc, le scénario actuel suppose que l'activation des kératinocytes est le principal signal indispensable au déclenchement de l'inflammation psoriasique.

Les kératinocytes constituent une source particulièrement riche en cytokines et chimiokines intervenant dans les détériorations vasculaires (angiogenèse, vasodilatation), le guidage des infiltrats inflammatoires (lymphocytes, cellules polynucléaires neutrophiles et dendritiques) et la mobilisation des cellules mobilisées dans les lésions psoriasiques (Figure 5) [16].

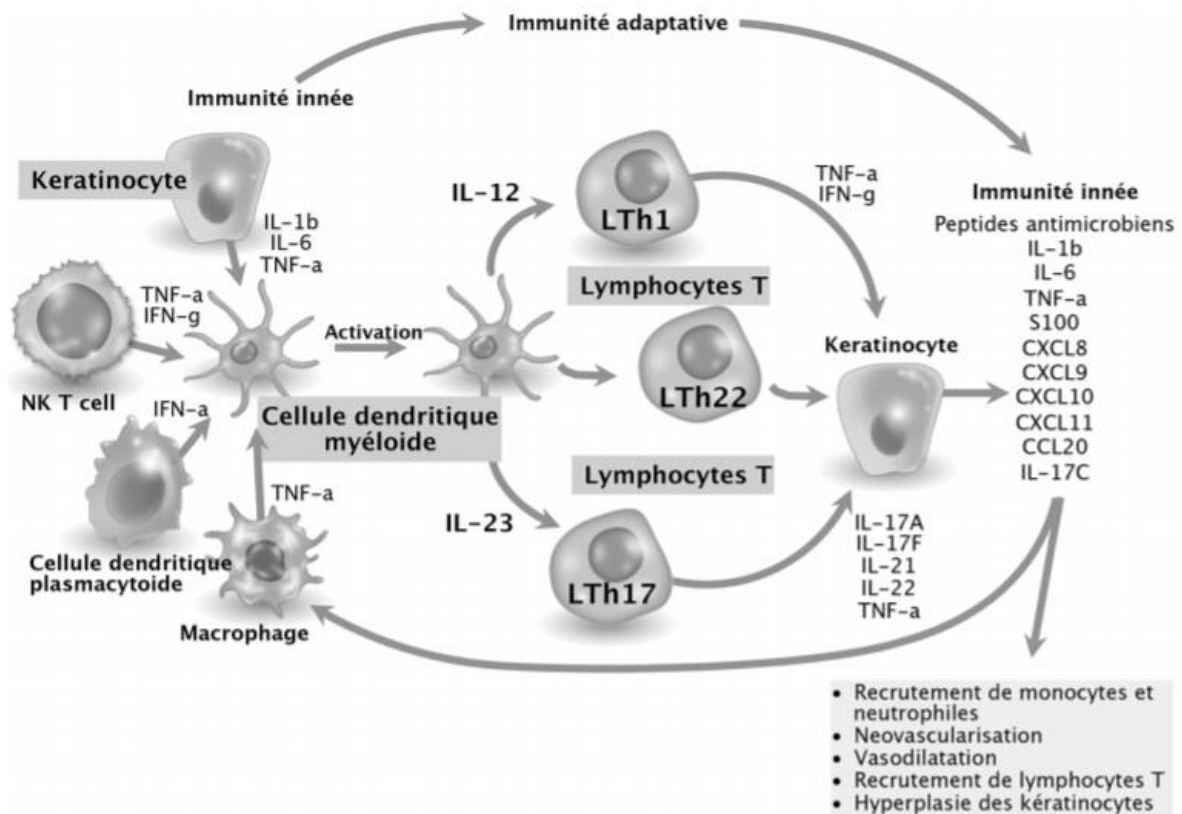


Figure 5 : Interdépendance cellules dendritiques/ kératinocytes /lymphocytes T : le cycle de la maladie de psoriasis. [16].

3.1.2. Le rôle des cellules dendritiques

Les cellules dendritiques constituent des cellules présentatrices d'antigènes qui effectuent une observation immunologique à la jonction entre l'immunité innée et l'immunité adaptative en communiquant avec les lymphocytes T CD8 et CD4, auxquels elles exposent des épitopes antigéniques dans les molécules du CMH de classe I et II. Ils fabriquent aussi de fortes quantités de cytokines pro-inflammatoires. Concernant la peau, trois catégories principales de DC ont été répertoriées : Les cellules de Langerhans dans l'épiderme, les cellules dendritiques plasmacytoïdes et les cellules dendritiques myéloïdes dermiques. Les éléments qui provoquent l'activation de ces cellules sont divers, cependant, une fois stimulées, de nombreuses cytokines (TNF- α , IFN- α , IL-12, IL-23 et IL-15) sont sécrétées, dirigeant les LT vers les DC et dirigeant la différenciation des LT en un effecteur pro-inflammatoire (Th1,

Th2, Th9, Th17, Th22, etc.) ou un régulateur/supprimeur (LTh3, LTreg producteur d'IL-10 et TGF β) [16].

Chez les personnes atteintes de psoriasis, les DC sont stimulées par des molécules fabriquées par des kératinocytes stressés. Les DC myéloïdes dermiques sont stimulées par l'IL-1 et TNF α et fabriquent l'IL-12 et l'IL-23, deux cytokines susceptibles de déclencher la différenciation des LT en Th1 et Th17 (figure 5). Les pDC sont stimulées par les complexes LL37/ADN qui provoquent la formation d'IFN α apte à renforcer l'activation des DC myéloïdes dermiques et leur production d'IL-12/IL-23.

La cellule dendritique plasmacytoïde est à la source d'une défaillance de la tolérance à l'ADN du soi. Traditionnellement, les pDC sont responsables des réponses antivirales en raison de leur aptitude à fabriquer de larges quantités d'IFN- α . Ils sont stimulés par des acides nucléiques viraux/bactériens (y compris l'ADN), qui excitent les récepteurs Toll-like (TLR) 7 et 9 exprimés spécifiquement dans les vésicules endosomales. Chez les personnes atteintes de psoriasis, à un stade infraclinique, les pDC traversent la peau de manière précoce, s'activent et produisent de l'IFN α .

Le phénomène initial qui conduit à la stimulation des pDC est de mieux en mieux identifié et semble confirmer l'hypothèse d'une cause auto-immune du psoriasis, basée sur une identification erronée de l'auto-ADN. Habituellement, les pDC ne sont pas stimulés en présence de l'auto-ADN, en revanche le peptide antimicrobien LL37, surexprimé dans les kératinocytes psoriasiques, qui se lie à cet auto-ADN, provoque les effets suivants permet de faire interagir le complexe ADN/LL37 sur le récepteur TLR9 et ainsi d'activer les pDC. De cette façon, LL37 semble être un acteur essentiel dans la détérioration de la tolérance à l'auto-ADN, menant finalement à une réaction inflammatoire auto-immune, coupable du psoriasis [16].

3.1.3. Le rôle des lymphocytes

3.1.3.1 Les trois signaux indispensables au déclenchement des LT pro-inflammatoires

La coopération entre DC et LT implique plusieurs molécules. La détection du complexe CMH/peptide antigénique à travers un récepteur T spécifique à l'antigène (TCR) est le 1er signal pour l'activation des LT naïfs. Chez les patients atteints de psoriasis, les peptides sont essentiellement exprimés par les molécules du CMH-II, qui activent les LT auxiliaires CD4⁺ (Th). À la localisation exacte du contact DC/LT, une aire de contact étroite est constituée pour un contact de longue de quelques minutes : c'est la "synapse immunologique". Le déclenchement total de la LT exige alors des signaux de costimulation qui représentent le deuxième signal. Il est fourni par des ligands de surface spécifiques qui associent le DC au LT : ICAM-1 au LFA-1, LFA-3 au CD2 et B7 (CD80/CD86) au CD28. Ces signaux de co-stimulation consolident le premier signal et favorisent la spécialisation et la croissance clonale des LT. La présentation d'un antigène (premier signal) non accompagné d'un second signal ne provoque pas le déclenchement des lymphocytes et entraîne au contraire une anergie (tolérance), avec une résistivité des LT à une nouvelle stimulation par les cellules présentatrices d'antigènes.

À ce stade de l'activation, le 3 signal apparaîtra. Il représente la sécrétion de cytokines par la DC, provoquant la spécialisation de CD4⁺ LT en cellules effectrices et leur prolifération ultérieure. Il y a différents types de LT effecteurs CD4⁺ (Th1, Th2, Th17, Th22), où le phénotype dépend principalement du type de cytokines sécrétées par la DC. Chez les personnes atteintes de psoriasis, l'IL-12 et l'IL-23 se rencontrent d'une manière amplifiée lors du 3 signal: elles facilitent l'émergence des lymphocytes Th1, Th17 et Th22, respectivement (Figure 5) [16].

3.1.3.2 Les cellules T sont impliquées dans l'inflammation psoriasique

La fonction de la LT a été démontrée dans le processus de formation des lésions cutanées il y a près de 30 ans. Les médicaments immunosuppresseurs des lymphocytes T tels que la cyclosporine et le tacrolimus de même que les immunobiologiques susceptibles de faire

disparaître ou de stopper l'activation de la LT (anticorps monoclonaux anti-CD4 et anti-CD3) sont extrêmement rentables et susceptibles de "blanchir" les patients souffrant de psoriasis sévère. De plus, chez des exemples animaux, la transférabilité de la LT du malade provoque des lésions de psoriasis aux animaux auxquels on a greffé une peau non lésionnelle du même malade. Les LT à caractère pathogène, autrement dit ceux qui sont chargées du processus de développement des lésions, se localisent dans le sang et la peau des patients et se manifestent sous forme d'expansions oligoclonales, ce qui suggère que l'antigène en cause de leur activation est un antigène protéique apparaissant habituellement dans la niche peptidique de complexe majeur d'histocompatibilité de classe I et/ou de classe II [16].

3.1.3.3 LTh1 et LTh17

Les recherches effectuées au cours des 10 dernières années ont porté sur l'étude des sous-populations de LT impliquées dans l'inflammation psoriasique et ont montré le caractère majeur de deux sous-populations : LTh1 produisant IFN γ , TNF α et IL-2 et LTh17 produisant IL-17 et IL-22. LTh1 et LTh17 se trouvent dans la peau et le sang des malades. En revanche, le Th2, qui produit l'IL-4 et l'IL-13, n'est présent qu'en très faible quantité. Ce statut immunologique LTh1+ LTh17+ LTh2- distingue le psoriasis des autres dermatoses inflammatoires qui montrent un statut différent de lymphocytes T. Par exemple, la dermatite atopique, également une dermatose très courante, est marquée par un profil LTh1+, LTh2+ et LTh17- [16].

3.1.4. L'implication des cytokines dans le psoriasis

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique liée à la sécrétion la plus massive de cytokines et de chimiokines, constituant une vraie tempête de cytokines. De nombreuses cytokines et chimiokines sont fabriquées par les kératinocytes, les lymphocytes T et les cellules dendritiques (figure 5). Dans ces trois cytokines, TNF α , l'IL-23 et l'IL-17, semblent jouer un rôle essentiels dans le processus inflammatoire du psoriasis tel que le confirme l'effet thérapeutique remarquable des immunobiologiques susceptibles de neutraliser leur action (anticorps anti-cytokines et récepteurs solubles de cytokines). Les recherches menées sur des malades recevant des traitements avec les différents agents immunobiologiques existants ont révélé le rôle primordial de l'axe IL-23/IL-17 [16].

3.1.4.1 Participation du facteur de nécrose tumorale (TNF α)

Sachant que quasiment toutes les cellules de la peau, y compris les kératinocytes et les LT, sont susceptibles de fabriquer TNF α , le type de cellule chargé de la fabrication au départ du TNF α reste incertain. Ainsi, le rapport existant entre le TNF α et la multiplication des kératinocytes fait toujours la cible d'intenses recherches axées sur une réponse aberrante des kératinocytes psoriasiés à la chaîne de transmission de signaux mettant en jeu les récepteurs du TNF α et de l'IFN γ . Le blocage de TNF α a constitué le 1^{er} traitement anti-cytokines, initialement dans la polyarthrite ensuite dans le psoriasis. Les 3 médicaments commercialisés, l'infliximab, l'adalimumab et l'étanercept, permettent une guérison de 75% chez la moitié des malades. Leur mode de fonctionnement essentiel est le blocage des fonctions des cellules dendritiques en stoppant la fabrication d'IL-23 [16].

3.1.4.2 Le rôle de l'interleukine 17

Les IL-17 et IL-22 proviennent de divers types de cellules, notamment les lymphocytes T et leurs cibles les cellules épithéliales. IL-17 est responsable des lésions du psoriasis, essentiellement les isoformes IL-17A et IL-17F. Au départ, on a pensé qu'elle constituait un seul type de LT, la LTh17, On sait actuellement que l'IL-17 et l'IL-22 sont fabriqués par des sous-populations distinctes nommées Th17 et Th22. Chacune des 2 cytokines réagit sur les kératinocytes, à des degrés différents : L'IL-17 provoque une stimulation des cellules accompagnée d'une multiplication excessive,, tandis que l'IL-22 ralentit la différenciation épithéliale.

L'IL-17 provoque des dommages par des effets pléiotropiques sur les cellules du système immunitaire, les kératinocytes et les fibroblastes avec le déclenchement de la fabrication d'un grand nombre de cytokines et de chimiokines qui favorisent le recrutement et la stimulation des leucocytes, y compris les neutrophiles et les lymphocytes qui se déplacent dans l'épiderme. Cela se produit en collaboration avec l'IL-23 et IFN γ . Le traitement du psoriasis par blocage direct de l'IL-17 par des anticorps est désormais le plus rapidement efficace [16].

3.1.4.3 Le rôle de l'interleukine 23

Ce type de cytokine, fabriqué à partir de cellules dendritiques, est chargé de la différenciation de la LT en Th17 productrice d'IL-17. Par conséquent, sa production au niveau de la peau du psoriasis provoque la naissance du LT en charge de la maladie. Les concentrations d'IL-23 sont très importantes dans les lésions de la peau et des recherches génétiques actuelles révèlent des polymorphismes au niveau des gènes codant pour les récepteurs d'IL-23 ou des gènes intervenant dans les molécules provoquées par l'axe IL-23 [16].

3.2. Étiologie

3.2.1. Génétique de psoriasis

Les enfants sont susceptibles d'hériter de la maladie de parents touchés par le psoriasis. Si au moins un des parents est touché par le psoriasis, le danger de développer le psoriasis chez l'enfant est de 30 %. Si ses deux parents sont affectés, il atteint 75 %. Cependant, il est impossible de prévoir qui sera atteint de psoriasis. [17].

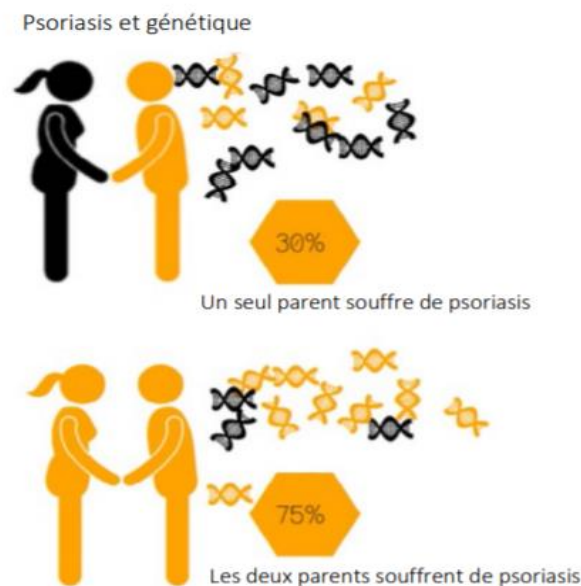


Figure 6 : Le psoriasis et la génétique [17].

3.2.1.1 LA PREUVE D'UNE COMPOSANTE GÉNÉTIQUE ET D'UN FACTEUR D'HÉRÉDITÉ

Toute discussion sur la génétique doit commencer par l'examen des preuves de l'existence d'une composante familiale de la maladie en question. Il est depuis longtemps reconnu que le psoriasis a une forte composante familiale, comme le montrent les études sur les familles et les jumeaux.

Les études sur les jumeaux comparent les taux de concordance des maladies entre des jumeaux monozygotes (MZ) et dizygotes (DZ) génétiquement identiques. Des études sur le psoriasis ont montré un taux de concordance allant de 20 à 70 % chez les jumeaux MZ et de 9 à 20 % chez les jumeaux DZ. Indiquant un risque plus élevé de maladie entre les jumeaux MZ les plus génétiquement similaires. Bien que ces chiffres reflètent toujours des gènes et un environnement partagés, les études jumelles permettent de distinguer la variation phénotypique en effets génétiques additifs, effets génétiques dominants, effets environnementaux communs (partagés) et effets environnementaux aléatoires (non partagés). L'héritabilité au sens large est définie comme la proportion de variance phénotypique qui peut être expliquée par tous les effets génétiques (additifs et dominants), et on estime qu'elle est assez élevée par rapport à d'autres maladies complexes, allant de 60% à 90% ce qui suggère que la génétique partagée joue un rôle beaucoup plus important que l'environnement partagé dans les estimations ci-dessus pour le psoriasis [20].

Une seule étude de jumeaux a été réalisée à ce jour sur le PsA, et elle a révélé que les taux de concordance de la maladie chez les jumeaux MZ et DZ étaient respectivement de 10% et 3,8%, selon les critères de diagnostic de Moll et Wright, et de 11% et 5%, selon les critères de classification de l'arthrite psoriasique (CASPAR) [18]. Malheureusement, il est difficile de distinguer les contributions de la génétique et de l'environnement partagé, car cette étude n'a pas permis d'estimer avec précision l'héritabilité.

3.2.1.2 Définition du phénotype de la maladie

La majorité des études sur le psoriasis ont cherché à déterminer les associations génétiques avec sa forme clinique la plus courante, le psoriasis en plaques chronique, par opposition aux formes moins courantes de psoriasis en gouttes, de psoriasis en flexion/inverse, de psoriasis érythrodermique et de psoriasis pustuleux. Pour réduire davantage l'hétérogénéité de la maladie, de nombreuses études ont également porté sur le psoriasis à apparition précoce (type 1), qui apparaît avant l'âge de 40 ans et dont on pense qu'il a une composante génétique plus forte que le psoriasis à apparition tardive (type 2) à ou après 40 ans, dont on pense qu'elle est en grande partie environnementale [19].

3.2.1.3 Études de liens

Les études de liaison à l'échelle du génome constituent l'une des plus anciennes investigations génétiques sur le psoriasis. Ces études ont identifié des marqueurs microsatellites associés au psoriasis en analysant leur coségrégation avec les individus affectés au sein des familles, et ont caractérisé les loci de susceptibilité au psoriasis PSORS1 à PSORS10, PSORS1, une région de 80-200 kb sur le chromosome 6p21.3, constitue le déterminant génétique du psoriasis le plus puissant et le plus important, représentant environ un tiers de l'hérédité. Plusieurs gènes dans cette région, notamment Le gène HLA-C du CMH, corneodesmosin et la protéine coiled coil alpha helical rod protein 1 (CCHCR1), ont été émis comme hypothèse pour piloter l'association [20].

Il y a maintenant suffisamment de preuves pour suggérer que le HLA-C, et plus particulièrement l'allèle C*0602, est la principale association dans les différentes populations. Il est intéressant de noter que l'association du HLA-C*0602 avec le psoriasis semble être limitée au psoriasis de type 1, est le plus fort avec le psoriasis en gouttes et le phénomène de Koebner, et il est associé à l'agrégation familiale et des maladies plus graves. PSORS2 a été mis en correspondance avec 17q24-25, qui contient des gènes potentiellement impliqués dans le système immunitaire et la dermatite atopique. Les loci PSORS restants ont été cartographiés dans différentes régions du génome, comme 4q34 (PSORS3, gène candidat IRF2). 1q21 (PSORS4, gènes candidats LOR, FLG, PGLYRP3 et 4, et gènes de la famille

S100 dans le complexe de différenciation épidermique), 3q21 (PSORS5, gènes candidats SLC12A8, CSTA et ZNF148), 19p13 (PSORS6, gène candidat JUNB), 1p32 (PSORS7, gènes candidats PTPN22 et IL23R), 16q (PSORS8, gènes candidats CX3CL1, CXCR3 et CARD15), 4q31 (PSORS9, gène candidat IL15) et 18p11 (PSORS10) [20].

3.2.1.4 Gènes associés à l'arthrite psoriasique et au psoriasis

La plupart des associations génétiques identifiées dans le psoriasis jusqu'à présent se sont également avérées être associées de manière significative au psA. Cela est vrai même pour le plus fort locus de susceptibilité au psoriasis, HLA-C*0602, dont la fréquence a été significativement augmentée chez les patients atteints de psA par rapport à la population générale, mais leur fréquence a considérablement diminué chez les patients atteints de Arthrite psoriasique par rapport aux patients atteints de psoriasis seul [20]. Cependant, d'autres études signalent la même fréquence de HLA-C*0602 chez les patients atteints de Arthrite psoriasique et de psoriasis. D'autres allèles de susceptibilité HLA du psoriasis, tels que HLA-B*1302 et B*5701, sont également associés au psoriasis et au psA dans diverses populations. bien que ces allèles forment des haplotypes avec le HLA-C*0602, et donc les associations sont probablement dues à un déséquilibre de liaison avec le HLA-C. Près de la région HLA, des associations avec le polymorphisme de Facteur de Nécrose Tumorale alpha238 et avec le psoriasis et le PsA ont été signalées et confirmées par une méta-analyse [20].

3.2.2. Infection

Le psoriasis peut être déclenché ou aggravé par un certain nombre des facteurs environnementaux, l'association entre le psoriasis en gouttes (GP) et l'infection streptococcique de la gorge est reconnue depuis le début du dernier siècle [21]. L'infection à streptocoques peut déclencher l'apparition de la GP chez les individus et peut être responsable de poussées en gouttes chez les personnes atteintes de psoriasis en plaques chronique [22]. Les organismes streptococciques sont internalisés dans les cellules épithéliales amygdaliennes, où ils restent protégés des traitements antibiotiques et des mécanismes de défense immunitaire [23]. Ici, ils persèverent, agissant comme un réservoir d'antigènes

stimulant la maladie. La preuve de la présence de clones de cellules T identiques dans les amygdales, les plaques psoriasiques et le sang périphérique étaye fortement ce concept [24]. De nombreux autres organismes infectieux ont été associés à des exacerbations du psoriasis, notamment l'herpès simplex, varicelle-zona, cytomégalo virus et parvovirus B19. Le véritable rôle de ces organismes dans le déclenchement du psoriasis reste incertain, et les grandes études examinant leur rôle n'ont pas été concluantes. L'association entre l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est bien établie [25]. Le psoriasis peut être aggravé ou détecté pour la première fois, à la suite d'une infection par le VIH. Il est paradoxal que le psoriasis se manifeste le plus souvent par un dysfonctionnement immunitaire croissant, contrairement à ce que l'on croit du psoriasis comme une maladie à médiation par les lymphocytes T CD4+, qui répond aux traitements supprimant les cellules T. Il est proposé qu'un dérèglement immunitaire profond associé au VIH puisse entraîner une réaction croisée des cellules T CD8+ cytotoxiques avec le HLA Cw0602 [26]. Les thérapies antirétrovirales hautement actives semblent les plus efficaces pour traiter le psoriasis associé au VIH [25].

3.2.3. MÉDICATION

De nombreux médicaments ont été impliqués dans le déclenchement ou l'exacerbation du psoriasis. La force des preuves impliquant différents médicaments dans les poussées de psoriasis est très variable. Les drogues qui présentent le plus de preuves de culpabilité sont les sels de lithium, les antipaludiques, l'interféron alpha et les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF) alpha. Le retrait rapide des stéroïdes systémiques ou topiques superpuissants peut induire un psoriasis pustuleux en plus des poussées de psoriasis en plaques chronique. Il a été rapporté que le lithium exacerbe le psoriasis préexistant et induit le psoriasis chez des personnes qui n'étaient pas affectées auparavant. Il a été démontré que le lithium réduit la prolifération des kératinocytes via la glycogène synthase kinase-3 et le facteur nucléaire des cellules T activées. On a également signalé que l'hydroxychloroquine et la chloroquine exacerbent et, moins fréquemment, induisent le psoriasis. L'exacerbation des Antipaludiques de la maladie existante est fréquente, avec une incidence pouvant atteindre 41% dans une série. Une érythrodermie psoriasique induite par l'hydroxychloroquine a également été signalée [27].

L'aggravation du psoriasis au cours du traitement à l'interféron alpha pour l'hépatite C ou la sclérose en plaques est largement signalée. Les exacerbations répondent généralement aux traitements du psoriasis et nécessitent rarement l'arrêt de la thérapie par l'interféron. Le psoriasis induit par un antagoniste du TNF-alpha peut survenir à tout moment pendant le traitement et peut être morphologiquement atypique. Chez la plupart des patients, cependant, il n'exige pas l'arrêt du traitement. Les éruptions sont le plus souvent pustulaires et se produisent plus fréquemment sur les paumes des mains ou la plante des pieds. Une incidence accrue est signalée chez les femmes et chez les fumeurs actuels ou précédents. L'association d'un traitement anti-TNF alpha et d'immunosuppresseurs peut réduire le risque de psoriasis paradoxal [27].

Une vaste étude cas-témoins menée au Royaume-Uni sur l'association entre les bêta-bloquants et le psoriasis n'a pas constaté d'augmentation de l'incidence du psoriasis avec le traitement par bêta-bloquants. Les rapports précédents sur les éruptions psoriasiformes chez les personnes recevant un traitement par bêta-bloquants se limitent à de petites séries et à des rapports de cas.

Les preuves du lien entre le traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et l'exacerbation du psoriasis sont limitées à de petites séries de cas et à une étude croisée. En outre, une vaste analyse cas-témoins n'a pas révélé de risque accru de psoriasis en cas d'utilisation d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou d'un autre médicament antihypertenseur.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont peut-être l'un des médicaments les plus couramment prescrits dans le monde. Malgré leur usage répandu, seul un nombre limité de rapports les mettent en cause dans l'exacerbation du psoriasis. L'indométhacine topique a été signalée comme exacerbant le psoriasis chez 14 sur 20 patients. Dans une étude croisée en double aveugle qui a suivi, l'indométhacine orale n'a exacerbé le psoriasis que chez deux patients sur cinq. Une vaste étude de cohorte évaluant le risque de psoriasis et d'arthrite psoriasique (PsA) avec l'utilisation d'aspirine, d'AINS et d'acétaminophène a révélé un rapport de danger (HR) marginalement significatif pour le PsA et les AINS. Aucune association entre la consommation d'aspirine et le psoriasis a été trouvée et le rapport des risques (HR) pour le

psoriasis et les AINS, l'aspirine et l'acétaminophène n'étaient pas statistiquement significatifs [27].

Des phénomènes de rebond et de tachyphylaxie peuvent se produire avec l'utilisation de corticostéroïdes. L'arrêt brusque du traitement aux corticostéroïdes peut déstabiliser le psoriasis et, par conséquent, il est préférable d'arrêter progressivement le traitement [27].

3.2.4. LA DÉTRESSE PSYCHOLOGIQUE

En 1977, Seville et al. ont identifié que 41% des patients atteints de psoriasis dans une étude de cohorte prospective ont rapporté un événement de stress spécifique avant la récurrence de leur maladie de peau. On sait maintenant que la détresse psychologique est associée au psoriasis, à la fois comme conséquence de la maladie et comme influence potentiellement aggravante. Les mécanismes physiopathologiques sous-jacents responsables de ce phénomène ne sont pas entièrement compris. Environ 80 % des patients atteints de psoriasis déclarent que le stress est un déclencheur de leur maladie de peau. Gupta et al. ont identifié que certains individus semblent être des "réacteurs à haut stress", alors que d'autres sont des "réacteurs à faible stress". Les personnes identifiées comme étant des réacteurs de stress élevé ont tendance à avoir un psoriasis plus grave et à souffrir davantage du stress quotidien associé au psoriasis. Les patients atteints de psoriasis modéré à sévère ont un risque accru de dépression, d'anxiété et de suicide par rapport à la population générale. De plus en plus de recherches suggèrent que les réponses inflammatoires jouent un rôle important dans la pathophysiologie de la dépression. On a constaté que les patients déprimés présentaient des taux plus élevés de cytokines pro-inflammatoires, de protéines de phase aiguë, de chimiokines et de molécules d'adhésion cellulaire. Les réponses immunitaires cutanées innées et adaptatives peuvent être influencées par le stress psychologique. La preuve que le système nerveux périphérique cutané joue un rôle crucial dans l'hémostase de la peau a conduit au concept d'axe neurocutané. Kleyn et al. ont démontré une réduction significative de la fréquence des cellules de Langerhans épidermiques, de l'expression modulée du produit génique des neuropeptides et du peptide lié au gène de la calcitonine chez des sujets soumis à un stress social aigu. Il a été démontré que le stress psychologique diminue sensiblement les pourcentages de leucocytes dans le sang et entraîne une immunosuppression dans un certain

nombre de systèmes, y compris le rejet des greffes de peau. Il a été démontré que les patients atteints de psoriasis qui signalent des poussées exacerbées par le stress présentent des taux réduits de cortisol et d'épinéphrine, ce qui suggère que la réponse du système hypothalamo-hypophyso-surrénalien est émoussé chez les psoriasiques sensibles aux facteurs de stress psychologiques [27].

3.2.5. Le tabagisme

L'association entre le psoriasis pustuleux palmoplantaire et le tabagisme a été constatée pour la première fois en 1985 [28]. L'augmentation du taux de tabagisme chez les patients atteints de psoriasis, par rapport à la population normale, est maintenant bien établie. Bien que le comportement des fumeurs soit étroitement lié à la consommation d'alcool, les données contrôlant l'alcool suggèrent que le tabagisme est un facteur de risque indépendant pour le développement du psoriasis [29]. Le tabagisme augmente jusqu'à 3,3 fois le risque de développer un psoriasis et l'augmentation du nombre de paquets par an augmente ce risque [30]. En outre, un risque accru de plus grande gravité de la maladie et de la PsA est identifié chez les fumeurs [31].

3.2.6. Lumière du soleil

La lumière du soleil est un spectre continu de rayonnement électromagnétique comprenant la lumière visible, la lumière ultraviolette (UV) et le rayonnement infrarouge. La composante ultraviolette de la lumière solaire induit une immunosuppression à médiation cellulaire [32]. L'effet bénéfique du soleil sur les affections cutanées, notamment le vitiligo et le psoriasis sont reconnus depuis des siècles. La majorité des patients atteints de psoriasis bénéficient d'une amélioration de leur état cutané grâce à l'exposition au soleil. On estime cependant qu'entre 5 et 20 % des patients atteints de psoriasis sont atteints de psoriasis photosensible [33]. Le mécanisme exact qui sous-tend cette situation n'est pas clair. La kœbnerisation du psoriasis après un coup de soleil [34]. ou après une éruption de lumière polymorphe [35]. Et la coexistence d'autres troubles photosensibles [36] ont été proposées comme mécanismes sous-jacents. Rutter et al. ont découvert que les patients peuvent avoir un test de photosensibilité monochromatique normal aux UVB à bande étroite, aux UVA et au

rayonnement visible, alors que la provocation par les UVA à large bande produit une réponse clinique anormale [33]. Le groupe a également suggéré que le psoriasis photoaggravé avait une prédominance féminine et une forte association avec l'antigène leucocytaire humain (HLA)-Cw6.

3.2.7. Abus d'alcool

La consommation d'alcool est plus élevée chez les patients atteints de psoriasis que dans la population générale [37]. Une prévalence et une incidence plus élevées du psoriasis dans une population de patients atteints d'une maladie hépatique alcoolique ont été démontrées précédemment [38]. Il existe des preuves solides d'une association positive entre la consommation d'alcool et le risque psoriasique. [39]. Les mécanismes exacts responsables restent à élucider. Une fois consommé, l'alcool est rapidement absorbé dans le sang et des quantités mesurables d'éthanol sont excrétées à travers la peau. Il est suggéré que l'altération de la fonction barrière de la peau psoriasique pourrait entraîner une augmentation de l'absorption d'antigènes, ce qui pourrait déclencher une hyperprolifération des kératinocytes et une libération de cytokines pro-inflammatoires caractéristiques du psoriasis [40]. Le psoriasis des grands buveurs est généralement plus grave et plus étendu [41]. Dans une étude sur l'observance du traitement médical du psoriasis, l'observance moyenne des médicaments pour les patients qui se déclarent non-buveurs de boissons alcoolisées était de 91,5%, alors qu'il était de 53,4% pour ceux qui ont consommé de l'alcool. La consommation d'alcool est la principale raison invoquée pour expliquer l'absence de doses de traitement [42].

3.2.8. Traumatisme

Le phénomène de Koebner, par lequel des lésions psoriasiques se sont développées dans la peau non atteinte de patients psoriasiques à la suite d'un traumatisme, a été décrit pour la première fois en 1876 [43]. Jusqu'à 25 % des patients signalent une exacerbation du psoriasis dans les zones de traumatisme. Les facteurs de provocation comprennent les brûlures, les frottements, les piqûres d'insectes, l'incision chirurgicale, le zona, la syphilis et le traitement aux UVB [44,45].

4. Diagnostic clinique

4.1. Le diagnostic positif

4.1.1. Plaque psoriasis

Des lésions surélevées, rouges et squameuses sont la marque du psoriasis. Ces grandes zones surélevées sont décrites dans la terminologie dermatologique comme des plaques. Contrairement à de nombreuses autres lésions inflammatoires, les plaques psoriasiques ont des bords bien définis, peuvent être étonnamment stables et persistent parfois sans changement pendant mois et même des années. La plaque typique est élevée de 2 à 3 mm au-dessus de la surface de la peau, elle est écailleuse et présente une bordure rougeâtre et très nettement délimitée (figure 7). La couleur peut varier en fonction du type de peau et de la localisation des lésions. Une couleur rougeâtre vive sera observée dans les formes aiguës, par exemple celles induites par une irritation, une lumière UV ou un traumatisme (figure 8a). Les lésions plus anciennes peuvent avoir une coloration rougeâtre plus sombre, parfois avec une teinte brunâtre (figure 8b). Dans les zones séborrhéiques, une couleur jaunâtre peut se développer [46].



Figure 7 : Psoriasis en plaques avec des bords nettement délimités, recouverts de squames argentées [46].

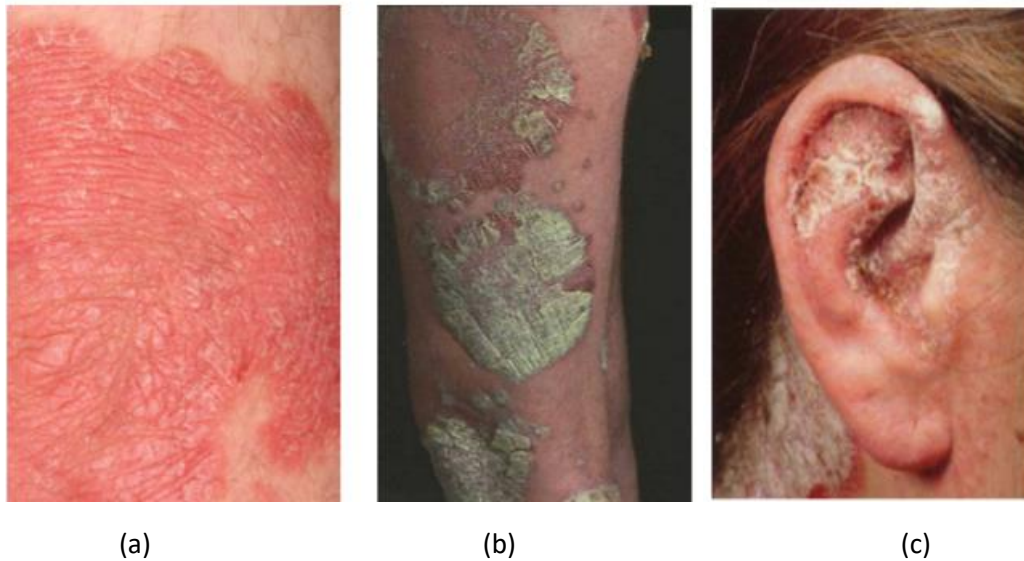


Figure 8 : Différents aspects des plaques psoriasiques. (a) Plaque psoriasique avec moins de desquamation et une couleur rouge clair, peut-être récemment déclenchée. (b) Plaque de psoriasis chronique avec une coloration brunâtre. (c) Grandes écailles argentées [46].

Si elles ne sont pas traitées, de grandes écailles argentées contenant de petits points noirs représentant des inclusions d'érythrocytes dans les écailles couvrent la surface (figure 8c). Les écailles sont grandes et souvent de plusieurs centimètres de diamètre, et leur aspect argenté, parfois semblable à celui de l'amiante, ainsi que leur grande taille sont uniques parmi toutes les maladies de peau érythémato-squameuses. Si les écailles sont retirées de la surface de la plaque, une fine membrane brillante devient visible, qui représente les dernières couches de kératinocytes du spinosum de la couche inférieure et la couche basale, juste au-dessus du corps papillaire avec ses capillaires dilatés. Par conséquent, cette membrane brillante (également appelée dernière cuticule) est assez rouge et brillante (figure 9a). En grattant la dernière cuticule, apparaissent de petites gouttelettes de sang, provenant des capillaires du corps papillaire. Ce phénomène a été décrit pour la première fois par Heinrich Auspitz, un dermatologue autrichien, et est appelé signe d'Auspitz. (Figure 9b). Ces gouttelettes de sang sont souvent appelées "rosée sanglante". Ces signes peuvent se manifester sur toutes les plaques psoriasiques, mais la manifestation est quelque peu désagréable et douloureuse pour le patient et n'est donc pas normalement utilisée à des fins de diagnostic ; dans les cas peu clairs, cependant, elles s'avèrent très utiles. La taille d'une plaque psoriasique est évidemment

variable, mais chaque plaque psoriasique commence par des lésions de la taille d'une pointe qui augmentent progressivement en taille (figure 10). Des plaques plus grandes peuvent également se développer par la coalescence de plusieurs plaques dans une même zone qui, par croissance continue, se rejoignent et fusionnent en des zones plus grandes pouvant atteindre 1 m ou plus de diamètre (par exemple sur le tronc de certains patients). En général, il existe des plaques petites et grandes simultanément [46].

Des formes morphologiques particulières peuvent apparaître lorsque certaines plaques individuelles fusionnent, et parfois ces zones donnent l'impression de structures géographiques, en simulant parfois certains pays ou certaines îles sur une carte. Dans ce cas, le terme de psoriasis géographique (figure 11a) a été inventé. Chez d'autres patients, les plaques peuvent présenter une cicatrisation centrale, ne laissant que le bord périphérique actif d'une lésion ; Ces lésions anulaires du psoriasis dit annulaire ou circiné (figure 11b) peuvent poser des aspects spécifiques de diagnostic différentiel et sont parfois difficiles à interpréter correctement pour un débutant, surtout si l'anneau est très mince. Dans de tels cas, la présence de lésions psoriasiques dans d'autres sites de prédilection peut donner un indice vers le bon diagnostic [46].

Les cas où les écailles sont particulièrement épaisses, ou ceux où les écailles sont imbibées de sérum formant des masses cornées irrégulières ressemblent à la surface des huîtres, et sont donc appelés psoriasis rupoïde ou ostracéen (figure 12). Il faut être attentif à la présence de symptômes articulaires, car cette apparence est fréquente chez les patients souffrant d'arthrite réactive (syndrome de Reiter) [46].

Les sites de prédilection du psoriasis en plaques comprennent le cuir chevelu, en particulier les zones rétroauriculaires (figure 13a), et les sites extenseurs des extrémités, en particulier les coudes et les genoux (figure 13b-c), ainsi que la région sacro-iliaque (figure 13d). Parfois, de petites plaques, également d'une grande spécificité diagnostique, apparaissent dans la zone ombilicale (figure 13e) et dans le rima ani (figure 13f). La raison de cette préférence anatomique du psoriasis en plaques n'est pas connue. Dans les cas typiques, le psoriasis ne peut être confondu avec aucune autre maladie de la peau. Toutefois, les cas atypiques, tels que la coïncidence avec une dermatite séborrhéique ou une dermatite de

contact, les lésions précoces ou irritées, les lésions traitées ou le psoriasis en une localisation atypique (c'est-à-dire intertrigineuse, palmoplantaire) peut poser de grandes difficultés, voire rendre impossible un diagnostic correct, même pour un dermatopathologiste expérimenté [46].

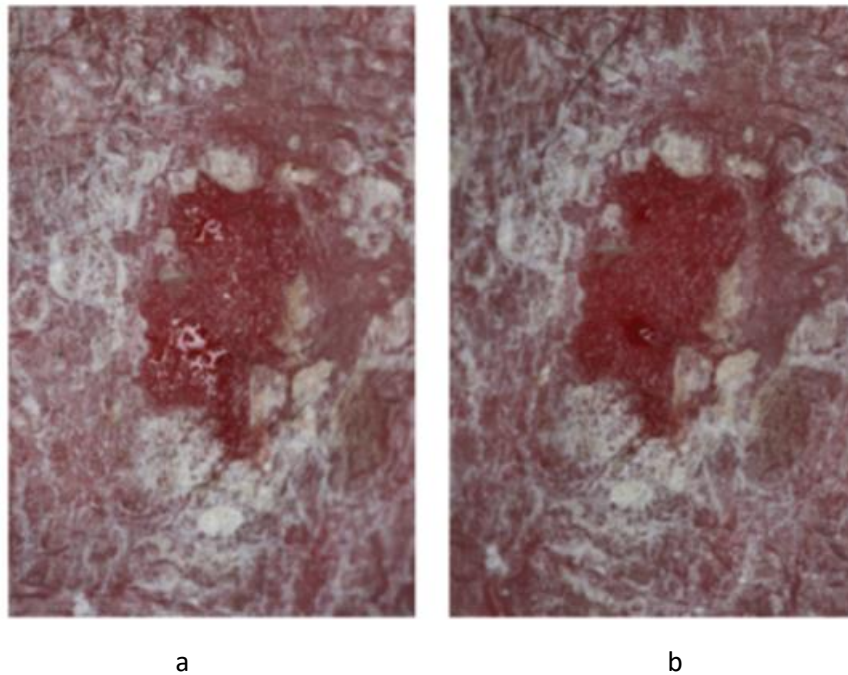


Figure 9 : Caractéristiques de la plaque psoriasique. (a) Dernière cuticule. Après avoir enlevé les écailles, on observe le stratum spinosum, à l'aspect brillant et couvert de gouttelettes de sérum.(b) Le phénomène d'Auspitz. Après l'enlèvement de la dernière cuticule, les boucles capillaires de la strate papillaire du derme supérieur se mettent à saigner, provoquant de minuscules gouttelettes de sang (rosée sanglante).[46].



Figure 10 : Minuscules lésions précoces du psoriasis: lésions localisées [46].

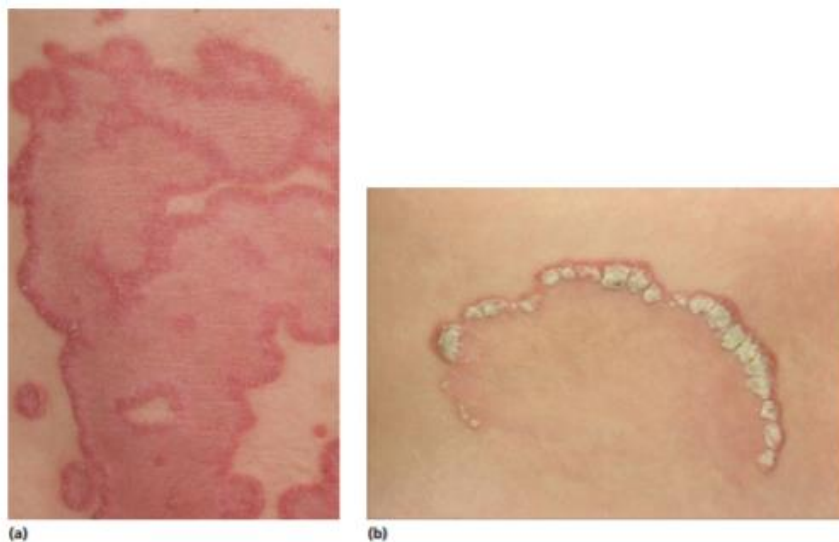


Figure 11 : (a) Psoriasis géographique (Danemark ?) créé par la coalescence de plaques psoriasiques. (b) Psoriasis circiné. [46].



Figure 12 : Psoriasis rupoïde avec une grande quantité de sérum incrustée entre les cornéocytes.



Figure 13 : Différentes localisations des plaques psoriasiques. (a) Plaques rétro-auriculaires. (b) Lésions sur les sites extenseurs des bras. (c) Plaque sur le site extenseur de la jambe. (d) Atteinte de la région iléosacrée. (e) Plaque péri-ombilicale. (f) Lésion dans le rima ani-note l'absence de desquamation [46].

4.1.1.1 Approche diagnostique du psoriasis

Le psoriasis est diagnostiqué dans la plupart des cas sur la base de l'aspect clinique : couleur et morphologie des plaques, c'est-à-dire une bordure bien définie, localisation aux sites de prédilection, et symptômes subjectifs tels que démangeaisons et sensation de douleur. Il est recommandé d'adopter une approche normalisée pour un patient dont on soupçonne qu'il souffre de psoriasis, et nous suivons systématiquement les étapes suivantes [46] :

- 1- analyse des caractéristiques de chaque lésion cutanée : bordure, couleur, squames et symptômes.
- 2- évaluation de la localisation et de la distribution des lésions individuelles : implication des sites de prédilection, distribution symétrique et lésions "cachées" ;
- 3- présence de "signes de psoriasis" : phénomène caractéristique, dernière cuticule et rosée sanglante (phénomène d'Auspitz).
- 4- l'exclusion des diagnostics différentiels potentiels : peut inclure d'autres examens tels que les tests épicutanés, les cultures microbiennes, les examens immunologiques et la biopsie cutanée.

4.1.1.2 Psoriasis en plaques dans des localisations particulières

4.1.1.2.1 Psoriasis du cuir chevelu

La zone la plus fréquemment touchée par le psoriasis est le cuir chevelu. En termes généraux, les lésions sont similaires à celles qui se produisent sur la peau libre du corps, mais elles sont plus difficiles à visualiser et à examiner car elles sont couvertes par les cheveux du cuir chevelu. Sur le cuir chevelu, les lésions psoriasiques se produisent principalement dans les zones de croissance des cheveux, ce qui signifie que les zones chauves des hommes ou des femmes atteints d'alopécie androgénétique ou d'autres types d'alopécie sont rarement touchées. Cependant, la lésion psoriasique peut typiquement franchir la frontière entre les zones poilues et non poilues de plus d'un centimètre (figure 14a). Les plaques psoriasiques présentent le même type de grandes écailles argentées que sur la surface libre du corps, ayant parfois une teinte jaunâtre. La zone la plus fréquemment affectée sur le cuir chevelu est la

zone rétro-auriculaire (voir figure 13a), la zone affectée peut varier de petites papules ou plaques minuscules à la totalité du cuir chevelu (figure 14b), ce qui peut entraîner une perte de cheveux partielle ou même complète en raison de l'inflammation (figure 14c). La perte de cheveux cicatricielle ne se produit pratiquement jamais. Comme le psoriasis du cuir chevelu peut provoquer des démangeaisons gênantes, des problèmes secondaires dus au grattage sont fréquemment observés, le plus souvent indiqués par des croûtes sanglantes recouvrant les plaques psoriasiques. Pour les patients, l'un des symptômes les plus dérangeants du psoriasis du cuir chevelu est la production fréquente de squames, qui sont différentes de celles des pellicules ordinaires en raison de leur taille et de leur couleur, mais aussi parfois de leur nombre important. Il est donc impossible pour certains patients de porter des costumes sombres, car les épaules et le dos peuvent être recouverts d'écailles argentées en peu de temps [46].

Le psoriasis du cuir chevelu joue souvent un rôle important dans le diagnostic des patients souffrant d'un psoriasis minime, lorsqu'on recherche des signes clairs de psoriasis. Une inspection minutieuse du cuir chevelu, en particulier de la zone rétroauriculaire, est toujours utile pour confirmer ou exclure le diagnostic de psoriasis [46].

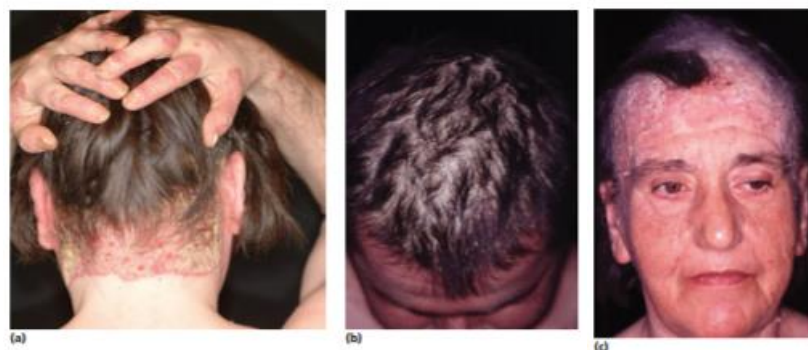


Figure 14 : Psoriasis du cuir chevelu : (a) Psoriasis du cuir chevelu transgressant la frontière entre cuir chevelu poilu et non poilu. (b) Atteinte étendue du cuir chevelu. (c) Perte de cheveux en cas d'atteinte étendue du cuir chevelu psoriasique [46].

4.1.1.2.2 Psoriasis intertrigineux

Le psoriasis intertrigineux est défini comme un psoriasis impliquant les zones intertrigineuses. Bien qu'il existe de nombreuses zones intertrigineuses dans l'organisme, la fréquence de l'atteinte diffère sensiblement. Les endroits les plus fréquemment touchés sont le pli anal, suivi par la région ombilicale, les régions sous-mammaires chez les femmes obèses et les plis abdominaux chez les patients obèses des deux sexes. L'atteinte de la zone inguinale par le psoriasis est également assez fréquente, alors que les aisselles sont moins fréquemment touchées.

Le psoriasis intertrigineux est traité ici comme une manifestation distincte du psoriasis en plaques car la localisation intertrigineuse entraîne une modification de la morphologie (Figure 15a-c). Les écailles franches, en particulier les écailles blanches argentées, ne se produisent pas dans les zones intertrigineuses. Au lieu de cela, la couche cornée épaissie semble macérée, c'est-à-dire hydratée, avec un aspect quelque peu cireux et brillant. Les zones sont rouges, bien délimitées et souvent douloureuses. Dans le pli anal, les fissures peuvent compliquer le tableau clinique et alourdir encore la charge de morbidité. Le psoriasis intertrigineux est considéré comme étant déclenché par la colonisation microbienne de ces zones. Cependant, on ne constate pas de colonisation franche par des bactéries ou des espèces de candida. Le psoriasis intertrigineux peut également être utile lorsqu'il faut établir le diagnostic chez des patients n'ayant qu'une légère atteinte cutanée. L'inspection de l'ombilic et du pli anal est particulièrement utile, mais comme indiqué ci-dessus, il faut être bien conscient de la présentation clinique du psoriasis intertrigineux afin de faire le bon diagnostic et de ne pas mal diagnostiquer les manifestations comme une infection à candida ou une dermatite intertrigineuse. L'histologie du psoriasis intertrigineux n'est pas particulièrement utile, car les caractéristiques classiques du psoriasis ne sont que partiellement présentes. L'hyperkératose n'étant que discrètement présente, l'histologiste se retrouve avec une acanthose et une papillomatose ainsi qu'un fort infiltrat inflammatoire contenant de nombreux neutrophiles [46].



Figure 15 : (a) Psoriasis sous-mammaire. (b) Psoriasis de la peau génitale et inguinale ainsi que du pli abdominal. (c) Atteinte axillaire [46].

4.1.1.2.3 Psoriasis inversé

Ce sous-type clinique de psoriasis se manifeste dans les plis de flexion des zones inguinales, les plis sous-mammaires, le pli fessier, le pli rétroauriculaire, les aisselles, l'aîne et les régions génitales. La présentation est l'inverse de la présentation classique sur les surfaces d'extenseurs. Le psoriasis inversé survient fréquemment chez les patients obèses. Les lésions du psoriasis inverse sont lisses et sans desquamation visible, contrairement au psoriasis en plaques classique (Figure 16). Ces plaques rouge foncé et bien délimitées contiennent souvent des débris blancs humides et s'étendent et s'arrêtent à la jonction des plis cutanés. L'infection, la friction et la chaleur peuvent induire un psoriasis dans ces plis de flexion, une manifestation du phénomène de Koebner. En l'absence de desquamation visible, cette variante peut être facilement diagnostiquée à tort comme une infection fongique ou un érythème (une infection superficielle chronique des zones intertrigineuses de la peau [47]).



Figure 16 : Psoriasis inversé de l'aisselle. Notez l'absence de squames visibles [47].

4.1.1.2.4 Psoriasis palmoplantaire

Ici, nous couvrirons le psoriasis du dos des mains et des pieds ainsi que le psoriasis palmoplantaire sensu stricto . Le psoriasis peut toucher à la fois les aspects palmaires et plantaires des mains et des pieds. Les surfaces extenseurs des mains et des pieds présentent plus ou moins un aspect clinique identique par rapport aux autres parties de la peau libre (figure 17a). La détresse psychologique causée par l'atteinte du dos de la main est cependant beaucoup plus élevée que celle causée par les lésions normalement couvertes par les vêtements. De nombreuses situations privées et professionnelles sont très limitées, et les patients subissent des réactions négatives de la part de leurs clients, de leurs amis et même des membres de leur famille : Vendre de la viande dans une boucherie ou présenter un collier précieux comme un bijoutier, par exemple, est pratiquement impossible. Une situation particulière de psoriasis des sites extenseurs des mains et des pieds se produit lorsque les lésions affectent les zones périunguéales. L'atteinte périunguéale est presque invariablement associée au psoriasis des ongles, qui à son tour est souvent observé chez les patients atteints d'arthrite psoriasique des articulations interphalangiennes distales. Ce complexe Une situation présentant une inflammation psoriasique simultanément dans la peau, la matrice de l'ongle, et

l'enthèse sous-jacente (la zone d'insertion des tendons extenseurs dans l'os) et les articulations est à la fois très perturbante et difficile à traiter [46].

Le psoriasis de la paume des mains et de la plante des pieds est difficile à diagnostiquer et à traiter, et l'atteinte de la paume des mains et de la plante des pieds peut résulter de l'expansion des plaques provenant des bras et des jambes (figure 17b). Dans ce contexte, le diagnostic est facile à établir et correspond à celui d'autres lésions psoriasiques typiques ailleurs sur la peau du patient. Si les lésions sur les paumes et la plante des pieds sont les seules manifestations, le diagnostic peut cependant devenir très difficile. Les paumes et les plantes des pieds peuvent être entièrement touchées. La desquamation n'est pas une caractéristique importante du psoriasis palmoplantaire : le stress mécanique peut provoquer des douleurs et des fissures, et les démangeaisons sont une autre plainte fréquente. Les activités quotidiennes de routine peuvent être difficiles à réaliser car le contact avec la saleté, la chaleur et le froid, les produits chimiques ou les forces de cisaillement mécaniques provoquent des douleurs et souvent une aggravation des lésions. Si l'histologie montre toutes les caractéristiques typiques du psoriasis, le diagnostic est facile, mais lorsqu'il est irrité et ressemble à de l'eczéma, les choses se compliquent. Le psoriasis des paumes est particulièrement stressant en raison de l'altération du sens du toucher, une capacité qui ne peut être surestimée pour les activités quotidiennes telles que l'analyse de l'environnement et la communication [46].



Figure 17 : Psoriasis palmoplantaire . (a) Psoriasis du dos des mains et des doigts, associé au psoriasis des ongles. (b) Psoriasis palmaire s'étendant à l'avant-bras. (c) Petites lésions psoriasiques maculopapuleuses dans la paume [46].

4.1.1.2.5 Le phénomène Köbner

Le terme "phénomène de Köbner" fait référence à l'apparition du psoriasis sur les sites de traumatismes, principalement mécaniques. Une à deux semaines après le traumatisme, la peau qui n'était pas touchée auparavant devient une peau psoriasique, et la forme de la lésion psoriasique correspondent à la zone du traumatisme précédent ou à des zones de peau dont la structure a été modifiée. En fait, Heinrich Köbner de Berlin a décrit un patient qui était marchand de chevaux ; l'un des chevaux l'avait mordu dans le haut du bras, et après deux semaines, la forme des marques de rongement du cheval est devenue visible comme une lésion psoriasique. Pour développer un phénomène de Köbner, le psoriasis d'un patient doit être dans un état quelque peu instable, et environ un quart de tous les patients développeront un phénomène de Köbner lorsqu'ils seront exposés à un traumatisme expérimental. Le terme "phénomène de Köbner inverse" est utilisé pour la disparition du psoriasis dans une lésion donnée après un traumatisme. Les lésions psoriasiques dans certaines régions ont été interprétées comme étant le résultat d'un phénomène de Köbner, c'est-à-dire le psoriasis à l'intérieur d'une cicatrice (figure 18), et même le psoriasis intertrigineux et la séborrhée ont été considérés par certains experts comme étant induits par des facteurs toxiques ou microbiens, et donc comme des exemples d'un phénomène de Köbner [46].



Figure 18 : Phénomène de Köbner [46].

4.1.2. Le psoriasis en gouttes

Le psoriasis en gouttes se présente avec l'apparition soudaine de nombreuses petites papules érythémateuses (1-10 mm), souvent recouvertes d'une fine écaille (Figure. 19 et 20). Il est plus fréquent chez les enfants et les jeunes adultes et représente moins de 2 % des cas de psoriasis. Les lésions du psoriasis en gouttes sont largement disséminées, notamment sur les extrémités proximales et le tronc. Des lésions peuvent également se trouver sur le visage. Le psoriasis en gouttes peut survenir chez des patients avec ou sans antécédents de psoriasis en plaques. Il est associé à des infections à streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A, qui précèdent souvent les découvertes cutanées de 2 à 3 semaines. Cette maladie est souvent de nature autolimitée et peut se résorber spontanément ou avec un traitement. Certains patients atteints de psoriasis en gouttes peuvent développer un psoriasis en gouttes chronique ou un psoriasis en plaques chronique [48].

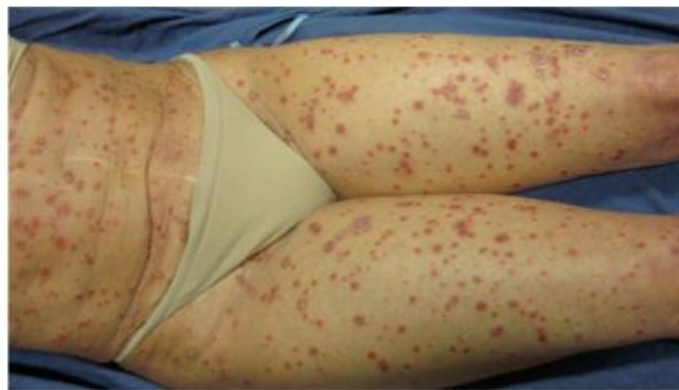


Figure 19 : Psoriasis en gouttes : petites papules érythémateuses généralisées sur toute la surface du corps. [48].



Figure 20 : Psoriasis en gouttes : une image en gros plan montrant les fines écailles caractéristiques. [48].

4.1.3. Psoriasis érythrodermique

Le psoriasis érythrodermique est une autre forme de psoriasis potentiellement mortelle associée à la perte de la fonction cutanée. En plus d'être l'une des formes les plus graves de psoriasis, il est également l'un des plus rares, ne touchant que 1% des patients atteints de psoriasis. Parmi les patients ayant des antécédents de psoriasis qui présentent une érythrodermie, celle-ci est due à un psoriasis préexistant chez seulement 20 % des patients. Même chez les patients atteints de psoriasis connu, il est important d'envisager d'autres causes possibles de l'érythrodermie [48].

Dans le psoriasis érythrodermique, la peau sur toute la surface du corps est enflammée, érythémateuse et squameuse. Une desquamation peut se produire (figures 21, 22 et 23). Bien que le psoriasis érythrodermique puisse se développer au fil du temps dans les patients atteints de psoriasis en plaques chronique, elle peut également survenir soudainement chez des patients sans antécédents de psoriasis. Elle peut être précipitée par les médicaments antipaludiques, l'arrêt rapide des corticostéroïdes topiques ou systémiques, la surexposition au soleil ou aux rayons UV, et les infections. Comme dans le psoriasis pustuleux généralisé, la perte des fonctions thermorégulatrices et barrières de la peau peut entraîner de la fièvre, de l'hypothermie, une perte de liquide, une déshydratation et un choc. Les patients sont également exposés à un risque élevé de septicémie et même de décès, en particulier de septicémie staphylococcique [48].

L'érythrodermie peut être due à un certain nombre d'affections cutanées distinctes, et un diagnostic clair doit être établi avant d'entreprendre tout traitement spécifique. À l'exception du psoriasis, les causes les plus fréquentes d'érythrodermie acquise sont l'eczéma généralisé (tant la dermatite allergique de contact que la dermatite atopique), le pityriasis rubra pilaris, le syndrome de l'homme rouge (érythrodermie idiopathique des hommes âgés) et le syndrome de Sézary (un type distinct de lymphome cutané à cellules T). Un examen minutieux du patient est nécessaire pour établir le bon diagnostic, et le lecteur est donc renvoyé aux manuels de dermatologie pour plus de détails [48].



Figure 21 : Psoriasis érythrodermique : une érythrodermie étendue couvre la majorité de la surface corporelle [48].



Figure 22 : Psoriasis érythrodermique : un gros plan du visage montre un érythème avec des zones de desquamation [48].



Figure 23 : Psoriasis érythrodermique : un érythème sévère peut être observé [48].

4.1.4. Pustular psoriasis

Le terme "psoriasis pustuleux" comprend plusieurs sous-types : (1) le psoriasis pustuleux généralisé de type Zumbusch (PPG), (2) le psoriasis érythémateux anulaire de type centrifuge avec et sans pustulation (EACP), (3) le psoriasis vulgaire avec pustulation (psoriasis cum pustulatione), (4) psoriasis pustuleux palmo-plantaire (Königsbeck-Barber), (5) acrodermatitis continua suppurativa Hallopeau et , également connu sous le nom d'impetigo herpetiformis. . Le psoriasis pustuleux est beaucoup plus rare que le psoriasis vulgaire. Dans des enquêtes menées au Japon, le pourcentage de variantes pustuleuses chez les patients atteints de psoriasis a été rapporté comme étant de 0,6-0,9% pour le psoriasis pustuleux généralisé et de 0,15-0,5% pour le psoriasis pustuleux localisé. D'autres études épidémiologiques menées au Japon et en France ont estimé la prévalence du PPG entre 7,46/million et 1,76/million respectivement, l'incidence étant d'au moins 0,64/million [49].

4.1.4.1 Psoriasis pustuleux généralisé (PPG)

Le PPG (figure 24) a été nommé d'après Leo Ritter von Zumbusch, qui a été le premier à décrire cette maladie en 1910. Elle est considérée comme l'un des types de psoriasis

les plus graves, dont les complications peuvent mettre la vie en danger. Toutefois, contrairement au psoriasis vulgaire, il n'y a pas d'association des PPG avec les loci de sensibilité typiques du psoriasis ou HLA-Cw6 [49].

Un rôle pathogène possible de l'IL-8, du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) et de l'IL-36 est suggéré. L'inflammation est plus prononcée dans le cas des PPG que dans celui du psoriasis en plaques. Cependant, outre le nombre accru de neutrophiles dans les PPG, aucune autre différence significative dans le mécanisme d'infiltration des neutrophiles n'a été détectée. La caractéristique est l'apparition soudaine d'un érythème diffus avec des pustules stériles disséminées de la taille d'une tête d'épingle à développement rapide (figure 24a). Les pustules apparaissent souvent en quelques heures, mais peuvent persister pendant plusieurs jours. Il arrive fréquemment que les pustules se regroupent, formant ainsi de grands lacs de pus [49].

Lorsque les pustules se rompent et s'assèchent, la peau se détache, ce qui entraîne de grandes érosions (figure 24b) qui peuvent devenir surinfectées. L'évolution de la maladie comprend souvent de multiples poussées. Alors que les lésions existantes présentent une desquamation, une nouvelle éruption de pustules peut se produire. La confluence généralisée des lésions disséminées peut finalement conduire à une érythrodermie complète. Le visage n'est généralement pas touché, mais les ongles, les paumes de mains et les plantes des pieds peuvent l'être. Le visage n'est généralement pas touché, mais les ongles, les paumes de mains et la plante des pieds peuvent l'être. Bien qu'elles ne soient pas fréquemment présentes, la langue ou les pustules géographiques peuvent être le signe d'une atteinte des muqueuses. La lymphadénopathie générale est fréquente. En outre, la plupart des patients souffrent également de symptômes systémiques tels que la fièvre, un malaise général et/ou de l'arthralgie. Les analyses de laboratoire révèlent souvent une leucocytose marquée, une augmentation de la vitesse de sédimentation des érythrocytes, et finalement une hypocalcémie. Récemment, d'autres manifestations extracutanées telles que l'atteinte hépatique ont été signalées. Les patients ont présenté une augmentation des transaminases, de la phosphatase alcaline et de la gammaglutamyl transférase, ou jaunisse. Des preuves d'une implication biliaire liée à la cholangite neutrophile ont été trouvées. De plus, il faut tenir compte des complications

possibles telles que les infections, le déséquilibre électrolytique ou l'hypocalcémie. Une enquête française a fait état de complications et de décès dans 17 % et 2 % des cas respectivement [49].

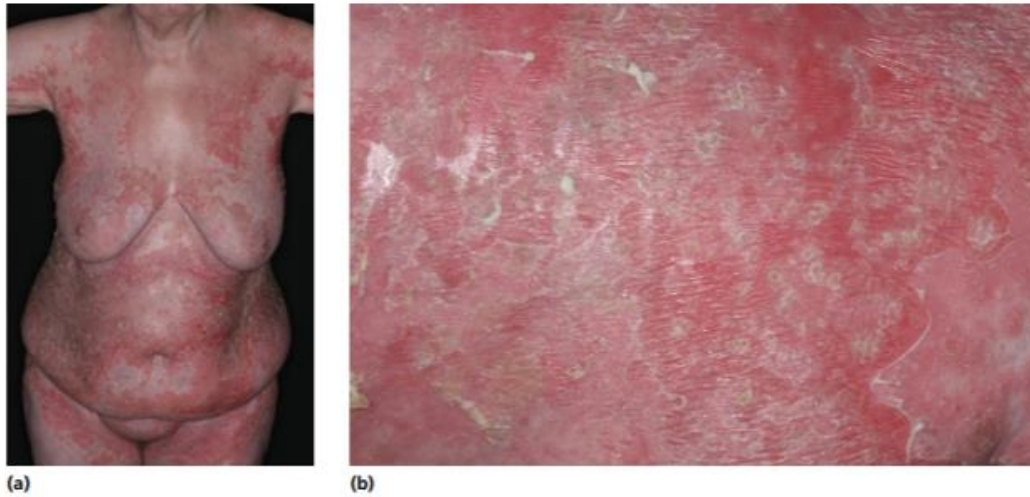


Figure 24 : (a) Psoriasis pustuleux généralisé. (b) Psoriasis pustuleux généralisé avec érosions après la chute de pustules séchées [49].

4.1.4.2 Psoriasis annulaire [érythème annulaire de type centrifuge (EACP)]

Cette situation a été signalée pour la première fois par Lapiere en 1959, puis Huriez et Degos ont introduit le terme EACP. Il s'agit d'une variante rare du psoriasis qui peut apparaître spontanément chez des patients sans antécédents de psoriasis ou qui peut se développer chez des patients atteints de psoriasis en plaques ou de psoriasis pustuleux [49].

Le psoriasis annulaire est caractérisé par des macules érythémateuses ou des plaques discrètes en forme d'anneau ou présentant un motif serpigineux (figure 25). La marge de la Les lésions sont recouvertes de multiples pustules et/ou d'écailles de type colerette (écailles situées en marge, leur bord libre étant dirigé vers le centre). Fréquemment, l'évolution de la maladie comprend plusieurs éruptions aiguës suivies de rémissions rapides en quelques jours ou semaines, bien que certaines lésions puissent également persister pendant plusieurs mois. A long terme, des exacerbations récurrentes depuis plusieurs années sont possibles [49].



Figure 25 : (a) Psoriasis annulaire avec des écailles en forme de collerette [49].

4.1.4.3 Psoriasis pustuleux palmo-plantaire (PPP)

Le PPP a été décrit pour la première fois en 1888 par Crocker comme "dermatite repens", mais une relation avec le psoriasis n'a pas été suggérée avant 1930. Et encore aujourd'hui, l'affiliation du PPP avec le psoriasis est un sujet de débat. La PPP n'est pas associée au PSORS1, le locus de susceptibilité le plus courant du psoriasis vulgaire, mais a été liée aux variations des gènes de la sous-famille des cytokines IL-20. De plus, de récentes études dermatoscopiques ont montré l'implication de l'acrosyngium dans la formation de la vésicule de PPP, et chez les patients atteints de PPP, une accumulation de marqueurs inflammatoires tels que l'IL-17 a été trouvée dans l'acrosyngium en combinaison avec des cellules de Langerhans proches du canal sudoral. Un rôle central de l'acrosyngium a donc été suggéré [49].

Le PPP se manifeste fréquemment chez des patients sans antécédents de psoriasis, bien qu'environ 20 à 25 % d'entre eux présentent des plaques psoriasiques supplémentaires ailleurs sur le corps. Ce sont principalement les femmes qui en sont atteintes (ratio 9/1 femmes/hommes), Les premiers symptômes apparaissent au cours de la quatrième ou de la

cinquième décennie, et une association avec les hormones sexuelles pourrait donc être possible. Il est intéressant de noter que presque tous les patients (jusqu'à 95 %) sont des fumeurs actuels ou anciens [49].

Au départ, de multiples pustules jaunes de la taille d'une tête d'épingle se développent sur une base érythémateuse. Plus tard, on peut trouver des pustules jaunes fraîches côte à côte avec des pustules séchées plus anciennes de couleur brune, de petites érosions, des croûtes et de fines écailles adhérentes sur une base érythémateuse (figure 26). Certains patients présentent une seule lésion localisée, d'autres avec une affection totale des paumes et des plantes de pieds. Les endroits typiques sur les paumes sont les régions thénar ou hypothénar, alors que les lésions plantaires impliquent souvent le bord latéral ou médial de la plante des pieds. Une affection supplémentaire des ongles psoriasiques est courante. L'évolution de la maladie est principalement chronique et/ou présente des exacerbations récurrentes. Les patients sont souvent atteints d'un handicap décisif dû à l'utilisation restreinte des mains ou de la marche [49].



Figure 26 : Tableaux cliniques typiques du psoriasis pustuleux [49].

4.1.4.4 Acrodermatite continue suppurative de Hallopeau

Cette maladie porte le nom du dermatologue français, François Henri Hallopeau (1842-1919). En raison de son tableau clinique, elle a été classée comme un sous-type de

psoriasis pustuleux, bien que cela ait été discuté de manière controversée depuis. La maladie commence souvent par un traumatisme ou une infection localisée, qui n'affecte souvent qu'un ou deux doigts ou orteils. Les caractéristiques sont des pustules périunguéales localisées se développant sur une base érythémateuse. Lorsque les pustules fusionnent, cela peut conduire à des lacs de pus. Affliction supplémentaire du lit et de la matrice des ongles fréquemment provoque des modifications psoriasiques des ongles, telles que des piquûres ou des gouttes d'huile, et entraîne souvent une onychodystrophie complète avec perte potentielle de l'ongle concerné (figure 27) [49].

Généralement, les lésions restent limitées à un ou deux doigts, mais il est rare qu'elles puissent s'étendre à l'arrière des mains et des pieds ou impliquer des doigts ou des orteils supplémentaires. L'inflammation chronique prolongée peut même entraîner une affection de l'os qui se traduit par une ostéolyse de la phalange distale. En général, l'évolution de la maladie est chronique avec des éruptions pustuleuses récurrentes [49].



Figure 27 : Acrodermatitis continua suppurativa, montrant des pustules confluentes péri- et sub-fongiques sur une base érythémateuse et une destruction presque complète de la plaque unguéale [49].

4.1.5. Psoriasis des ongles

Les modifications des ongles peuvent survenir dans n'importe quel type de psoriasis. Parmi les patients atteints de psoriasis, les ongles des doigts sont modifiés chez 50 % des patients et ceux des orteils chez 35 % des patients. Les modifications des ongles sont fréquentes chez les patients atteints d'arthrite psoriasique, et se produisent dans 90 % des cas. De nombreuses structures de l'ongle peuvent être touchées, ce qui entraîne une large Les signes cliniques sont variés : ponctuation ressemblant à un dé à coudre, onycholyse, taches de "gouttes d'huile", décoloration, hémorragies en éclats et hyperkératose sous-unguéale (Figure 28).

Les ponctuation ressemblant à un dé à coudre sont les symptômes les plus fréquents du psoriasis. Ces dépressions superficielles dans la plaque unguéale sont causées par des lésions psoriasiques dans la matrice de l'ongle, ce qui entraîne des foyers parakératosiques dans la plaque unguéale qui s'affaissent lors de l'exposition à l'environnement. Les taches "goutte d'huile" ou "couleur saumon" représentent des lésions psoriasiques qui sont entièrement contenues dans le lit de l'ongle affecté. Si la lésion implique l'hyponychium, une onycholyse peut se produire. L'hyperkératose sous-unguéale se traduit par le soulèvement de la plaque unguéale du lit de l'ongle suite à des dépôts de cellules sous la plaque unguéale qui n'ont pas subi de desquamation. La leuconychie et l'onychorrhexis (crêtes longitudinales et attelles) peuvent également être observées dans la plaque unguéale. Les hémorragies en éclats sont secondaires à la rupture des capillaires dans le derme du lit de l'ongle. On peut également trouver une variété d'autres modifications dystrophiques des ongles. Le psoriasis des ongles est particulièrement difficile à traiter et est souvent un état persistant [48].



Figure 28 : Onychodystrophie due au psoriasis : les résultats comprennent le jaunissement des ongles, l'onycholyse et la perte de la sensibilité, jaunissement des ongles, onycholyse et hyperkératose sous-unguéale [48].

4.1.6. Arthrite psoriasique

L'arthrite psoriasique (PsA) est une maladie inflammatoire, c'est un arthrite séronégative associée au psoriasis et a été classé dans le groupe des spondyloarthrites séronégatives avec l'arthrite réactive, l'arthrite associée à une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, et la spondylarthrite ankylosante. La prévalence exacte est inconnue [50].

La prévalence exacte est inconnue. Selon des données récentes, environ 20 à 30 % des patients atteints de psoriasis développent une arthrite psoriasique, et les fréquences des hommes et des femmes sont égales. Il est intéressant de noter qu'il n'y a pas de corrélation entre la gravité des manifestations cutanées et l'apparition de l'arthrite psoriasique. Les lésions cutanées apparaissent chez près de 70 à 80 % des patients avant l'apparition des symptômes articulaires. Chez environ 10 à 15 % des patients, la peau et les articulations les symptômes apparaissent en même temps, et surtout, près de 10 à 15 % des patients présentent une atteinte articulaire avant l'apparition des symptômes cutanés, ce qui peut donc compliquer le diagnostic correct [50].

Le tableau clinique est variable. Naturellement, il faut rechercher les symptômes psoriasiques de la peau et des ongles, car ils précèdent l'atteinte articulaire chez la majorité des patients. Cela comprend, par exemple, une affection discrète du cuir chevelu (par exemple, emplacement rétroauriculaire, canal auditif externe) et des fesses (pli anal) et de la région génitale. L'atteinte musculo-squelettique peut se présenter de différentes manières. Bien que le gonflement et la douleur des articulations périphériques ou proximales représentent des aspects importants de l'arthrite psoriasique, d'autres symptômes fréquents sont l'inflammation douloureuse des gaines des tendons (ténosynovite) ou des enthèses (enthésiopathie/enthésite). De façon caractéristique, la PsA peut concerner plusieurs ou toutes les articulations d'un doigt ou d'orteil (dactylite). De plus, l'affection de la colonne vertébrale n'est pas rare, comme dans le cas de la sacro-iliite, par exemple. En général, on observe une raideur des articulations le matin ou des douleurs lombaires qui peuvent être atténuées par le mouvement. À l'inverse, les patients souffrant de maladies articulaires dégénératives ressentent souvent une amélioration des symptômes au repos ou uniquement en changeant de position [50].

4.1.6.1 L'arthrite périphérique dans le PsA

Dans le cas de la PsA, les articulations touchées peuvent être enflammées, ce qui entraîne une douleur, un gonflement et une raideur. L'évolution précoce de la maladie commence souvent par une oligoarthrite, c'est-à-dire l'atteinte de quatre articulations périphériques ou moins, et peut devenir polyarticulaire à mesure que d'autres articulations sont atteintes au fil du temps. En comparaison avec la polyarthrite rhumatoïde, la PsA est une arthrite asymétrique avec inflammation des articulations distales ou de toutes les articulations d'un doigt (dactylite). Une atteinte des articulations polyarticulaires telle que la polyarthrite rhumatoïde est également possible et se manifeste dans près de 20 % des cas de PsA [50].

4.1.6.2 Dactylite

La dactylite, également appelée "doigt de saucisse", est un signe clinique typique de la PsA. La dactylite comprend à la fois une synovite des articulations et une ténosynovite, en particulier des tendons fléchisseurs. Le lymphoedème chronique en plus de la ténosynovite a

également été discuté comme une cause potentielle de dactylite chronique, qui n'est pas si douloureuse ou rouge. La dactylite touche à la fois les doigts et les orteils, alors que les orteils sont plus souvent concernés que les doigts. La présence d'une dactylite a une valeur prédictive pour le développement d'une maladie articulaire destructrice car les patients atteints de dactylite développent une maladie articulaire érosive plus souvent que les patients sans dactylite [50].

4.1.6.3 Ténosynovite

La ténosynovite ou tendinite est assez fréquente chez les patients atteints de PsA. L'inflammation des tendons fléchisseurs des doigts, ainsi que du tendon extenseur carpi ulnaris, qui est également souvent impliqué dans la polyarthrite rhumatoïde, est typique des patients atteints de PsA. De plus, une tendinite du tendon d'Achille et une fasciite de l'aponévrose plantaire sont couramment observées dans le PsA. Les symptômes cliniques comprennent le gonflement et la douleur du tendon affecté mais peut également se présenter sous la forme d'une sensation de brûlure de la plante du pied [50].

4.1.6.4 Enthésite

L'inflammation de l'insertion du tendon dans l'os est appelée enthésite et constitue une caractéristique supplémentaire de la PsA. L'enthésite peut se produire à n'importe quel site d'insertion du tendon. Les enthèses les plus fréquemment touchées sont l'aponévrose plantaire, la zone d'insertion du tendon d'Achille au niveau de l'os calcanéen, et les tendons d'insertion au niveau du genou, de l'épaule et des os du bassin. L'enthésite seule en présence de psoriasis peut être suffisante pour un diagnostic de psA [50].

4.1.6.5 Les signes typiques de la PsA sont les suivants

- Arthrite (gonflement et sensibilité) >3 articulations ; [50].
- 70% d'implication des articulations périphériques
- 60% oligoarticulaire
- 30% monoarticulaire au début

- 10% polyarticulaire primaire
- Implication des articulations des doigts et des orteils
- Dactylite (affections des trois niveaux articulaires du doigt ou de l'orteil)
- L'implication conjointe des deux, grandes et petites articulations, le plus souvent de manière asymétrique
- Mono- ou oligoarthritis asymétrique
- Les articulations du sternocostal et de la mâchoire sont plus souvent touchées par rapport à d'autres maladies arthritiques
- L'enthésite : Tendon d'Achille au niveau de l'os calcanéen, fasciite plantaire, insertions musculo-squelettiques au niveau du bassin, de la rotule et de la clavicule ; forte association avec une spondylarthrite.
- Bursite, ténosynovite, synchondritis (symphyse, sternum)
- Douleur au talon
- Une douleur profonde dans le bas du dos au début de la matinée
- Symptômes psoriasiques de la peau ou des ongles ou antécédents familiaux positifs de psoriasis.
- Négativité du facteur rhumatoïde ou anti-CCP (Peptides Cycliques Citrullinés) et absence de nodules rhumatoïdes.
- Radiographie : coexistence de modifications érosives-destructives et de prolifération périostée (protubérance), de périostite, d'acroostéolyse et d'ankylose [50].

4.1.6.6 Arthrite mutilante

L'arthrite mutilante, une forme d'arthrite très destructrice, se définit par le nombre d'une à cinq articulations ou plus complètement détruites (en radiographie) par patient. Les mutilans arthritiques n'ont pas été identifiés comme un groupe d'arthrite isolé. Elle peut survenir en association avec n'importe quel groupe de maladies articulaires distales,

d'oligoarthrite, de polyarthrite seule ou en combinaison avec une atteinte de la colonne vertébrale, ainsi qu'avec une maladie isolée de la colonne vertébrale. Dans une cohorte de 705 patients de la clinique PsA de l'Université de Toronto, 19,5 % souffraient d'arthrite mutilante avec une articulation complètement détruite, et 8,2 % présentaient cinq articulations complètement détruites ou plus. Il ne faut pas oublier de prendre en compte d'autres symptômes que les manifestations typiques de la peau, des ongles ou des articulations. Les patients ne doivent pas se plaindre de ces symptômes lorsqu'ils consultent leur dermatologue, car ils n'associent pas ces signes à leurs plaintes concernant la peau ou les articulations [50].

4.1.6.7 Manifestations extradermiques et extra-articulaires

L'atteinte oculaire, en particulier l'iritis, est une caractéristique extra-articulaire souvent observée chez les patients atteints de spondyloarthrite et est également fréquente chez les patients atteints de PsA, dans environ 5 à 18 % des cas. Une atteinte cardiaque a été signalée chez des patients atteints de PsA, notamment une dilatation de l'arc aortique. En outre, les patients atteints de psA présentent un risque plus élevé de maladies cardiovasculaires liées aux anomalies métaboliques associées à la psA, notamment l'hyperlipidémie, l'hyperuricémie et des facteurs liés au mode de vie tels que l'obésité et le tabagisme [50].

4.1.6.8 Procédures de diagnostic

Les signes cliniques typiques sont la douleur, la sensibilité et/ou le gonflement des articulations, soit des articulations simples comme le genou ou l'épaule, soit des articulations multiples avec une atteinte fréquente du doigt ou des orteils. Contrairement à la polyarthrite rhumatoïde, la répartition des articulations concernées est généralement asymétrique. L'affection des tendons (par exemple tendon d'Achille) peut se présenter sous forme de sensibilité ou de gonflement et se manifester par des nodules palpables.

L'utilisation des dénombrements dits conjoints pourrait être plus précise, bien que cela prenne du temps et nécessite une formation spécifique. Cela signifie qu'il faut examiner les articulations par palpation pour détecter la sensibilité et le gonflement, et documenter chaque résultat séparément pour le gonflement et la sensibilité (voir figure 29) [50].

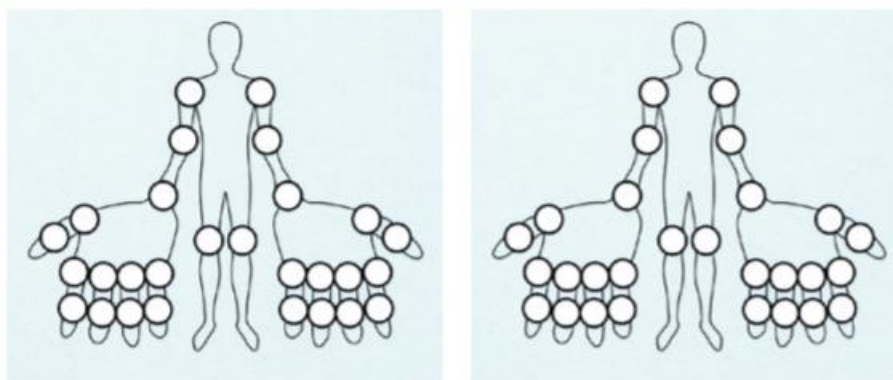


Figure 28 : Compte des articulations : (a) articulations sensibles ; (b) articulations enflées [50].

4.1.6.9 Pronostic

Trente pour cent des patients atteints de PsA présentent une arthrite destructrice suivie de handicaps permanents, et 5 % présentent des mutilations arthritiques avec une déformation articulaire profonde. Des évolutions plus sévères peuvent se développer en cas d'atteinte axiale. On ne dispose pas actuellement de paramètres de pronostic précis, et dans la majorité des cas, l'évolution de la maladie pourrait être moins grave que celle de la polyarthrite rhumatoïde [50].

4.1.7. Le psoriasis des muqueuses

En plus de la peau, des articulations et des enthèses, le psoriasis peut rarement affecter les muqueuses. Le mécanisme pathogénétique sous-jacent ne diffère pas beaucoup de celui qui intervient dans l'évolution des plaques cutanées. Cependant, la structure anatomique des surfaces muqueuses influence l'aspect clinique de la maladie. Les muqueuses sont des épithéliums humides et présentent des schémas de kératinisation très différents, voire pas de kératinisation du tout.

La structure des épithéliums de transition et des surfaces muqueuses contribue à la présentation d'une inflammation psoriasique dans ces sites. Le schéma de kératinisation de la muqueuse buccale est caractéristique : la parakératose et l'absence de La couche granuleuse et cornée est considérée comme normale. La surface épithéliale est humide en permanence en raison de la sécrétion de salive. Semblable au bord vermillon des lèvres, le site interne des grandes lèvres représente la transition entre la peau et la muqueuse, tandis que les petites

lèvres sont entièrement muqueuses. L'espace entre le gland et la face interne du prépuce est un espace fermé. L'aspect intérieur du prépuce est similaire à celui de la peau extérieure, également recouverte d'un épithélium cornifiant. Ainsi, la zone sous le prépuce représente un site intertrigineux ; de même, la région périanale est humide avec des surfaces de peau typiques des zones intertrigineuses [51].

Le psoriasis buccal peut toucher à la fois les lèvres et les surfaces muqueuses. On distingue plusieurs manifestations, tant spécifiques que non spécifiques, dans la zone de transition entre la peau périorale, les lèvres et la muqueuse buccale [51]:

- 1- La perlèche (chéilite angulaire) avec érythème et desquamation des commissures des lèvres a été décrite chez les patients atteints de psoriasis.
- 2- La chéilite exfoliatrice peut accompagner les poussées de psoriasis pustuleux de type plaque ou généralisé.
- 3- Les plaques érythémateuses typiques de la peau cutanée périorale peuvent dépasser le bord vermillon et par conséquent affecter la muqueuse buccale.

Contrairement aux plaques de psoriasis du corps, les lésions de la cavité buccale sont généralement temporaires et migratoires, et peuvent donc varier dans leur présentation. La lésion typique du psoriasis buccal se présente sous la forme de papules et de plaques annulaires blanches, serpiginieuses ou polycycliques. Moins fréquemment, des plaques érythémateuses et des érosions peuvent apparaître. Ce tableau clinique est communément appelé stomatite migratoire ou stomatite annulus migrans areata migrans ou stomatite géographique. Ces lésions sont cliniquement similaires aux plaques évolutives de la langue géographique. La langue géographique (figure 30) a été signalée chez 5 à 10 % des patients atteints de psoriasis [51].

Les organes génitaux sont impliqués dans 29 à 40 % des cas de psoriasis, avec une prédominance remarquable des patients de sexe masculin. Cependant, la manifestation du psoriasis exclusivement sur la peau génitale ne se produit que chez 2 à 5 % des patients psoriasiques. De même, comme pour la peau, le psoriasis génital peut être déclenché par un traumatisme local, une blessure, ou des infections. L'urine, les matières fécales, les vêtements

serrés et les rapports sexuels peuvent également agir comme des déclencheurs. Psoriasis des organes génitaux se présente cliniquement comme une plaque asymptomatique ou légèrement irritante, mince, érythémateuse et bien délimitée, ne présentant généralement pas la desquamation typique en raison de la macération ou de l'implication d'épithéliums non cornéliens [51].

L'aspect clinique du psoriasis vulvaire peut varier de taches argentées limitées aux parties externes des grandes lèvres à des plaques humides grisâtres ou à des plaques rouges brillantes sans desquamation à l'intérieur des plis cutanés (figure 31). Le schéma de distribution du psoriasis génital chez les femmes est généralement symétrique [51].

Chez les patients masculins, la peau du scrotum et du pénis ainsi que le gland peuvent être affectés par le psoriasis. Chez les patients non circoncis, les plaques de psoriasis non desquamantes sont généralement identifiées sous le prépuce et sur le gland proximal. Chez les patients masculins circoncis, cependant, les lésions rougeâtres apparaissent généralement sur le gland et la couronne. En plus du psoriasis en plaques, dans de très rares cas, la forme pustulaire de la maladie peut également affecter la peau des organes génitaux masculins. Elle peut se présenter soit sous forme de plaque localisée, soit, dans le contexte du psoriasis pustuleux généralisé, sur une base érythémateuse [51].

L'implication oculaire chez les patients atteints de psoriasis se produit, bien que les données épidémiologiques manquent, basées sur l'avis d'experts dans environ 10% des cas. Chaque compartiment de l'œil, des paupières au cristallin, peut être affecté. En plus des plaques typiques du psoriasis, même pustulaires dans certains cas, la manifestation la plus fréquente est un couvercle rouge gonflé, parfois croûté et écaillé, avec des écailles recouvrant les cils. En ce qui concerne la conjonctive, une conjonctivite chronique non spécifique avec ou sans lésions du bord des paupières peut se présenter chez les patients atteints de psoriasis. Des plaques délimitées et jaunâtres sur la conjonctive palpébrale ou des zones xérotiques sur la conjonctive bulbaire peuvent apparaître. Les complications cornéennes dans le psoriasis sont rares et plutôt secondaire à une atteinte de la paupière ou de la conjonctive. Elles comprennent principalement des xéroses et des trichiasis avec des kératites épithéliales ponctuelles et des lésions avec ou des opacités profondes, des infiltrats stromaux, des

néovascularisations, des érosions, des cicatrices et même des nécroses stromales. Une autre complication ophtalmique grave du psoriasis est l'uvéïte (figure 32) [51].



Figure 29 : Langue géographique [51].



Figure 30 : Psoriasis des zones intertrigineuses et des organes génitaux féminins externes [51].

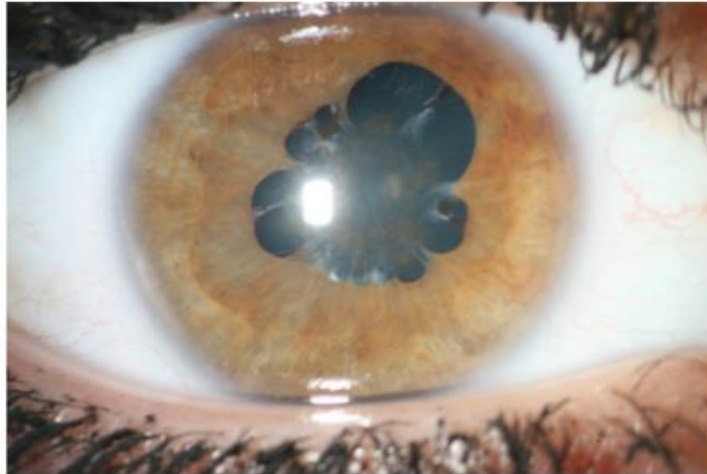


Figure 31 : Uvéite chez un patient atteint de rhumatisme psoriasique [51].

4.1.8. Le psoriasis chez les enfants

Le psoriasis chez les enfants est assez courant. Environ 30 à 45 % de tous les patients souffrant de psoriasis ressentent les premiers symptômes de la maladie dès l'enfance ou l'adolescence, et des données récentes ont révélé une prévalence du psoriasis de 0,71 % chez les enfants de moins de 18 ans, avec une augmentation presque linéaire des taux de 0,12 % à l'âge de 1 an à 1,2 % à l'âge de 18 ans. Conformément au fond génétique du psoriasis, les enfants courent un risque plus élevé de développer un psoriasis si des membres de leur famille sont touchés. Les personnes dont les parents sont concernés ont montré une prévalence de la maladie de 14 %, contre 3 % chez les enfants dont les parents ne souffrent pas de psoriasis [52].

L'impact de la maladie sur les enfants ne doit pas être sous-estimé. La qualité de vie est considérablement altérée et certains se sentent gênés ou isolés par la maladie. Une petite étude récente a révélé que 65 % des enfants touchés étaient stigmatisés, bien que la plupart ne souffrent que d'un psoriasis léger. La majorité a également fait état de symptômes physiques tels que des démangeaisons (71 %) et 43 % même de la fatigue. Ces données indiquent l'effet négatif sur le bien-être physique, émotionnel et social des enfants touchés [52].

En outre, le psoriasis juvénile a été associé à l'obésité, à l'hyperlipidémie, à l'hypertension, au diabète sucré et à d'autres maladies inflammatoires chroniques telles que la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn. Le taux de comorbidités chez les enfants et les adolescents (<20 ans) atteints de psoriasis est deux fois plus élevé que chez les sujets sans psoriasis [52]. Par conséquent, chez les enfants atteints de psoriasis grave, il convient d'envisager un suivi respectif, y compris la mesure du tour de taille, de la pression artérielle ou des lipides sanguins pendant la petite enfance, et un conseil individuel des parents et des enfants est exigé [52].

En principe, tous les sous-types cliniques de psoriasis peuvent se développer pendant l'enfance, le psoriasis en plaques étant la forme la plus courante. Cependant, il existe certaines différences par rapport aux adultes. La première manifestation de la maladie peut se présenter dans la petite enfance sous la forme d'un érythème fessier psoriasique. Généralement, les lésions érythémateuses brillamment délimitées sont situées dans la région génitale et/ou périanale, s'étendant fréquemment à la zone inguinale. Habituellement, l'érythème fessier psoriasique commence avant l'âge de 2 ans, souvent suivi d'exacerbations chroniques récurrentes. De nombreux enfants atteints développent des lésions psoriasiques caractéristiques plus tard dans leur vie, ailleurs sur le corps. [52].

L'une des manifestations les plus typiques dans l'enfance est le psoriasis en gouttes (figure 33), bien que les fréquences signalées soient assez variables, allant de 6 % à plus de 40 %. De manière caractéristique, le psoriasis en gouttes débute brusquement par une éruption exanthème de petites papules et plaques plates rouge clair disséminées d'un diamètre de 0,5 à 1,0 cm, couvrant le tronc, les parties proximales des extrémités, le visage et le cuir chevelu. Les écailles sont principalement fines. Le psoriasis en gouttes apparaît souvent comme une première manifestation de la maladie, et se manifeste couramment après des infections antérieures. Parfois, les lésions cutanées de type éruption cutanée se résorbent spontanément après 3-4 mois ; mais dans la plupart des cas, les enfants développeront d'autres lésions psoriasiques dans les années qui suivent [52].

Les facteurs déclenchants tels que les infections, les traumatismes (phénomène de Köbner) ou la détresse psychologique semblent jouer un rôle important, notamment dans le psoriasis infantile. Les infections à streptocoques, telles que les maux de gorge, mais aussi la dermatite streptococcique périanale, sont caractéristiques. Il faut donc rechercher les infections potentielles, par exemple par un prélèvement sur le pharynx, une analyse sanguine (leucocytose). Une consultation avec un otorhinolaryngologiste peut être conseillée [52].

Le psoriasis en plaques chronique chez l'enfant peut se manifester sous la forme de plaques caractéristiques, nettement délimitées, avec des écailles blanches argenté, à des endroits typiques comme la tête, les coudes, les genoux et les fesses, comme chez l'adulte. Cependant, les plaques peuvent parfois être plus fines et moins écailleuses, et peuvent donc compliquer le diagnostic. En outre, le prurit semble être plus fréquent chez les enfants.

Contrairement aux adultes, les affections du visage et le psoriasis inverse avec atteinte de la flexion ou des organes génitaux sont plus fréquents (figures 34 et 35). Dans le cas du psoriasis inversé, les écailles typiques sont absentes, de sorte que les lésions se présentent sous la forme d'un érythème rouge profond avec des fissures potentiellement douloureuses. Parfois, le psoriasis peut présenter uniquement sous forme de vulvite, de balanite ou d'érythème périanal avec démangeaisons. Les infections à *Candida* doivent être exclues (mycologie, lésions satellites) [52].

L'affection du cuir chevelu et du visage est particulièrement néfaste pour les enfants en raison de la visibilité permanente, et les lésions dans la zone génitale, par exemple, peuvent également conduire à éviter les sports et la natation lorsqu'un enfant essaie de cacher la maladie.

Les paumes et les plantes des pieds peuvent également être touchées, ce qui entraîne un érythème très marqué, qui se manifeste généralement par une démarcation importante au niveau du poignet ou des bords latéraux du pied. L'érythème peut être recouvert d'écailles épaisses et comprendre des fissures profondes et douloureuses.

Le psoriasis linéaire est une variante rare du psoriasis qui peut survenir dans l'enfance. Il se caractérise par l'apparition de plaques érythémateuses squameuses qui suivent les lignes de Blaschko et présentent donc une forme linéaire. Souvent, les lésions cutanées se développent au cours des premières années de la vie, et les antécédents familiaux sont positifs. Cette manifestation s'explique par des altérations survenant au cours de l'embryogenèse et conduisant à des formes en mosaïque de kératinocytes dont les cellules ont perdu l'hétérozygotie d'un gène prédisposant au psoriasis et sont donc plus sensibles au psoriasis. Ces cellules sont ensuite réparties le long des lignes Blaschko. Plus tard dans la vie, certains patients peuvent développer des lésions psoriasiques typiques ailleurs sur le corps ; cela a été décrit comme un "psoriasis linéaire superposé". Le psoriasis linéaire doit être distingué d'un naevus épidermique inflammatoire linéaire verruqueux (prurit, histologie, par exemple hypergranulation, absence d'involucrine). En général, les sous-types pustulaires du psoriasis sont rares chez les enfants, le psoriasis annulaire étant la forme la plus fréquente. Ce dernier présente souvent un profil très inflammatoire, caractérisé par des lésions érythémateuses en forme d'anneau dont les bords sont couverts de pustules et/ou d'écailles [52].

Il existe également des cas de psoriasis pustuleux généralisé (type Zumbusch) chez les enfants. L'apparition soudaine de macules érythémateuses rouge foncé étendues, couvertes de nombreuses pustules de la taille d'une tête d'épingle, est typique et la majorité des patients présentent des symptômes systémiques supplémentaires tels que fièvre, malaise ou arthralgie. Une rupture des pustules suivie d'une desquamation de la peau peut entraîner la formation de vastes zones de croûtes et d'érosions qui risquent d'être surinfectées [52].

Les manifestations du psoriasis pustuleux des paumes et de la plante des pieds ainsi que l'acrodermatite continue suppurée sont rares dans l'enfance. En revanche, le psoriasis des ongles est assez fréquent chez les enfants (figure 36). On estime qu'environ 32 à 40 % des enfants touchés présentent des anomalies des ongles, le plus souvent avec des ponctuations ressemblant à un dé à coudre. Dans une étude récente, des ponctuations ont été constatées dans 87 % des cas, suivies par onycholyse (10%), hyperkératose subunguéale (8%) et plaques de saumon (5%). Cependant, des hémorragies en éclats et une onychodystrophie complète ont également été signalées [52].

L'arthrite psoriasique juvénile a été classée comme un sous-groupe de l'arthrite juvénile idiopathique, avec une incidence dans la littérature de 16-400/100.000. Bien que l'affection des articulations par le psoriasis ne soit pas si fréquente chez les enfants, on estime que 2 à 11 % des enfants ou des adolescents chez qui on a diagnostiqué de l'arthrite pourraient souffrir d'arthrite psoriasique [52].



Figure 32 : Papules rouges disséminées et petites plaques plates sur le tronc (psoriasis en gouttes) [52].



Figure 33 : Plaques érythémateuses caractéristiques du psoriasis autour de l'œil (a). Plaques squameuses typiques sur le front (b) [52].



Figure 34 : Plaques rouges nettement délimitées dans la région anogénitale, typiques du psoriasis inverse [52].



Figure 35 : Piqûre prononcée de tous les ongles [52].

4.2. Diagnostic différentiel

4.2.1. La dermatite séborrhéique

La dermatite séborrhéique est une dermatite chronique avec une morphologie et une distribution distinctes dans les zones sébacées. Elle se caractérise par des plaques rouges fortement marginées, recouvertes d'une écaille jaune grasse, typiquement sur le cuir chevelu, les plis nasogéniens, les oreilles, les sourcils et la poitrine (figures 37). La dermatite séborrhéique touche tous les groupes d'âge, cependant, elle est plus fréquente chez les nourrissons et les jeunes adultes. La dermatite séborrhéique est plus fréquente chez les hommes et les personnes infectées par le VIH. La levure du genre *Malessezia*, un organisme commensal de la flore cutanée, est considérée comme importante dans l'étiologie. L'atteinte de la ligne frontale des cheveux est plus fréquente dans le psoriasis que dans la dermatite séborrhéique. L'otite externe peut accompagner la dermatite séborrhéique ou peut survenir seule. Les caractéristiques histologiques typiques sont à la fois celles du psoriasis et de la dermatite chronique. La majeure partie du stratum corneum est perdue lors de la transformation. Il existe une acanthose légère à modérée, avec une légère spongiose. La spongiose est la principale caractéristique histologique qui distingue la dermatite séborrhéique du psoriasis. Le derme présente un infiltrat inflammatoire chronique léger [53].



Figure 36 : Dermatite séborrhéique [53].

4.2.2. Pityriasis rosé de Gibert

Le pityriasis rosé est une dermatose commune, aiguë et autolimitée, caractérisée par le développement de l'ovale, des lésions papulosquameuses de couleur rose saumon. Comme le psoriasis en gouttes, le pityriasis rosé se manifeste principalement sur le tronc (figures 38), bien que le cou et les extrémités proximales puissent également être concernés. Dans la pityriasis rosé, les lésions sont généralement de couleur plus pâle, de forme plus ovale et présentent une fine desquamation centripète. Une plaque écailleuse bien définie, de 2 à 10 cm de diamètre, appelée "plaque héraldique", peut se développer sur le tronc 5 à 15 jours avant d'autres lésions. L'histoire du heraldpatch est un indice diagnostique fort. Parfois, les lésions sont principalement papuleuses et le diagnostic peut dépendre du timbre héraldique. La majorité des patients ont entre 10 et 35 ans, ce qui est similaire au psoriasis en gouttes, bien que le pityriasis rosé ait été signalés à tous les âges. Les variantes cliniques comprennent l'atteinte acrale ou faciale, les lésions buccales ou la présence de lésions pustulaires, purpuriques ou vésiculaires. L'étiologie est incertaine, mais la réactivation des herpès virus humains HHV-6 et HHV-7 a été mise en cause. Une infection virale antérieure, telle qu'une infection des voies respiratoires supérieures ou une grippe, peut déclencher le pityriasis rosé. [53].

Les patients sont généralement asymptomatiques, bien qu'un prurit puisse être signalé. Les lésions s'estompent et se résorbent généralement en 3 à 6 semaines. Bien que les lésions soient cliniquement papulosquameuses, l'histopathologie montre une réaction du tissu spongieux. Il s'agit d'une parakératose focale, parfois accompagnée de la formation de monticules parakératosiques. On observe une diminution de la couche granulaire et une spongiose focale avec exocytose lymphocytaire. De petites vésicules spongieuses, simulant parfois les microabcès de Pautrier, sont caractéristiques et présentes dans la plupart des cas. Les cellules dyskératosiques peuvent être observées à tous les niveaux de l'épiderme. Les cellules épidermiques multinucléées sont rares. Le timbre héraldique peut présenter une réaction du tissu psoriasiforme [53].



Figure 37 : Pityriasis rosea [53].

4.2.3. Le lichen plan

Le lichen plan est un trouble inflammatoire courant qui affecte la peau, les muqueuses, les ongles et les cheveux, avec une incidence mondiale de 1 % de la population. Les deux tiers des cas se produisent entre 30 et 60 ans. Les hommes et les femmes sont touchés de la même manière. Un lien avec l'infection par l'hépatite C a été identifié. Caractérisées par des

papules violacées brillantes et polygonales à sommet plat, les lésions peuvent rester discrètes ou se présenter en grappes, linéaires (Figure 39), ou une formation annulaire (Figure 40). De fins réseaux blancs réticulés, connu sous le nom de stries de Wickham, sont présentes à la surface de nombreuses papules bien développées. Ceux-ci sont considérés comme très caractéristiques. Le lichen plan peut affecter n'importe quelle partie de la surface du corps, mais il est le plus souvent observé sur les aspects volaires des poignets (figure 41), la région lombaire (figure 42), et la chevilles (figure 43). Le prurit est une caractéristique commune du lichen planus, allant d'une démangeaison légère à une démangeaison sévère continue. L'apparition peut être rapide mais est généralement insidieuse. Dans la plupart des cas, les papules s'aplatissent après quelques mois, souvent remplacé par une zone d'hyperpigmentation qui persiste pendant des mois, voire des années. Les lésions des muqueuses sont fréquentes (figures 44 et 45), se produisant dans 30 à 70 % des cas. L'atteinte des ongles est fréquente dans 10 % des cas, les ongles des mains étant plus souvent influencés que ceux des pieds. (Figure 46). Les changements d'ongles les plus courants comprennent des lignes longitudinales exagérées et des dépressions linéaires dues à l'amaigrissement de la plaque de l'ongle. Deux découvertes pathologiques majeures sont observées dans le lichen planus : une lésion des kératinocytes de l'épiderme basal et une réaction lymphocytaire de l'interface lichénoïde. Les changements épidermiques comprennent l'hyperkératose, des zones d'hypergranulose en forme de coin et l'allongement des crêtes rete qui ressemblent à un motif en dents de scie. De multiples cellules apoptotiques ou corps colloïdaux-hyalins (Civatte) sont visibles à la jonction dermo-épidermique. Des corps colloïdaux éosinophiles sont présents dans le derme papillaire. Un infiltrat lymphocytaire en forme de bande est visible dans le derme papillaire qui touche l'épiderme. On observe beaucoup d'histiocytes et peu de plasmocytes. On observe parfois une séparation de l'épiderme en petites fentes (formation de fentes de Max Joseph) [53].



Figure 38 : Lichen plan linéaire [53].



Figure 39 : Lichen plan annulaire [53].



Figure 40 : Lichen planus du poignet [53].



Figure 41 : Lichen planus lombaire [53].



Figure 42 : Lichen planus lombaire [53].



Figure 43 : Lichen planus muqueux [53].



Figure 44 : Lichen planus muqueux [53].



Figure 45 : Lichen plan des ongles [53].

4.2.4. Pityriasis rubra pilaris

Le pityriasis rubra pilaris (PRP) est une éruption de desquamation érythémateuse idiopathique qui peut être difficile à distinguer du psoriasis. La PRP est caractérisée par une ou plusieurs des papules kératosiques folliculaires circonscrites (figure 47), une kératodermie palmoplantaire (figure 48) et une éruption érythémateuse de couleur orange desquamante (figure 49) qui suit une progression céphalocaudale vers l'érythrodermie avec des îles d'épargne. Un degré variable de prurit est souvent présent. La PRP peut se produire chez les adultes ou les enfants. Il partage des caractéristiques cliniques avec le psoriasis, ce qui rend sa distinction difficile dans certains cas. La présence de bouchons folliculaires cornés sur les genoux et les coudes et sur la surface dorsale des doigts et des orteils est distinctif. Dans de

nombreux cas, des îlots de peau normale persistent dans les régions érythrodermiques, et des bouchons cornés peuvent être visibles autour de leurs marges. Ces "îles" normales et pâles sont très suggestives du diagnostic et la peau des paumes et de la plante des pieds présente souvent une décoloration orange. L'histopathologie montre une alternance d'orthokératose et de parakératose, verticalement et horizontalement. Bouchage folliculaire avec parakératose périfolliculaire, hyperplasie épidermique légère à modérée, sans exocytose des neutrophiles. La PRP partage avec le psoriasis une hyperplasie épidermique et une hyperkératose régulières. Les caractéristiques qui distinguent la PRP du psoriasis sont l'acantholyse, l'augmentation de la couche granulaire, l'obstruction folliculaire, l'absence d'altération des capillaires psoriasiques, la diminution de la couche granulaire et la pustulation épidermique. La distinction histopathologique entre ces deux conditions est néanmoins problématique [53].

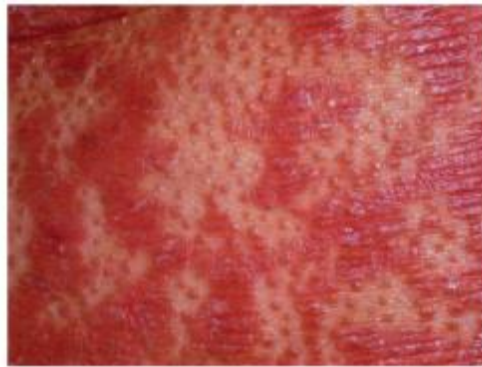


Figure 46 : Pityriasis rubra pilaris en gros plan [53].



Figure 47 : Pityriasis rubra pilaris paumes et abdomen [53].



Figure 48 : Pityriasis rubra pilaris jambes [53].

5. Le psoriasis pendant la grossesse

5.1. Epidémiologie et pathophysiologie

La plupart des dermatologues seront amenés à traiter des femmes enceintes souffrant de psoriasis, car cette maladie n'est pas rare chez les femmes en âge de procréer. En fait, près de la moitié des patients atteints de psoriasis sont des femmes. En outre, les femmes développent souvent le psoriasis plus tôt que les hommes. L'âge moyen du premier diagnostic a été rapporté comme étant 28 ans, les deux tiers environ des patients développant des symptômes avant l'âge de 40 ans. On estime qu'aux États-Unis seulement, 65 000 à 106 000 femmes souffrant de psoriasis donnent naissance chaque année à un enfant, dont environ, 9 000 à 15 000 personnes qui souffrent de maladies modérées à graves. Il est bien connu que l'évolution du psoriasis peut être modifiée pendant la grossesse. Heureusement, 40 à 60 % des femmes présentent une amélioration de la maladie, souvent à la fin du premier et du deuxième trimestre, mais chez 10 à 20 % d'entre elles, le psoriasis s'aggrave et nécessite éventuellement un traitement intensif. En outre, plus de 50 % d'entre eux signalent une flambée post-partum, bien que les symptômes ne semblent généralement pas être plus graves qu'avant la grossesse. Il est intéressant de noter que malgré une amélioration ou une aggravation au cours de la première grossesse, on peut s'attendre à des réactions similaires lors des grossesses suivantes. Correspondant au psoriasis cutané, la plupart des patients (jusqu'à 80 %) atteints d'arthrite psoriasique connaissent une amélioration, voire une rémission, de l'atteinte articulaire pendant

la grossesse et une aggravation après l'accouchement (jusqu'à 70 %). Toutefois, certains les patients sont en rémission pendant des années [52].

Que se passe-t-il pendant la grossesse ? La réponse immunitaire maternelle est modulée pour permettre la survie du fœtus. L'augmentation des taux de cortisol et d'épinéphrine entraîne une diminution de l'IL-12 ou du TNF- α . De plus, la progestérone induit l'IL-4 et l'IL-5, tandis que l'œstrogène inhibe l'IL-2. Ces changements favorisent une réponse Th2 et réduisent le taux de prolifération des cellules T. Globalement, la régulation à la baisse des processus pro-inflammatoires peut expliquer, au moins en partie, l'amélioration des symptômes psoriasiques pendant la grossesse et l'aggravation du post-partum. Cependant, on ne comprend pas encore complètement pourquoi le psoriasis s'aggrave dans un certain groupe de femmes enceintes. Il a été suggéré que le rapport œstrogène /progestérone pourrait être plus importante que les valeurs absolues des hormones uniques, car les patientes qui ont montré une amélioration ont obtenu des niveaux d'œstrogènes plus élevés par rapport à la progestérone, par rapport aux patientes dont l'état s'est détérioré ou qui n'ont pas changé du tout [52].

Jusqu'à présent, le psoriasis (à l'exception du psoriasis pustuleux généralisé de la grossesse) n'était pas considéré comme ayant une influence négative sur l'issue de la grossesse. En revanche, des données récentes ont montré que les patientes atteintes de psoriasis pourraient avoir un risque accru d'effets indésirables pendant la grossesse. Cohen-Barak et al. (2011) ont signalé une association entre le psoriasis modéré à sévère et les avortements spontanés et provoqués, les maladies hypertensives induites par la grossesse, la rupture prématurée des membranes, les nouveau-nés de grande taille pour l'âge gestationnel et la macrosomie. Les données du registre suggèrent en outre qu'un risque potentiellement plus élevé d'issue défavorable de la grossesse dans le cas du psoriasis peut être dû à des comorbidités associées et/ou à des facteurs liés au mode de vie, car on a constaté que les femmes atteintes de psoriasis étaient plus souvent obèses (2,37 fois), qu'elles fumaient ou souffraient de dépression et qu'elles prenaient moins souvent des suppléments vitaminiques. Cependant, d'autres observations n'ont révélé qu'un risque accru de faible poids à la naissance (1,4 fois) chez les femmes enceintes atteintes de psoriasis grave, et aucun risque excessif dans

les cas de psoriasis léger. Quoi qu'il en soit, l'association potentielle du psoriasis modéré à sévère avec des comorbidités du syndrome métabolique (hypertension, diabète), qui inclut les femmes en âge de procréer, pourrait augmenter le risque d'issue défavorable de la grossesse. Par conséquent, nous recommandons un conseil respectif pour le patient [52].

5.2. Tableau clinique

Les informations sur l'incidence des sous-types cliniques de psoriasis pendant la grossesse sont rares. Par rapport à l'ensemble des personnes souffrant de psoriasis, il ne semble pas y avoir de différence significative dans les formes cliniques survenant pendant la grossesse, le psoriasis en plaques étant le sous-type le plus courant. Il existe cependant deux exceptions : premièrement, le psoriasis pustuleux généralisé de la grossesse (PPGG), une variante spéciale du psoriasis pustuleux annulaire apparaissant pendant la grossesse, et deuxièmement la pustulose palmoplantaire, qui semble être très rare pendant la grossesse. Ce dernier est conforme à l'observation selon laquelle le psoriasis pustuleux palmoplantaire se manifeste surtout plus tard, dans la quatrième et la cinquième décennie [52].

5.3. Psoriasis pustulaire généralisé de la grossesse

Le PPGG, autrefois connu sous le nom d'impetigo herpetiformis, est aujourd'hui généralement accepté pour être une forme de psoriasis pustuleux annulaire survenant pendant la grossesse. Différents facteurs pathogènes ont été suggérés, tels qu'un taux élevé de progestérone au cours du dernier trimestre de la grossesse ou un faible taux de calcium [52].

Le PPGG touche principalement les femmes au cours du troisième trimestre, bien qu'il puisse se manifester plus tôt ou pendant la période post-partum. Généralement, les premières lésions apparaissent symétriquement dans les flexions et les zones intertrigineuses, en particulier dans la région inguinale, puis se répartissent sur tout le corps, en épargnant généralement le visage, les mains et les pieds. De façon caractéristique, de petites pustules stériles se développent au bord des macules érythémateuses, créant ainsi des formes annulaires. La rupture des pustules entraîne la formation de croûtes et d'érosions qui facilitent l'infection secondaire. Bien que les symptômes disparaissent généralement après

l'accouchement, ils peuvent rarement persister pendant la période post-partum. Les récurrences de PPGG lors de grossesses ultérieures sont courantes, et des exacerbations dues à l'utilisation de contraceptifs oraux ont été signalées. Outre les lésions cutanées, la grande majorité des patients présentent des symptômes systémiques supplémentaires. La fièvre, les frissons, les nausées, les vomissements, la diarrhée et l'arthralgie sont les plus fréquents. Des complications potentiellement dangereuses telles que la déshydratation et la tétanie doivent être envisagées. En outre, de nombreux patients présentent une hypocalcémie, et avec une gravité croissante, le risque de crises semble plus important. Il est donc important de les reconnaître rapidement et de les traiter rapidement pour minimiser ou éviter les complications [52].

5.4. Conseils aux femmes souffrant de psoriasis et ayant un potentiel de procréation

Les données sont limitées en ce qui concerne l'influence du psoriasis maternel modéré à grave sur le développement du fœtus. Cependant, le potentiel des troubles associés tels que l'obésité, l'hypertension ou le diabète pourraient augmenter le risque d'issue défavorable de la grossesse, et donc les conseils et la surveillance peut s'avérer bénéfique. Bien que la majorité des patients l'amélioration des symptômes, les options thérapeutiques doivent être planifiées à l'avance, en particulier chez les patients atteints d'une maladie grave ou d'une atteinte articulaire.

En outre, les parents peuvent s'inquiéter du risque que leur progéniture soit affectée par le psoriasis. La concordance des manifestations du psoriasis chez les jumeaux identiques serait de 70% contre seulement 20% chez les jumeaux dizygotes, ce qui souligne la composante génétique. Le risque pour les enfants si l'un des parents est affecté a été estimé à environ 20 % et augmente lorsque les deux parents souffrent de psoriasis à environ 41-75%. Si un frère ou une sœur a développé un psoriasis alors que les parents ne sont pas touchés, le risque que les enfants suivants soient atteints est d'environ 6 à 20 % [52].

6. Traitements

6.1. La thérapie topique

6.1.1. Introduction

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique de la peau qui touche 2 à 4% de la population mondiale. Environ 80 % des patients atteints de psoriasis ont une maladie limitée, localisée, légère à modérée, pour laquelle les thérapies topiques servent de base au traitement. Les thérapies topiques peuvent offrir à la fois une grande efficacité et une grande sécurité dans cette population. En outre, chez les patients atteints d'une maladie modérée à grave, les traitements topiques à court terme peuvent apporter un soulagement symptomatique, minimiser les doses de thérapie photo- ou systémique et être bénéfiques pour les lésions résistantes dans le cadre d'un régime combiné. L'objectif de ce chapitre est de fournir une vue d'ensemble concise, des traitements topiques disponibles pour le psoriasis en plaques chronique.[54].

6.1.2. Surface corporelle

Les patients peuvent être classés comme ayant un psoriasis léger, modéré ou grave en fonction de leur surface corporelle (BSA) ; la valeur de la BSA (Body Surface Area) peut alors être utilisée pour déterminer un régime de traitement. Les paumes du patient, y compris les doigts et le pouce (c'est-à-dire du poignet au bout des doigts), constituent environ 1 % de la BSA totale telle que mesurée dans les essais cliniques. Selon la Fondation nationale du psoriasis, 0 à 3 % de la BSA est une maladie bénigne, 3 à 10 % de la BSA est une maladie modérée et plus de 10 % de la BSA est une maladie grave. Les patients atteints d'une maladie bénigne peuvent généralement être pris en charge par des traitements topiques. Pour les patients atteints de psoriasis sévère, l'application d'agents topiques serait trop longue, peu pratique et coûteuse. En outre, il serait difficile d'appliquer une quantité suffisante sur toutes les zones touchées. De plus, certains médicaments topiques, tels que les corticostéroïdes topiques, le calcipotriène et le calcitriol, ont des limites de sécurité qui réduisent la quantité de médicament appliquée. Le psoriasis modéré et grave est généralement traité par des

traitements systémiques ou par la photothérapie, en plus des agents topiques. Il est important de noter que la BSA ne prend pas en compte de l'emplacement du corps ou de l'impact émotionnel sur le patient, facteurs qui peuvent justifier une thérapie plus agressive.

[55].

6.1.3. Quantité à distribuer

La quantité de thérapie topique qui doit être utilisée est directement proportionnelle à l'implication de la BSA. En général, environ 2 g couvrent le visage ou les mains, 3 g couvrent un bras ou le tronc antérieur ou postérieur, 4 g couvrent une jambe et 30 g couvrent tout le corps. Ainsi, si les bras d'un patient étaient touchés, le patient aurait besoin, pendant 30 jours, de 180 g de médicaments en une seule ordonnance. Malheureusement, la quantité d'agents topiques prescrits est souvent insuffisante [55].

6.1.4. Type de véhicule

Les thérapies topiques sont disponibles sous forme de crèmes, mousses, gels, solutions liquides, lotions, pommades et bandes imprégnées de médicaments. Le véhicule approprié dépend de l'emplacement des lésions, des symptômes du patient et de ses préférences. La préférence du patient est souvent prioritaire tant qu'il n'y a pas de problème de sécurité. En fait, il a été suggéré que la prise en compte de la préférence du patient dans le choix d'un système de distribution améliore l'adhésion du patient. Ainsi, le choix d'une méthode que les patients sont plus susceptibles de suivre est important pour une bonne gestion de la maladie [55].

Les véhicules plus épais (pommades), comme une base de gelée de pétrole, sont plus hydratants grâce à l'effet quasi-occlusif produit par les pommades. Ainsi, sur la base des mêmes ingrédients actifs, on pensait que les pommades étaient plus fortes que les crèmes, et que les crèmes étaient plus fortes que les lotions. Les crèmes s'étalent facilement et rapidement sur la peau, sont plus rapidement absorbées que les pommades et ne produisent pas d'effet gras sur les vêtements. Ainsi, les crèmes peuvent être plus appropriées le matin lorsque l'application du médicament risque de tacher les vêtements, et les pommades peuvent être plus appropriées le soir lorsque les patients ont plus de temps pour appliquer le

médicament et sont moins préoccupés par les taches sur leurs vêtements. Il est donc raisonnable de prescrire à la fois une crème et un pommade de la même thérapie. Des analyses récentes ont remis en question l'idée conventionnelle selon laquelle les pommades sont plus efficaces. En fait, une revue systématique des différentes formulations du propionate de clobétasol a montré des efficacités similaires, démontrant à nouveau que la préférence du patient et l'observance sont des déterminants importants dans le choix du véhicule d'administration approprié [55].

Les symptômes peuvent également guider le choix du véhicule. Les peaux sèches ou qui démangent peuvent bénéficier d'une pommade ou d'une crème car elles sont plus hydratées. Une pommade épaisse et du vaseline sont plus bénéfiques pour les lésions psoriasiques fissurées de la paume des mains et de la plante des pieds. L'effet asséchant des gels et des mousses les rend plus adaptés aux personnes ayant une peau grasse ou à celles qui n'aiment pas le caractère gras des pommades et des crèmes. Un véhicule à base d'alcool, tel qu'une solution liquide ou une mousse, sera douloureux pour ceux qui ont des fissures ou des lésions fissurées [55].

La localisation du psoriasis a également une importance sur le choix du véhicule à utiliser. Le cuir chevelu est particulièrement difficile à traiter car les cheveux bloquent l'application directe sur les lésions et empêchent les patients d'utiliser des produits cosmétiquement inappropriés tels que les pommades et les crèmes. Les gels, les mousses, les solutions liquides et les lotions sont généralement le meilleur véhicule pour le cuir chevelu. Cependant, certains patients afro-américains atteints de psoriasis du cuir chevelu peuvent préférer les pommades. Dans les zones intertrigineuses du corps, telles que les aisselles, l'aîne et les plis infra-mammaire, une lotion ou une crème sera plus confortable qu'une pommade. Les conditions météorologiques ou environnementales peuvent suggérer le type de véhicule/médication approprié. Par exemple, dans un climat chaud et humide, les lotions et les crèmes seront mieux tolérées que les pommades. L'inverse serait vrai pour les climats secs ou froids [55].

Les patients doivent recevoir des instructions sur l'utilisation correcte de ces agents. La plupart des thérapies peuvent être appliquées soit sur un cuir chevelu humide après séchage à l'aide d'une serviette, soit sur un cuir chevelu sec. Il est impératif d'instruire le patient sur l'application appropriée afin que l'agent atteigne les lésions du cuir chevelu et pas seulement les cheveux. Il faut également apprendre aux patients que ces médicaments doivent être laissés sur le cuir chevelu et donc utilisés après un shampoing plutôt qu'avant. Les médicaments actifs sur le cuir chevelu sont souvent appliqués le soir et shampooinés le matin avec des préparations capillaires et des après-shampooings standard, selon les besoins. Il faut également tenir compte du fait que les médicaments "actifs" contenus dans les préparations de shampoing peuvent être auto-destructeurs car ils seraient rapidement éliminés à la fin du processus de shampoing [55].

Les patients doivent être informés de la quantité de médicaments topiques appliqués sur la peau. Fondamentalement, il faut frotter la peau en une fine couche sans laisser de couche épaisse ou visible à la surface, ce qui est un gaspillage et coûte cher car l'excès de médicaments sera frotté par les vêtements. Gardez à l'esprit que dans des conditions optimales, seulement 1% environ de l'ingrédient actif, par exemple un corticostéroïde, appliqué sur la peau pénètre réellement dans la peau. En effet, la thérapie topique n'est pas un moyen idéal pour faire pénétrer un médicament dans la peau. Toutefois, elle a l'avantage évident de limiter le médicament aux seules zones cutanées concernées, contrairement à la prise de médicaments par voie orale. Il existe des tests de vasoconstriction avec des stéroïdes topiques qui montrent une pénétration dans le "réservoir" de la couche cornée. L'occlusion d'un film plastique plusieurs jours après l'application de stéroïdes produit toujours une vasoconstriction, ce qui démontre un effet de réservoir [55].

6.1.5. Force de l'agent

Dans le choix d'un stéroïde topique, il est important de tenir compte de l'âge du patient. En raison de leur peau plus fine, les enfants et les personnes âgées sont plus susceptibles de subir les effets secondaires des corticostéroïdes topiques. Il est donc raisonnable de choisir un corticostéroïde topique moins puissant dans le traitement de ces populations [55].

6.1.6. Les corticostéroïdes topiques

Les corticostéroïdes topiques sont la principale option de traitement du psoriasis aux États-Unis. Au moins trois patients sur quatre atteints de psoriasis sont traités avec des corticostéroïdes topiques. [56]. Lorsqu'elles sont adaptées à un patient, elles agissent rapidement, sont très efficaces et relativement sûres par rapport à d'autres types de thérapies (par exemple, les thérapies photo-, systémiques et biologiques). Il existe un grand nombre d'agents corticostéroïdes topiques qui peuvent être classés selon leur puissance, leur formulation (par exemple, crèmes, pommades, lotions, sprays, etc.) ou la combinaison d'agents actifs (par exemple, bétaméthasone plus calcipotriène). Ainsi, la compréhension des différences subtiles mais dynamiques entre les puissances des corticostéroïdes topiques et Les formulations peuvent se traduire par une flexibilité et un bénéfice thérapeutique maximal pour les patients.

6.1.6.1 Mécanisme d'action et pharmacologie

Le mécanisme d'action des corticostéroïdes est à la fois spécifique et non spécifique et implique une modulation de la peau à de multiples niveaux, y compris des effets anti-inflammatoires, immunosuppresseurs, vasoconstricteurs et antiprolifératifs. Les effets pharmacologiques des corticostéroïdes topiques et systémiques sont globalement similaires mais différent en ce qui concerne la quantité de la dose efficace du médicament délivrée à l'organe cible et l'effet accru des corticostéroïdes systémiques sur la suppression du recrutement des cellules immunitaires de le sang et la moelle osseuse [57]. En général, les corticostéroïdes topiques ont trois capacités essentielles dans le traitement du psoriasis : (1) la suppression de la réponse immunitaire localisée par la réduction locale des cytokines, (2) les effets vasodilatateurs, et (3) le ralentissement de l'hyperprolifération des kératinocytes.

Un corticostéroïde est une molécule liposoluble qui peut se diffuser librement à travers la membrane cellulaire et se fixer à un récepteur de corticostéroïde dans le cytoplasme. Ce complexe de corticostéroïde et de son récepteur pénètre ensuite dans le noyau où il modifie la transcription des gènes et l'expression de l'ARNm. Ce processus entraîne une altération de l'expression des protéines, notamment une diminution de la production de cytokines (par

exemple, l'interleukine [IL]-1, l'IL-2, l'IL-6 et l'interféron [IFN]- α) [58]. Les corticostéroïdes diminuent également la production de substances vasodilatatrices clés et entraînent donc une vasoconstriction [59]. La capacité des corticostéroïdes à diminuer les cytokines et les substances vasodilatatrices entraîne la suppression de l'inflammation localisée et le recrutement de nouvelles cellules immunitaires. L'effet antiprolifératif des corticostéroïdes topiques est médié par l'inhibition de la synthèse de l'ADN et de la mitose et il est connu pour sa capacité à réduire la taille et la prolifération des kératinocytes. [60].

Les corticostéroïdes topiques sont fabriqués en plusieurs formulations plus ou moins puissantes, adaptées à l'utilisation dans certaines zones du corps. Aux États-Unis, la puissance des corticostéroïdes est graduée de I à VII dans la classification de Stoughton-Cornell, en fonction de leur capacité à provoquer une vasoconstriction. Tableau I résume les corticostéroïdes topiques disponibles aux États-Unis en fonction de leur puissance [61].

Alors que la puissance des corticostéroïdes systémiques se traduit généralement par des résultats cliniques prévisibles qui dépendent de leur voie d'administration (par exemple, injection orale ou intramusculaire), les corticostéroïdes topiques doivent pénétrer la couche cornée pour atteindre leurs cellules cibles. La pénétration de la couche cornée varie selon le site du corps en raison des différences d'épaisseur de la peau et de l'apport vasculaire dans la région. Par exemple, enflammée, humide ou dénudées ont une plus grande pénétration que la peau du cuir chevelu, des paumes et de la plante des pieds. Par conséquent, si la puissance inhérente des corticostéroïdes topiques est classée en fonction de leurs propriétés vasoconstrictives, cela ne permet pas nécessairement de prédire avec précision la capacité d'une formulation à délivrer le médicament dans une zone cible. En outre, en plus de la barrière cutanée, la puissance des corticostéroïdes topiques a également l'importance de leur modification chimique, de leur formulation de véhicule et de leur application (par exemple, l'observance du patient et l'application avec ou sans occlusion) [54].

6.1.6.2 Efficacité

Les corticostéroïdes topiques superpuissants (classe I) sont bien établis pour le traitement efficace du psoriasis en plaques léger à modéré. Katz et al. a montré que le 17-propionate de clobétasol et le dipropionate de bétaméthasone sont efficaces pour éliminer ou améliorer sensiblement le psoriasis chez 75 à 80 % des patients après environ 3 semaines. Blum et al. ont démontré l'efficacité rapide du propionate d'halobétasol 0,05 % dans les 5 jours suivant le début du traitement. On a également constaté une disparition ou une nette amélioration chez 88% des patients en 4 semaines, contre 64% des patients traités au valérate de bétaméthasone [54].

Les études sur l'utilisation de corticostéroïdes topiques très puissants (classe II) ont montré une efficacité moindre dans la mesure où seulement 50 % des patients en moyenne ont obtenu une amélioration d'au moins 75 % et moins de 10 % ont obtenu une clairance [54].

Le dipropionate de bétaméthasone en spray (Sernivo™) est une nouvelle formulation à puissance moyenne (classe IV) du dipropionate de bétaméthasone 0,05% qui a été récemment approuvée pour le traitement du psoriasis léger à modéré en 2016. Lorsqu'il a été évalué à l'aide de l'évaluation globale de l'enquêteur et du score de gravité totale dans les essais cliniques de phase III, le dipropionate de bétaméthasone en spray a montré une efficacité équivalente à la formulation augmentée et superpuissante (lotion) du dipropionate de bétaméthasone 0,05 % et une supériorité par rapport au véhicule au jour 15 (19 % contre 18,9 % et 2,3 %, respectivement) . Ces études ont également montré la supériorité de ce nouveau médicament en termes de rapidité d'action pour améliorer l'érythème et la desquamation dès le quatrième jour. En outre, des améliorations ont également été constatées dans des endroits qui sont généralement difficiles à traiter, comme les genoux et les coudes. La désignation de puissance moyenne suggère sa supériorité en termes de sécurité et d'absorption systémique limitée par rapport aux corticostéroïdes topiques superpuissants. [54].

6.1.6.3 Considérations particulières

Le choix du véhicule peut affecter de manière significative l'utilisation et la pénétration des corticostéroïdes topiques et se traduit donc par des différences d'efficacité. L'adhésion du patient à la thérapie topique peut être positive ou négative selon l'attrait esthétique de l'agent topique. Il existe de nombreux types de véhicules : pommades, lotions, crèmes, shampooings, gels, solutions, sprays, mousses, huiles et rubans adhésifs. Différents véhicules sont indiqués pour différentes parties du corps, mais le choix optimal sera généralement le véhicule que le patient est le plus susceptible d'utiliser (par exemple, un patient peut avoir une préférence différente de véhicule [shampooing, gel, solution, spray ou mousse contre crème ou pommade] pour le psoriasis sur le cuir chevelu).

L'occlusion de corticostéroïdes topiques peut également modifier la pénétration, altérant ainsi l'efficacité. Par exemple, un corticostéroïde topique à puissance moyenne inférieure (classe V), le flurandrenolide 0, 1%, s'est avéré agir comme un corticostéroïde topique superpuissant lorsqu'il était appliqué avec du ruban adhésif [54].

6.1.6.4 Les effets secondaires

Le risque d'effets secondaires cutanés et systémiques associés à l'utilisation à long terme de corticostéroïdes topiques augmente avec les formulations plus puissantes (voir tableau II). Il est donc important d'éviter une fréquence, une durée ou une application excessive des corticostéroïdes topiques sur des zones sensibles telles que le visage ou les zones intertrigineuses. [54].

Tableau I : Effets secondaires des corticostéroïdes topiques [54].

Classe	Nom
I (superpuissant)	Clobetasol 0,05% pommade, crème, lotion, spray, solution, shampoing, mousse. Dipropionate de bétaméthasone 0,05 Pommade. Propionate d'halobétasol 0,05% crème / Pommade. Crème de fluocinonide 0,1 %. Diacétate de diflorasone 0,05 % en pommade. Désoximétasone 0,25% en spray.
II–III (haute puissance)	Dipropionate de bétaméthasone 0,05% crème. Valérate de bétaméthasone 0,12% mousse. Pommade au furoate de mométasone à 0,1%. Halocinonide 0,1% pommade, crème. Fluocinonide 0,05% pommade, crème, gel. Diacétate de diflorasone 0,05 % en crème. Gel de désoximétasone à 0,05%. Désoximétasone 0,25 % en pommade, crème.
IV-V (puissance modérée)	Flurandrenolide 0,05% pommade, crème, lotion, ruban adhésif. Furoate de mométasone 0,1% en crème. Triamcinolone 0,1 % pommade, crème, spray. Fluocinolone acétonide 0,03% pommade, crème. Fluocinolone 0,01% crème, shampoing. Désoximétasone 0,05 % pommade, crème. Valérate d'hydrocortisone 0,2 % en pommade, crème. Désonide 0,05 pommade, crème, lotion.
VI-VII (faible puissance)	Acétonide de fluocinolone, solution à 0,01%, huile. Gel de désonide 0,05%, mousse. Hydrocortisone 0,5 %, 1,0 %, 2,5 pommade, crème, lotion, spray.

Note : Aux États-Unis, la puissance des corticostéroïdes topiques est subdivisée en sept classes.

[61]

Tableau II : Système de classification Stoughton-Cornell [54].

Cutané	Systémique
Irritation. Brûlant. Prurit. Atrophie de la peau. Striae. Télangiectasie. Éruption acnéiforme. Rosacée. Dermatite périorale. Folliculite. Infection (bactérienne, fongique). Dermatite de contact. Hypopigmentation. Purpura / ecchymoses. Rebond du psoriasis. Tachyphylaxie.	Suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Le syndrome de Cushing. Glaucome.

6.1.7. Les analogues de la vitamine D : Structure, biosynthèse et mécanisme d'action

La vitamine D comme traitement du psoriasis a été découverte pour la première fois après qu'un patient recevant de la vitamine D par voie orale pour l'ostéoporose a été guéri du psoriasis. Le calcitriol, qui est la forme active de la vitamine D 3 a été découvert comme inhibant la prolifération et modulant la différenciation des kératinocytes. Cependant, les doses thérapeutiques de vitamine D3 orale produisent une hypercalcémie et une hypercalciurie, ce qui limite son usage dermatologique. En conséquence, des analogues de la vitamine D ont été développés, qui présentent un risque moindre d'hypercalcémie mais maintiennent les autres effets cellulaires bénéfiques. Il existe actuellement quatre analogues de la vitamine D3 sur le marché, à savoir : le calcipotriène, le calcitriol, le tacalcitol et le maxacalcitol [62].

La peau est à la fois un synthétiseur de la vitamine D (où le 7 déshydrocholestérol est converti en vitamine D3 en présence de rayonnement ultraviolet (UV) et un organe cible de l'activité de la vitamine D. Les récepteurs de la vitamine D transduisent les effets de la 1, 25-dihydroxyvitamine D3 et ont été identifiés dans les kératinocytes, les cellules de Langerhans,

les mélanocytes, les fibroblastes et les cellules endothéliales. Le récepteur de la vitamine D est activé par liaison à son ligand (1,25-dihydroxyvitamine D 3) ou à un analogue synthétique tel que le calcipotriène ou le calcitriol. Ce complexe de récepteurs de la vitamine D en association avec le récepteur X du rétinoïde- α se lie ensuite à des sites spécifiques de liaison à l'ADN appelés éléments de réponse de la vitamine D, ce qui entraîne l'induction ou la répression du gène qui contient ces éléments de réponse de la vitamine D. En plus d'inhiber la prolifération des kératinocytes et de favoriser la différenciation de l'épiderme, la vitamine D favorise la formation de l'enveloppe cornée en augmentant l'expression des gènes et en augmentant ainsi les niveaux d'involucrine et de transglutaminase. La vitamine D possède également des propriétés anti-inflammatoires. Il a été démontré qu'elle augmente les niveaux d'interleukine (IL)-10 (qui est une cytokine anti-inflammatoire) et diminue les niveaux d'IL-8, une chimiokine pro-inflammatoire, dans les plaques psoriasiques. En outre, il a été démontré qu'il inhibe la production d'IL-2 et d'IL-6 par les cellules T, bloque la transcription de l'interféron (IFN)- γ et inhibe l'activité des cellules T cytotoxiques et des cellules tueuses naturelles [62].

6.1.7.1 Calcitriol

Le calcitriol est la forme active naturelle de la vitamine D3. Le métabolisme du calcium est affecté par le calcitriol par la libération du calcium des os, la diminution de l'hormone parathyroïdienne, l'augmentation de la résorption tubulaire du calcium dans le rein et la stimulation du transport du calcium dans les intestins. Ainsi, si elle est appliquée de manière excessive, elle peut entraîner une hypercalcémie et une hypercalciurie. Il est disponible sous forme de pommade sous les noms de Vectical (États-Unis) et Silkis (Europe) [62].

6.1.7.2 Calcipotriène (Calcipotriol)

Le calcipotriène est une forme synthétique de calcitriol. Il a été le seul analogue de la vitamine D disponible aux États-Unis pendant de nombreuses années. Sa structure moléculaire diffère légèrement de celle du calcitriol. Le calcipotriène contient une double liaison et une structure cyclique dans sa chaîne latérale, ce qui lui permet d'être métabolisé beaucoup plus rapidement et, par conséquent, il est moins susceptible de provoquer une hypercalcémie. Il est disponible sous forme des pommades, des crèmes et des solutions sous les noms commerciaux Dovonex (États-Unis), Daivonex (Europe, Asie), Psorcutan (Europe) et Dermocal (Amérique du Sud) [62].

6.1.7.3 Tacalcitol

La structure du tacalcitol (1,24(OH) 2 D 3) est légèrement différente de celle du calcitriol, mais elle a une affinité similaire pour les récepteurs de la vitamine D et les effets thérapeutiques. Il contient un groupe hydroxyle à la position 24 plutôt qu'à la position 25. Il est moins sélectif que le calcipotriène dans son effet sur le métabolisme du calcium et il a été démontré qu'il induit une hypercalcémie à des doses équivalentes au calcitriol. Il est disponible sous forme de pommade, de crème, de lotion et de solution au Japon et sous forme de pommade uniquement en Europe sous le nom de Curatoderm [62].

6.1.7.4 Maxacalcitol

Le maxacalcitol (1 α , 25-dihydroxy-22-oxacalcitriol) est disponible sous forme d'Oxarol au Japon et il a été démontré qu'il est dix fois plus puissant que le calcitriol et le tacalcitol dans l'inhibition de la prolifération des kératinocytes et 60 fois moins calcique que le calcipotriène. Il s'est révélé bénéfique dans le traitement du psoriasis et n'a pas posé de risque significatif d'hypercalcémie [62].

6.1.7.5 Indication pour le psoriasis

Les analogues de la vitamine D sont aussi performants que les stéroïdes de puissance moyenne mais moins bien que les stéroïdes superpuissants dans le traitement du psoriasis. Il a été démontré que le calcipotriène appliqué deux fois par jour est plus efficace que celui

appliqué une fois par jour, bien que l'application une fois par jour soit plus efficace que le placebo. Ashcroft et al. ont trouvé que le calcipotriène était équivalent à des stéroïdes topiques puissants après 8 semaines de traitement. Le calcipotriène a été associé à une irritation cutanée légèrement plus importante que les stéroïdes topiques, mais a rarement entraîné l'arrêt du traitement. Une utilisation deux fois par jour par rapport à l'utilisation quotidienne n'a pas été associée à une irritation accrue. Dans une étude portant sur 114 patients, Bruce et ses collègues ont constaté que la pommade à base de calcipotriène était supérieure à la pommade à base de fluocinonide dans le traitement du psoriasis en plaques et que cette efficacité supérieure s'est maintenue jusqu'à la sixième semaine. Une étude de Camarasa et al. en 2003 a randomisé 258 patients atteints de psoriasis pour les traiter soit avec le calcitriol soit avec la pommade au dipropionate de bétaméthasone 0,05 % et a trouvé que bien que la bétaméthasone soit associée à une amélioration globale légèrement supérieure, une proportion statistiquement significative plus élevée de patients restaient en rémission après un traitement au calcitriol (48 %) qu'après un traitement à la bétaméthasone (25 %). Le calcipotriène peut être utilisé pour le psoriasis intertrigineux, bien que des sensations de brûlure et d'irritation soient couramment rencontrées. Une fois par jour, l'application dans ces zones peut être moins irritante. Le calcipotriène est une modalité efficace et bien tolérée pour le traitement du psoriasis du cuir chevelu et la combinaison avec d'autres agents topiques peuvent entraîner une meilleure réponse au traitement. Des études à long terme ont montré que le calcipotriène est un traitement sûr et efficace pour la gestion chronique du psoriasis. Une amélioration durable de la maladie a été documentée avec son utilisation deux fois par jour pendant un an sans augmentation des niveaux de calcium sérique. L'utilisation d'analogues de la vitamine D a été étudiée chez les enfants atteints de psoriasis et s'est avérée efficace. Aucun effet secondaire grave ou hypercalcémie n'a été détecté. Cependant, les valeurs plasmatiques moyennes de la 1,25-dihydroxyvitamine D3 ont diminué et la moitié des patients présentaient des taux inférieurs à la normale. Ainsi, si l'utilisation du calcipotriol à long terme, la surveillance des taux de vitamine D est suggérée [62].

6.1.7.6 Utilisation avec d'autres modalités de traitement

Les stéroïdes topiques sont couramment utilisés en conjonction avec des analogues de la vitamine D. Ils ont un effet synergique lorsqu'ils sont utilisés en combinaison. Il a été clairement démontré que la combinaison améliore le taux de réponse clinique et minimise les effets secondaires des deux traitements. Les stéroïdes topiques réduisent ou éliminent l'irritation associée à l'utilisation de calcipotriènes. De plus, une étude de Lebwohl a démontré que les patients utilisant des stéroïdes topiques superpuissants le week-end et du calcipotriène pendant la semaine maintenaient une rémission plus longue que s'ils utilisaient des stéroïdes topiques superpuissants seuls [62]. La formulation d'une pommade combinant le calcipotriène et le valérate de bétaméthasone a démontré une plus grande efficacité et un début d'action plus rapide que l'un ou l'autre des médicaments seuls. La combinaison, qui est maintenant disponible sous forme de gel, est très efficace pour le psoriasis du cuir chevelu et est associée à beaucoup moins d'effets secondaires que le calcipotriol seul [62].

De nombreuses études ont montré que l'association d'analogues de la vitamine D et de la photothérapie permettait de faire disparaître les lésions plus rapidement que l'une ou l'autre entité seule et d'obtenir une réduction plus importante de l'indice de surface et de gravité du psoriasis. Des études combinant la PUVA et le calcipotriène ont également démontré une efficacité accrue par rapport à l'utilisation de la PUVA seule. L'exposition cumulative totale aux UVA nécessaire à la clairance du psoriasis est réduite, ce qui diminue le risque de développer un cancer de la peau [62].

Il est recommandé d'appliquer des analogues de la vitamine D après la photothérapie, car il a été démontré que l'application d'analogues de la vitamine D avant le rayonnement UV entraîne la dégradation des analogues de la vitamine D et peut modifier la transmission de la lumière UV. Lebwohl et ses collègues ont montré que plus de 90 % de la pommade au calcitriol se dégrade lors d'une exposition aux UVA, aux UVB à large bande ou aux UVB à bande étroite. Les analogues de la vitamine D ont été associés à de nombreuses thérapies systémiques pour améliorer l'efficacité et diminuer la toxicité. Il a été démontré que la combinaison de l'acitrétine et du calcipotriène améliore la réponse de l'acitrétine chez les patients psoriasiques et permet de réduire la dose, ce qui entraîne moins d'effets secondaires

liés à la dose. De même, la combinaison du calcipotriol avec la cyclosporine a montré une efficacité accrue par rapport à la cyclosporine et au placebo et permet un dosage plus faible de la cyclosporine et une toxicité moindre. Le calcipotriène associé au méthotrexate a également permis de diminuer le dosage du méthotrexate et d'augmenter le temps de rechute après l'arrêt du méthotrexate. Les analogues de la vitamine D sont désormais également étudiés avec les produits biologiques. Une étude récente de Kircik a démontré que l'association de l'agent topique dipropionate de bétaméthasone 0,064 % et du calcipotriène 0,005 % maintient l'efficacité de l'étanercept après une réduction progressive de la dose de 50 mg par semaine à 50 mg deux fois par semaine. Campione et al. ont démontré l'efficacité du calcipotriol dans un groupe d'étanercept à faible réponse [62].

6.1.7.7 Effets indésirables

Les principaux effets secondaires des analogues de la vitamine D sont la brûlure et l'irritation du site d'application. Ces symptômes sont plus fréquents sur le visage et dans les zones intertrigineuses, une irritation se développant chez environ 20 % des patients traitant ces zones. L'irritation est autolimitée et se résorbe rapidement une fois que le médicament est arrêté. La recommandation actuelle est de maintenir des quantités hebdomadaires de calcipotriène topique inférieures à 100 g. Les niveaux sériques d'hormone parathyroïdienne doivent être vérifiés si les quantités hebdomadaires dépassent 100 g. Les patients souffrant de maladies rénales peuvent être plus à risque de développer une hypercalcémie même en appliquant moins de 100 g par semaine [62].

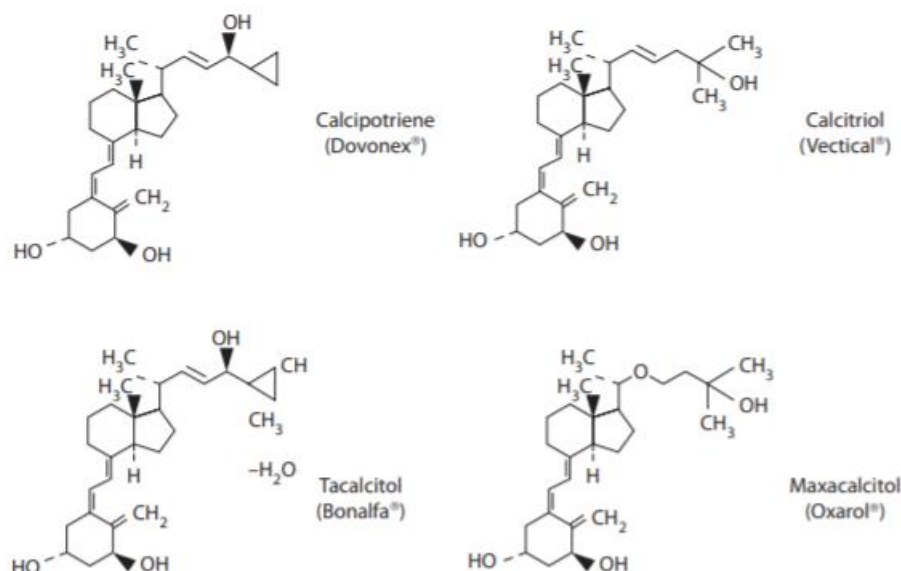


Figure 49 : Structures chimiques des analogues de la vitamine D3 [63].

6.1.8. Tazarotène

Le tazarotène (Tazorac®) est un rétinoïde topique qui a été approuvé pour le traitement du psoriasis en 1997. Il est disponible sous forme de gel et de crème à 0,1 et 0,05 %. Bien que son utilisation soit approuvée en tant qu'agent unique, les patients font souvent l'expérience d'une efficacité minimale et d'une irritation cutanée locale significative qui limite son utilisation. L'association de cet agent avec d'autres thérapies (par exemple, les corticostéroïdes topiques) a été utilisée pour minimiser l'irritation et augmenter l'efficacité, ce qui a permis au tazarotène de faire partie d'un régime d'entretien combiné à long terme. Le tazarotène a également été utilisé avec une thérapie aux ultraviolets (UV) B pour accélérer le traitement, pour une amélioration plus rapide, une efficacité accrue et une exposition cumulative aux UV plus faible [54].

6.1.8.1 Mécanisme d'action et pharmacologie

Le tazarotène est un acétylène rétinoïde dérivé de la vitamine A qui se lie sélectivement aux récepteurs de l'acide rétinoïque β et γ [64]. Le métabolite actif, l'acide tazaroténique, se lie aux récepteurs de l'acide rétinoïque, ce qui entraîne une modification de l'expression des gènes. Le mécanisme d'action précis dans le psoriasis n'est pas clair mais pourrait être lié à

des actions anti-inflammatoires et antiprolifératives (par exemple, l'inhibition de l'expression de la transglutaminase et de la kératine 16) [65].

Une étude de Hecker et al. a démontré que le tazarotène présente une dégradation minimale in vitro (<10%) lorsqu'il est associé à une variété de corticostéroïdes topiques et au calcipotriène [66]. Il ne semble pas non plus influencer la stabilité d'autres composés. Une étude in vivo similaire analysant le tazarotène avec ces produits topiques en combinaison est nécessaire.

6.1.8.2 Efficacité

Le gel de tazarotène à des concentrations de 0,1 et 0,05 % appliqué une fois par jour a montré une efficacité similaire à celle de la crème de fluocinonide à 0,05 %. Dans une étude, le gel de tazarotène 0,1 % appliqué en monothérapie une fois par jour a permis à 70 % des patients d'atteindre le critère clinique de réussite du traitement (amélioration ≥ 75 % par rapport au départ), 41 % conservant une amélioration significative 12 semaines après l'arrêt du médicament [54].

Lorsque l'on associe le tazarotène à des corticostéroïdes topiques intermédiaires et surpuissants, une amélioration plus rapide, une meilleure efficacité et une diminution de l'irritation ont été rapportées. L'association du tazarotène et des corticostéroïdes peut également prévenir l'atrophie. En combinant le tazarotène et le calcipotriène, Bowman et al. ont montré une efficacité comparable à celle de la pommade au dipropionate de clobétasol 0,05 %. Le tazarotène a également été associé avec succès aux UVB à large bande et à bande étroite pour une disparition plus rapide et plus efficace du psoriasis par rapport à l'un ou l'autre des traitements seuls [54].

Application

En monothérapie, le tazarotène doit être appliqué directement sur les lésions psoriasiques épaisses et squameuses et la peau environnante non affectée doit être évitée. L'application de tazarotène sur des zones sensibles telles que le visage et le cou peut facilement provoquer une irritation. Les zones génitales doivent être évitées pour la même raison. En cas d'irritation importante, il peut être utile de diminuer la fréquence d'application,

de commencer par la concentration la plus faible (0,05 %) et d'augmenter la concentration en fonction de la tolérance, de changer de formulation (par exemple, du gel à la crème) ou d'utiliser la méthode du " contact court " (tableau III) [54].

Tableau III : Tazarotène thérapie par contact court [67]

Appliquer le tazarotène sur les plaques pendant une courte durée (5-20 min)
Rincer le médicament à l'eau après la période de temps prescrite
Augmenter progressivement la durée d'application de 1 à 5 minutes selon la tolérance.

6.1.8.3 Effets secondaires

L'application de tazarotène peut entraîner des concentrations systémiques tératogènes s'il est appliqué sur plus de 20% de la surface corporelle totale. Par conséquent, les femmes en âge de procréer doivent être averties de ce risque avant de commencer le traitement. Des mesures contraceptives adéquates doivent être utilisées pendant le traitement. Les effets locaux indésirables comprennent une sensation de brûlure et de picotement, ainsi qu'une desquamation, un érythème et un œdème localisé de la peau. Cette sensibilité est plus fréquente avec la concentration de 0,1 % qu'avec celle de 0,05 %. Les brûlures et la photosensibilité sont préoccupantes chez les personnes recevant une photothérapie UVB et prenant des médicaments photosensibilisants, respectivement. Ces patients doivent être avertis de minimiser l'exposition au soleil et d'utiliser des écrans solaires et des vêtements de protection [54].

6.1.9. Inhibiteurs de la calcineurine (Tacrolimus et Pimecrolimus)

Les inhibiteurs topiques de la calcineurine, tacrolimus 0,1% (Protopic®) et pimecrolimus 1% (Elidel®), se sont avérés efficaces dans le traitement du psoriasis. Cependant, ils ne sont pas officiellement approuvés par la FDA pour le traitement du psoriasis et sont couramment utilisés hors AMM. Leur utilisation peut être particulièrement bénéfique dans les zones où les corticostéroïdes topiques devraient idéalement être évités (par exemple, les zones faciales et intertrigineuses). Le tacrolimus et le pimecrolimus sont disponibles comme thérapie topique sous forme de pommades et de crèmes, respectivement [54]

6.1.9.1 Mécanisme d'action et pharmacologie

Le mécanisme d'action des inhibiteurs de la calcineurine implique la réduction de la prolifération des cellules T par l'inhibition de la calcineurine, une enzyme phosphatase dépendante du calcium et de la calmoduline. Ce processus inhibe la translocation d'une famille de facteurs de transcription appelée facteur nucléaire des cellules T activées, ce qui entraîne une activation transcriptionnelle réduite des gènes des cytokines, notamment l'IL-2, l'IL-3, l'IL-4, le TNF- α et l'IFN- γ [54]

6.1.9.2 Efficacité

Le tacrolimus et le pimecrolimus topiques sont généralement bien tolérés lorsqu'ils sont utilisés pour traiter le psoriasis facial et intertrigineux et permettent d'éviter l'utilisation chronique de stéroïdes topiques dans ces zones sensibles. Toutefois, ils semblent moins efficaces dans d'autres zones, ce qui peut être dû à des différences d'absorption [54].

Dans un essai clinique portant sur la pommade au tacrolimus 0,1 %, l'application deux fois par jour sur les lésions du psoriasis facial et intertrigineux a permis d'obtenir un psoriasis clair ou presque clair chez plus de patients que le placebo (65 % contre 32 %). De plus, il a été démontré que l'ajout d'acide salicylique à 6 % à la pommade au tacrolimus 0,1 % permettait une amélioration plus importante des plaques que le tacrolimus seul. Dans un essai clinique avec la crème de pimecrolimus 1%, l'application deux fois par jour a permis à plus de patients d'obtenir un psoriasis inverse clair ou presque clair par rapport au placebo (71% contre 21%). Cependant, comparé aux corticostéroïdes topiques, le pimecrolimus semble être moins efficace [54].

6.1.9.3 Application

Une fine couche de pommade au tacrolimus 0,1% ou de crème au pimecrolimus 1% peut être appliquée sur les lésions psoriasiques deux fois par jour. Les patients doivent être informés qu'ils doivent frotter la pommade ou la crème doucement et complètement sur la zone ayant une importance. Les brûlures et les picotements sont plus fréquents les premiers jours d'application, mais s'atténuent généralement à mesure que les lésions s'améliorent. L'application doit se poursuivre tant que les signes et les symptômes persistent et doit être interrompue si les lésions se résorbent. [54]

6.1.9.4 Effets indésirables

La pommade à base de tacrolimus et la crème à base de pimecrolimus sont généralement associées à des sensations de brûlure et de picotement, en particulier le tacrolimus. Il existe également une mise en garde dans une boîte noire concernant le lien possible entre les inhibiteurs topiques de la calcineurine et les cas de lymphome et de cancer de la peau. Aucune relation de cause à effet n'a été établie et des études ultérieures n'ont pas mis en évidence une augmentation de l'incidence des lymphomes [54].

6.1.9.5 Anthraline (Dithranol)

L'anthraline topique (également connue sous le nom de dithranol) est utilisée efficacement dans le traitement du psoriasis depuis le début du XXe siècle. L'anthraline est une version synthétisée du produit naturel chrysarobine, qui provient de l'arbre araroba d'Amérique du Sud. En raison de problèmes de coloration et d'irritation, l'anthraline n'a pas été largement utilisée comme agent de première ligne dans le traitement du psoriasis. Elle a plutôt été utilisée le plus souvent pour traiter les plaques de psoriasis localisées résistantes à d'autres thérapies. Elle est approuvée pour le traitement du psoriasis chronique en plaques aux États-Unis et est disponible sous forme de crèmes à 1 % et 1,2 % et de shampoing à 1 % [54].

6.1.9.6 Mécanisme d'action et pharmacologie

L'anthraline inhibe l'activité pro-inflammatoire des monocytes et induit la génération extracellulaire d'espèces réactives de l'oxygène. Il a également des effets anti-cellules de Langerhans. Cependant, le mécanisme d'action précis de l'anthraline dans le psoriasis n'est pas complètement connu. Ses actions comprennent l'inhibition de la synthèse d'ADN et une diminution du taux mitotique des cellules épidermiques dans le psoriasis. L'anthraline supprime également la régulation ascendante de la cytokératine 17 induite par l'IFN- γ , qui pourrait être impliquée dans la pathogénèse du psoriasis [54].

6.1.9.7 Efficacité

L'anthraline est généralement utilisée pour de courtes durées. Environ 30 % des patients atteints de psoriasis obtiennent une guérison au bout de 5 semaines en moyenne. L'efficacité de l'anthraline est accrue lorsqu'elle est utilisée en combinaison avec d'autres thérapies [54].

6.1.9.8 Application

Les effets néfastes de l'anthraline, la coloration rouge-brun permanente des vêtements et la coloration temporaire de la peau ont limité l'utilisation de l'anthraline aux États-Unis. Par conséquent, la "thérapie à l'anthraline de contact court est souvent utilisée en ambulatoire où 1 % ou 1,2 % d'anthraline est appliqué pendant 5 à 10 minutes par jour". Par la suite, le temps d'application est augmentée jusqu'à 20-30 min selon la tolérance [54].

6.1.9.9 Effets secondaires

L'irritation de la peau est un effet secondaire courant de l'anthraline et comprend la dermatite de contact, l'érythème, l'œdème et la coloration temporaire des cheveux, des ongles et de la peau. [54].

6.1.10. Acide salicylique

L'acide salicylique est un agent kératolytique qui est couramment utilisé depuis des années pour le traitement du psoriasis léger à modéré. Son mécanisme d'action dans le psoriasis implique la desquamation de l'épithélium hyperkératosique par dissolution du ciment intercellulaire, ce qui entraîne l'amincissement et l'écaillage des plaques. Son utilisation est limitée en monothérapie, car elle ne supprime les squames que dans le traitement du psoriasis. Plus couramment, l'acide salicylique est utilisé en complément d'autres médicaments topiques. Bien qu'il ne soit pas disponible sur le marché en tant que composé avec d'autres types d'agents topiques, il a été démontré que l'acide salicylique augmente la pénétration et l'efficacité des corticostéroïdes topiques, et la combinaison est globalement plus efficace que l'un ou l'autre agent seul. L'acide salicylique peut être utilisé pour le traitement du psoriasis sous forme de gel ou de shampooing à 6 % et fonctionne bien en combinaison avec d'autres thérapies du psoriasis, notamment les corticostéroïdes topiques et le goudron de houille. À noter que l'acide salicylique inactive le calcipotriol au contact et bloque les UVB ; il ne doit donc pas être utilisé avec le calcipotriol ou avant une photothérapie UVB. Les effets secondaires de l'acide salicylique, tels que l'acouphène et la fatigue, peuvent se produire s'il est appliqué sur plus de 20 % de la surface corporelle. Bien que rares, des cas d'hypoglycémie chez des patients diabétiques ont également été signalés à la suite de l'application d'acide salicylique sur une grande surface [54].

6.1.11. Acide lactique

L'acide lactique est un agent kératolytique moins couramment utilisé pour le traitement du psoriasis. Il s'agit d'un agent kératolytique de deuxième ligne efficace et utile lorsque l'acide salicylique n'est pas une option. Il est couramment utilisé chez les patients diabétiques lorsque la toxicité des salicylates est préoccupante. Il a été démontré que les souris glabres présentent une desquamation accrue de la peau normale lorsque cet agent est appliqué [54].

6.1.12. Goudron de houille

Bien que les directives allemandes ne recommandent pas le goudron pour le traitement du psoriasis et le décrivent comme "obsolète", le goudron est encore largement utilisé dans de nombreuses régions du monde. Le goudron est utilisé depuis plus de 2 000 ans et est devenu le traitement standard de la photothérapie aux ultraviolets B après le rapport de Goeckerman en 1925. Il existe trois types de goudron : le goudron de houille, le goudron de bois (pin, hêtre, bouleau, genévrier) et le schiste (ichthammols, goudrons bitumineux). Le goudron de houille provient de la distillation du charbon dans la fabrication du coke et contient environ 10 000 composés, y compris des hydrocarbures aromatiques polycycliques tels que les benzènes, les naphthalènes, les crésols et les phénols. La température de la distillation et le type de charbon utilisé ont une importance sur la composition finale. Les détergents Liquor Carbonis sont un extrait alcoolique de goudron de houille qui peut être mélangé dans des bases de crème, de pommade ou de lotion, généralement à une concentration de 5 à 15 % [68].

6.1.12.1 Mécanisme d'action

Le goudron inhibe la synthèse de l'ADN, ce qui entraîne une diminution de la prolifération épidermique. On dit aussi qu'il est vasoconstricteur, antifongique, antiparasitaire et antiprurigineux [68].

6.1.12.2 Toxicité

Le goudron de houille est malodorant, peut tacher les cheveux et les tissus et, contrairement aux goudrons de bois et de schiste, est photosensibilisant à des longueurs d'onde de 330-550 nm. Elle peut également provoquer des brûlures, des picotements, des folliculites, des éruptions acnéiformes, des irritations, des dermatites de contact allergiques, des érythrodermies, des kératoses de goudron et des kérato-acanthomes. Une intoxication aiguë au goudron peut se produire en cas d'ingestion de goudron ou si une grande quantité de goudron est absorbée après une application topique ; les patients atteints de psoriasis érythrodermique et les jeunes enfants sont plus exposés. Des inquiétudes quant à la cancérogénicité sont apparues après que Sir Percival Pott, un chirurgien londonien, a établi un lien entre l'augmentation du risque de cancer du scrotum chez les ramoneurs et la suie, mais aucune augmentation du taux prévu de cancer de la peau ; une étude de 719 patients atteints de psoriasis. Et une étude de suivi sur 25 ans de 280 patients traités avec du goudron de houille brut et des UVB [68].



Figure 50 : Personnel infirmier appliquant du goudron de houille brut avec occlusion sur une peau psoriasique [69].

6.1.13. Émollients

Les crèmes et lotions émoullientes ont été développées parce qu'elles sont utiles pour contrôler les squames et soulager le prurit. Émoullients contenant des ingrédients tels que de l'huile minérale sont particulièrement utiles pour soulager la sécheresse liée au psoriasis. Les émoullients remplissent les cavités et les fissures de la peau avec de la graisse, ce qui permet de retenir l'humidité et d'avoir une peau douce. Ils sont disponibles sous forme de préparations en vente libre et doivent être appliqués au moins une fois par jour, de préférence deux fois par jour, mais peut être appliqué plus souvent si nécessaire [70].

6.2. Photothérapie et photochimiothérapie

6.2.1. Introduction

Depuis le début de son utilisation il y a plus de 3000 ans, la thérapie à base d'ultraviolets (UV) est restée une pierre angulaire dans la gestion des affections cutanées. Elle a atteint ce statut pour la première fois lorsque les anciens guérisseurs hindous et égyptiens ont découvert les effets synergiques de la lumière solaire ambiante et des plantes contenant du psoralène dans la repigmentation du vitiligo. Au cours des siècles suivants, cette photochimiothérapie a commencé à être utilisée dans d'autres conditions et continents. Cependant, des progrès significatifs dans le domaine de la photomédecine ne se sont produits qu'au début du XXe siècle avec l'avènement des lampes UV artificielles [71].

Peu après que Niels Finsen ait introduit le rayonnement UV artificiel dans la gestion des maladies cutanées, le domaine de la photomédecine a commencé à progresser rapidement. En 1925, Goeckerman a révolutionné le traitement du psoriasis en incorporant le goudron de houille brut à la thérapie par rayons UV ; cette dernière a été modifiée par la suite par Ingram avec la substitution de l'anthraline (dithranol) au goudron de houille. Avec le développement ultérieur de la source de lumière UVB à large bande (BB-UVB), la photothérapie BB-UVB est devenue une modalité de traitement importante pour le psoriasis. En 1982, la Food and Drug Administration (FDA) américaine a approuvé l'utilisation de la PUVA dans la gestion du psoriasis cutané. La PUVA présentant une efficacité supérieure aux UVB-BB, des formes plus efficaces d'UVB, y compris les UVB à bande étroite (NB-UVB) et le laser excimère, ont

été développées comme options de traitement du psoriasis en 1988 et 1997, respectivement. Plus récemment, deux thérapies par lumière visible, le laser à colorant pulsé et la thérapie photodynamique, ont également été utilisées dans la gestion du psoriasis avec divers degrés d'efficacité [71].

6.2.2. Principes de base de la photomédecine et de la photochimie

La photothérapie est l'utilisation thérapeutique de rayonnements électromagnétiques non ionisants pour induire une réponse biologique dans les tissus irradiés. Les thérapies sont classées selon le spectre de leur rayonnement électromagnétique (tableau IV). Les longueurs d'onde de chaque spectre présentent des réponses photobiologiques majeures et distinctes ; cependant, des chevauchements se produisent. Par exemple, les UVB sont plus efficaces que les UVA pour produire des érythèmes, des photodommages de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et la photoisomérisation de l'acide urocanique. Les UVA sont plus efficaces pour produire un assombrissement pigmentaire immédiat et un bronzage retardé ; cependant, elles contribuent également à la photocarcinogenèse. Si un produit chimique photosensibilisant, tel que le psoralène, est ajouté pour moduler la réaction photobiologique, la thérapie est appelée la photochimiothérapie. Lorsque l'acide aminolévulinique est utilisé dans le cadre du traitement, le terme de thérapie photodynamique est préféré pour refléter le besoin essentiel d'oxygène dans le processus [71].

L'absorption de photons par la molécule cible (c'est-à-dire le chromophore) peut entraîner la production de chaleur, l'émission de fluorescence ou la modification de la structure chimique de la molécule cible. L'ampleur de ces réactions dépend de plusieurs variables, notamment la ou les longueurs d'onde du rayonnement, l'énergie totale fournie et la vitesse à laquelle cette énergie est fournie. Chaque longueur d'onde a sa propre probabilité d'être absorbée par les molécules du tissu. Les molécules capables d'absorber les photons des rayonnements non ionisants sont connus sous le nom de chromophores. La plupart des chromophores absorbent les photons sur une gamme de longueurs d'onde mais conservent une longueur d'onde où les photons sont le plus efficacement absorbés, connue sous le nom de maximum d'absorption. Par exemple, le Nicotinamide adénine dinucléotide (NADH) peut absorber les longueurs d'onde UVB et UVA, mais affiche un maximum d'absorption de 340

nm ; la protoporphyrine IX absorbe les photons sur une large gamme du spectre de la lumière visible, mais elle absorbe plus intensément à 405 nm avec des pics plus petits à 510, 545, 580 et 630 nm. La lumière visible est également absorbée par la riboflavine, l'hémoglobine et la bilirubine, tandis que la mélanine absorbe les UVB, UVA et lumière visible sans afficher de maximum d'absorption. Il convient de noter que le maximum d'absorption ne correspondent pas nécessairement au spectre d'action associé du chromophore spécifique, qui est le spectre qui induit une réponse biologique ; cette différence est due à l'effet d'autres chromophores dans le tissu [71].

Le degré d'érythème et d'autres réponses photobiologiques est généralement proportionnel à la dose (fluence) et au taux d'énergie délivrée (pouvoir). Si cette généralisation semble rester vraie pour les rayons UV, des données récentes indiquent que certaines longueurs d'onde peuvent subir des réponses photobiologiques plus importantes à des puissances plus faibles ; cette compréhension est à la base des thérapies au laser de faible intensité. De même, la lumière visible, que l'on croyait autrefois biologiquement inerte, peut induire des niveaux plus élevés de noircissement immédiat et persistant des pigments que les rayons UV [71].

Tableau IV : Spectres de rayonnement et leurs longueurs d'onde correspondantes [71].

Spectre de rayonnement	Abréviation	Longueur d'onde (nm)
Ultraviolet à large bande B	BB-UVB	290–320
Bande étroite ultraviolet B	NB-UVB	311–312
Ultraviolet A	UVA	320–400
Ultraviolet A-1	UVA1	340–400
Ultraviolet A-2	UVA2	320–340
Lumière visible LV	LV	400–760
Infrarouge IR	IR	760–1000

6.2.3. Rayonnement ultraviolet (UV)

6.2.3.1 Mécanisme d'action dans le cas du psoriasis

Notre compréhension du rôle du rayonnement UV dans la gestion du psoriasis cutané est passée de l'inhibition du renouvellement cellulaire à une focalisation sur ses effets immunosuppresseurs. Alors que le rayonnement UV induit une normalisation de la p53, la cycline D1 et les protéines antiprolifératives, la modification directe du profil des cytokines des plaques psoriasiques semble être le principal moteur des effets thérapeutiques de la thérapie aux UV. Le NB-UVB et la PUVA modifient le profil des cytokine des plaques psoriasiques localisées et celui du sérum, passant d'un environnement pro-inflammatoire, T auxiliaires (Th) 1/ Th 17, à un phénotype Th 2 suppressif avec des cellules T régulatrices accrues. Cette modification du profil des cytokines a pour effet de réguler l'hyperprolifération des kératinocytes d'origine immunologique. En outre, le rayonnement UV active des cascades apoptotiques qui entraînent l'appauvrissement des cellules T, des kératinocytes épidermiques et Les cellules de Langerhans. Ainsi, en réduisant les cellules présentatrices d'antigènes, les cellules T effectrices, l'hyperprolifération des kératinocytes et les phénotypes Th 1/17, la photothérapie induit une série de changements multidimensionnels conduisant à une réponse thérapeutique efficace et prolongée [71].

Les effets photobiologiques du rayonnement UV peuvent être également enrichis de psoralènes topiques ou systémiques. Ces furocoumarines tricycliques naturelles possèdent de puissantes propriétés photosensibilisantes capables de réticuler deux brins d'ADN. Elle le fait par une photoréaction bimoléculaire entre les psoralènes et les nucléotides pyrimidiques. Lors de l'excitation par les rayons UVA, le psoralène, qui s'intercale entre l'ADN nucléotides, réagit avec la thymine et la cytosine pour former des monoadduits et des structures cyclobutyles. Un rayonnement UV supplémentaire peut exciter deux cycles cyclobutyles pour réagir et réticuler deux types d'ADN distincts. Comme le spectre d'action maximal de l'érythème induit par le psoralène est environ 335 nm, son spectre d'action primaire est celui des UVA. Bien que les psoralènes d'origine végétale soient encore utilisés par certains praticiens de la photomédecine, tels que les médecins ayurvédiques, les formes de ces psoralènes d'origine végétale sont plus couramment utilisées en médecine occidentale. Les

formes synthétiques de méthoxsalène comprennent le 8-méthoxypsoralène (8-MOP), le 5-méthoxypsoralène (5-MOP) et le triméthylpsoralène. Le 8-MOP est utilisé dans le monde entier, tandis que le 5-MOP n'est disponible qu'en Europe. Le triméthylpsoralène est principalement utilisé pour le bain PUVA en Scandinavie [71].

6.2.3.2 UVR : Indications et contre-indications

Après les traitements topiques, la photothérapie est généralement recommandée comme la prochaine option thérapeutique pour le psoriasis modéré à grave avant d'entamer des thérapies systémiques orales, injectables ou intraveineuses. Ceci est dû à son taux de réponse élevé, à son coût relativement faible et à son immunosuppression généralisée minime par rapport aux autres thérapies systémiques. La thérapie UV doit être envisagée chez les patients atteints de psoriasis modéré à grave (BSA > 3-5%, indice de surface et de gravité du psoriasis [PASI] > 7-12) résistant à la thérapie topique, psoriasis sévère affectant des zones limitées (BSA < 5%, comme le cuir chevelu, les paumes et la plante des pieds) mais entraînant un handicap et une mauvaise qualité de vie, et un psoriasis en gouttes incontrôlé [71].

La photothérapie peut être utile dans les cas de psoriasis érythrodermique, mais elle nécessite un dosage initial prudent et une escalade pour éviter d'exacerber cette affection. Des enveloppements de corticostéroïdes topiques peuvent être utilisés pour calmer l'inflammation avant de commencer la photothérapie afin d'éviter d'aggraver l'érythrodermie. L'application de corticostéroïdes topiques après chaque séance de photothérapie peut également contribuer à réduire le risque d'exacerbation. Selon l'étendue de la surface corporelle concernée (BSA) et la localisation des lésions, la photothérapie conventionnelle NB- ou BB-UVB, la photothérapie ciblée, ou la photochimiothérapie PUVA orale, par le bain ou par le main-pied peuvent être envisagées [71].

La photothérapie ciblée est un excellent choix pour les personnes présentant une atteinte cutanée limitée (BSA < 10 %) ou des lésions impliquant des endroits difficiles à irradier, comme le cuir chevelu et les organes génitaux. Les modalités actuelles d'UVB ciblés consistent en un laser excimère, la MEL et le NB-UVB localisé (c'est-à-dire les appareils UVB portatifs ou les peignes UVB pour le cuir chevelu). Le laser à excimère et les sources de lumière NB-UVB localisées sont disponibles aux États-Unis, alors que la MEL ne l'est pas.

Pour les personnes souffrant de psoriasis récalcitrant sur les paumes et la plante des pieds, le laser excimère ou la PUVA topique ou à trempage peuvent être des considérations appropriées [71].

L'Institut national pour la santé et l'excellence cliniques et les directives européennes S3 recommandent un essai de NB-UVB avant l'utilisation de la PUVA en raison du risque accru de cancer de la peau lié à la PUVA et d'un éventuel risque aggravé par l'utilisation antérieure, future ou concomitante de médicaments systémiques (par exemple, la cyclosporine) [71].

La PUVA ne doit pas être utilisée chez les patients qui sont enceintes ou allaitant. Compte tenu des un risque accru de cancer de la peau, notamment avec Thérapie PUVA, il est recommandé de bien réfléchir avant de prescrire une thérapie à base d'UV aux patients ayant des antécédents de mélanome ou de cancers de la peau non mélaniques, atypiques ou dysplasiques naevus, la transplantation d'organes (qui sont actuellement sur les médicaments immunosuppresseurs), l'arsenic (par exemple, la solution de Fowler), l'exposition ionisante radiothérapie, nombre cumulé élevé de traitements à la PUVA (>150-250), photosensibilité, l'épilepsie, ou la mauvaise observance [71].

Alors que l'utilisation concomitante à long terme de la cyclosporine et de la PUVA est associée à une augmentation de la risques de carcinome épidermoïde, données limitées est disponible sur le risque avec l'administration à court terme. Par conséquent, le traitement concomitant avec la cyclosporine et les UV est relatif, mais pas une contre-indication absolue. En outre, toute incapacité physique ou émotionnelle à tolérer la chaleur prolongée et la station debout dans un espace fermé peut entraver l'administration sûre de la photothérapie ; cela peut être particulièrement vrai pour les populations pédiatriques ou âgées. Les contre-indications absolues des UVB et à la PUVA comprennent les photodermatoses ou les dermatoses photoaggravées (par exemple, le lupus érythémateux systémique) dont le spectre d'action se situe dans la gamme des UVB ou des UVA, respectivement. Toutefois, il devrait être a noté que le NB-UVB et la PUVA sont régulièrement utilisé dans la gestion de la lumière polymorphe éruption. Les UVB et la PUVA ne doivent pas être administrés aux patients souffrant de maladies associées à une augmentation de la formation de cancers de la peau (par

exemple, xérodermie pigmentosum, syndrome de Cockayne et Bloom). Parmi les autres contre-indications spécifiques à la PUVA, on peut citer son administration à des patients atteints de porphyries (il s'agit d'une contre-indication absolue ; le spectre d'action dans les porphyries se situe dans la bande de Soret, qui est immédiatement adjacente au spectre d'émission des lampes UVA), d'une insuffisance hépatique ou rénale importante (contre-indication relative pour la PUVA orale), et des médicaments photosensibilisants médicalement nécessaires (il s'agit d'une contre-indication relative ; le spectre d'action de pratiquement tous les médicaments photosensibilisants est limité au spectre UVA) [71].

Les lampes NB-UVB, le laser à excimère et Lampes excimères monochromatiques utilisées en photothérapie ciblée émettent toutes des quantités négligeables d'UVA ; ils peuvent être administrés en toute sécurité aux patients sous médicaments photosensibilisants [71].

6.2.4. Ultraviolet B (UVB)

6.2.4.1 UVB : Efficacité

6.2.4.1.1 BB-UVB

La thérapie BB-UVB (émission, 270-390 nm avec un pic à 313 nm) a été l'une des premières modalités de traitement du psoriasis. Son efficacité initiale s'est considérablement améliorée avec l'ajout de goudron de houille brut, d'anthraline (dithranol) et d'émollients transparents. Bien que certains médicaments topiques transparents puissent limiter ou empêcher la transmission des UVB, l'ajout d'huile minérale, de crème transparente ou de pétrole blanc peut minimiser la réflexion des photons UVB par les écailles psoriasiques et donc améliorer la pénétration des UVB, ce qui se traduit par des durées de traitement plus courtes et des doses cumulées d'UVB plus faibles. L'intégration de ces topiques transparents a permis de faire passer le BB-UVB d'un traitement à base de goudron en hôpital ou en hôpital de jour, connu sous le nom de thérapie de Goeckerman, à un traitement ambulatoire. Une amélioration de la BB-UVB peut être constatée après 4 semaines de traitement quotidien ou 20-25 traitements, mais la rémission ne persiste que chez 5% des patients après 1 an. Cette rémission peut être prolongée par l'ajout d'un traitement d'entretien. Actuellement, le rôle du

BB-UVB dans la gestion du psoriasis a été largement détourné par le NB-UVB en raison de la meilleure efficacité de ce dernier [71].

6.2.4.1.2 NB-UVB

Il a été démontré que le NB-UVB est plus efficace que le BB-UVB dans la gestion du psoriasis. Le taux de clairance du psoriasis avec NB-UVB (pic d'émission, 311-312 nm) se produit chez environ 70 % des patients. Une première amélioration peut être constatée dans les deux premières semaines. Selon une étude de Fowler et al. Environ 50% des patients qui n'atteignent pas un indice de surface et de gravité du psoriasis (PASI) 50 à la semaine 4 du NB-UVB n'atteindront pas non plus un PASI 75 à la fin d'un cours (environ 18-24 séances) du NB-UVB. En revanche, 92 % et 47 % de ceux qui atteignent cet objectif à la quatrième semaine atteindront respectivement le PASI 75 et le PASI 90 à la fin du traitement. Le NB-UVB a un taux de rémission sur un an relativement élevé de 38 %. Ce taux peut être amélioré avec la thérapie d'entretien [71].

6.2.4.1.3 Thérapie Goeckerman

La thérapie de Goeckerman consiste à utiliser du goudron de houille brut en combinaison avec des UVB. En raison du caractère désordonné de la préparation du goudron, elle est généralement effectuée dans un cadre hospitalier de jour. Malgré le nombre limité de centres pratiquant cette thérapie, Goeckerman est une option de traitement très efficace pour induire une clairance et une rémission prolongée chez les patients atteints de psoriasis. Menter et al. Ont noté que 100% de leurs 300 patients ont obtenu une amélioration de 75% dans les trois mois suivant le début de la thérapie de Goeckerman. Des résultats similaires ont été repris dans des publications de l'Université de Californie, San Francisco, et de la clinique Mayo. Ces deux centres américains ont également noté son utilité pour les cas récalcitrants à au moins un agent biologique. De plus, la thérapie de Goeckerman a permis une rémission prolongée (plus d'un an) chez la majorité des patients sous traitement [71].

L'utilisation de la photothérapie à domicile comme traitement d'entretien peut encore prolonger la rémission jusqu'à deux ans. Une autre série de thérapie de Goeckerman peut être utilisée en cas de récurrence, souvent avec moins de traitements nécessaires. Comparée à la NB-UVB, une petite étude rétrospective portant sur 65 patients a démontré que la thérapie de

Goeckerman était plus efficace que la NB-UVB avec et sans acitrétine. Par conséquent, même si quelques centres continuent à pratiquer cette thérapie, Goeckerman reste l'une des options de traitement du psoriasis par la lumière les plus efficaces [71].

6.2.4.1.4 UVB ciblé

Les appareils de photothérapie ciblée offrent une modalité thérapeutique pour le traitement du psoriasis avec une BSA limitée (<10%) et la participation de les zones anatomiques à exposition limitée aux UV avec la photothérapie conventionnelle, comme le cuir chevelu, les paumes des mains, et les semelles. Le laser excimère est la forme la plus efficace de photothérapie UVB ciblée, suivie par la lumière excimère et les UVB NB localisés, avec une amélioration de 75% rapportée dans 70%, 59%, et 49% des patients, respectivement. La photothérapie ciblée par laser excimère peut également être administrée à des doses spécifiques au site corporel, car les lésions psoriasiques individuelles peuvent être irradiées. Le laser excimère nécessite moins de séances de traitement (moins de 12) et une dose cumulée d'UVB plus faible que les NB-UVB classiques pour obtenir une élimination. Ainsi, la cancérogénicité et le photovieillissement sont moins préoccupants avec la photothérapie ciblée [71].

6.2.4.2 Dosage et programmation

La dose initiale d'UVB peut être basée sur la dose érythémale minimale (MED) ou le type de peau Fitzpatrick du patient, avec des doses ultérieures ajustées en fonction de la tolérance du patient au traitement. Bien qu'il existe des variations mineures dans les protocoles de traitement utilisés dans les différents centres et bureaux de photothérapie, le tableau V présente les recommandations de dosage des NB-UVB en fonction du type de peau selon Fitzpatrick. Pour le dosage basé sur la MED, la dose initiale est de 50 à 70 % de la MED, et on peut augmenter la dose de 5 à 10 % par traitement selon la tolérance. Les doses maximales sont identiques à celles du protocole basé sur le type de peau. Le tableau VI explique comment ajuster la posologie si un patient manque des séances de traitement, en se basant sur les directives de traitement de l'hôpital Henry Ford [72].

Les appareils de photothérapie UVB les plus récents sont équipés d'un dosimètre interne qui calcule la durée de délivrance d'une prescription. À mesure que le rendement des lampes diminue, la durée de traitement nécessaire pour administrer la dose appropriée augmente proportionnellement. Il est recommandé de remplacer les lampes lorsque leur puissance est tombée à <50% de leur puissance d'origine. Pour éviter toute irrégularité dans le rayonnement délivré à la peau, toutes les lampes d'une cabine doivent être remplacées en même temps [72].

Une fois qu'une réponse satisfaisante a été obtenue, il est courant de réduire progressivement la photothérapie plutôt que d'interrompre brusquement le traitement. Après 12 semaines de NB-UVB, les patients qui ont reçu du NB-UVB deux fois par semaine pendant 4 semaines, puis du NB-UVB une fois par semaine pendant 4 semaines, avaient 22 % de chances supplémentaires d'être en rémission à un an par rapport aux patients qui n'ont pas reçu de photothérapie progressive [72].

Tableau V : Directives de dosage pour les UVB à bande étroite [72].

Selon le type de peau			
Type de peau	Dose initiale d'UVB, mJ/cm ²	Augmentation des UVB après chaque traitement, mJ/cm ²	Dose maximale, J/cm ²
I	100	15	2 (corps), 1 (visage)
II	220	25	2 (corps), 1 (visage)
III	260	40	3 (corps), 1 (visage)
IV	330	45	3 (corps), 1 (visage)
V	350	60	5 (corps), 1 (visage)
VI	400	65	5 (corps), 1 (visage)

Source: Adapted from Menter A et al., J Am Acad Dermatol, 62,114– 135, 2010.

Note : Administré 3×/sem.

Tableau VI : Ajustements de dose pour les traitements UVB manqués [72].

Si le patient manque le traitement	
Temps manqué	Ajustement des doses
1-3 traitements	Maintenir la dose
Manque 1-2 semaines	Diminuer la dose de 25%
Manque 2-3 semaines	Diminuer la dose de 50%
Manque 4 semaines	Redémarrage à la dose initiale

Source: Derived from treatment protocol used at Henry Ford Hospital, Department of Dermatology, Detroit, MI.

6.2.4.3 UVB : effets indésirables

Le BB-UVB et le NB-UVB ont des effets aigus et chroniques similaires sur la peau. Les symptômes d'une exposition aiguë comprennent les coups de soleil (érythème, démangeaisons, brûlures et picotements), le bronzage, la production de vitamine D et la réactivation peu commune du virus de l'herpès simplex, tandis que ceux d'une exposition chronique sont le photovieillissement (rides, lentigines et télangiectasies) et le risque théorique de cancer de la peau. Bien que la photocarcinogenèse soit préoccupante, aucune étude n'a jusqu'à présent démontré un risque accru de cancer de la peau chez les patients atteints de psoriasis sans exposition préalable à la PUVA, un facteur de risque connu de formation de cancer de la peau non mélanome [71].

Il est recommandé aux hommes d'adhérer à la protection génitale car une exposition à long terme (>300 traitements) pourrait potentiellement augmenter le risque de tumeurs génitales. Le blindage du visage ou la limitation de sa dose, si un traitement de cette zone est nécessaire, est considéré comme une pratique prudente [71].

Le NB-UVB et le BB-UVB présentent quelques différences dans leurs profils d'effets indésirables. La BB-UVB est plus érythémogène que la NB-UVB, et nécessite donc une dose de rayonnement environ 5 à 10 fois plus faible pour produire le même effet biologique (par

exemple, érythème). Dans les modèles murins, la cancérogénicité par MED d'irradiation a été estimée 2 à 3 fois plus importante avec le NB-UVB qu'avec le BB-UVB. Cependant, en raison de l'efficacité plus élevée des NB-UVB, pour un traitement donné, l'équivalent de dose MED total des NB-UVB est inférieur à celui des BB-UVB, ce qui indique que les NB-UVB ne présentent peut-être pas un risque de cancérogenèse plus élevé à long terme [71].

À ce jour, il n'y a pas eu d'association significative de la photothérapie aux UVB avec le carcinome basocellulaire, le carcinome épidermoïde ou le mélanome. Les effets indésirables de la photothérapie de Goeckerman consistent généralement en une dermatite irritante, une légère brûlure locale et des réactions phototoxiques dues à l'utilisation du goudron. La folliculite a également été rapportée. Bien qu'il existe un risque cancérogène potentiel associé au goudron de houille brut, les études cliniques n'ont pas identifié de risque accru de développement de cancer de la peau avec la thérapie au goudron de houille brut par rapport aux corticostéroïdes topiques dans les cohortes de patients atteints de psoriasis ou de dermatite atopique [71].

6.2.4.4 UVB : thérapies combinées

6.2.4.4.1 Thérapies topiques

Les émollients augmentent l'efficacité thérapeutique de la photothérapie aux UVB en améliorant les propriétés optiques du psoriasis. Le tazarotène topique améliore l'efficacité thérapeutique, réduit le nombre de séances de traitement et abaisse l'exposition cumulée aux UVB [71].

Toutefois, il faut faire preuve de prudence, car elle augmente la sensibilité à l'érythème induit par les UV. Le traitement Goeckerman au goudron de houille brut topique est efficace mais peu utilisé en raison de sa durée, de ses formulations désordonnées et de la nécessité d'une hospitalisation ou d'un traitement en hôpital de jour avec des remboursements incertains [71].

L'anthraline de contact court n'améliore pas suffisamment l'efficacité lorsqu'elle est combinée avec les UVB. Le rôle des corticostéroïdes topiques dans la thérapie combinée avec les UVB n'est pas recommandé en raison du manque d'efficacité supplémentaire et des taux de rechute plus élevés malgré les premiers essais suggérant un rôle bénéfique [71].

Il existe des preuves contradictoires concernant le rôle des analogues de la vitamine D, tels que le calcipotriol, avec le BB-UVB et le NB-UVB. Des effets bénéfiques ont été démontrés avec cette thérapie combinée, notamment une réduction du taux de rechute et une réduction de l'exposition aux UVB. Cependant, une méta-analyse n'a pas trouvé cet effet bénéfique. Contrairement aux émoullients, qui sont appliqués avant la photothérapie, les analogues de la vitamine D peuvent être dégradés par l'exposition aux UV, nécessitant une application après la photothérapie [71].

6.2.4.4.2 Thérapies systémiques

La combinaison de la photothérapie avec des thérapies systémiques apporte souvent des améliorations additives ou synergiques, mais peut également générer de nouvelles considérations thérapeutiques. Par exemple, l'association du méthotrexate et de la photothérapie NB-UVB permet d'accroître l'efficacité thérapeutique. En cas d'éruption, la dose ou la fréquence du NB-UVB peut être augmentée, ou le rythme de la diminution de la dose de méthotrexate peut être réduit. La cyclosporine réduit la dose cumulée d'UVB nécessaire et améliore les taux d'élimination sans risque accru de éruption aiguë [71].

Il convient également de noter que les données sur le risque de la cyclosporine à court terme avec la photothérapie UVB n'ont pas été publiées. En pratique, cette combinaison peut être envisagée dans les cas graves et récalcitrants, à condition que la combinaison ne soit pas utilisée pendant plus de 2 à 3 mois. L'acitrétine est efficace avec la BB-UVB, la NB-UVB, la photothérapie de Goeckerman et la photothérapie à domicile. Il réduit les doses cumulées d'UVB et de rétinoïdes en plus d'accélérer la réponse à la photothérapie. Chez les patients qui suivent déjà une photothérapie, la dose d'UVB devrait être réduite d'environ 20 % au début de la thérapie à l'acitrétine. Cela est dû à l'amincissement de l'épiderme à la suite de l'administration d'acitrétine, ce qui améliore la pénétration des UVB. Toutefois, l'idéal serait de commencer l'acitrétine deux semaines avant de commencer la photothérapie. La dose

standard d'acitrétine est de 25 mg par jour pour les personnes pesant ≥ 70 kg ou de 10 mg par jour pour les patients pesant < 70 kg. [71].

Avec le développement croissant des produits biologiques, il est nécessaire de mener des études à grande échelle et d'obtenir des données à long terme dans trois domaines d'étude : la thérapie combinée, la monothérapie avec un produit biologique et la monothérapie avec les UVB. Ces données font actuellement défaut. Cependant, l'alefacept et l'étanercept en association avec les UVB se sont avérés plus efficaces que la monothérapie biologique dans la plupart des études ; l'alefacept a été retiré du marché américain en raison de données de sécurité post-marketing défavorables [71].

6.2.4.4.3 Photothérapie

La PUVA en combinaison avec une thérapie UVB a montré une disparition plus rapide que l'une ou l'autre de ces thérapies en monothérapie ; cependant, les effets secondaires à long terme sont inconnus ; c'est pourquoi cette combinaison n'est généralement pas utilisée.

6.2.4.5 UVB : Populations particulières de patients

6.2.4.5.1 Grossesse

Le NB-UVB est la thérapie de première ligne pour les patients atteints de psoriasis en plaques ou en gouttes qui ne sont pas suffisamment contrôlés par une thérapie topique. La photothérapie aux UVB est sans danger pour les femmes enceintes, et les experts l'ont également jugée sûre pour les femmes qui allaitent. Bien qu'il n'existe pas d'études évaluant l'utilisation du laser à excimère et des lampes à excimère monochromatiques chez les femmes enceintes et allaitantes, elles peuvent être utilisées en toute sécurité, car la nature ciblée de la thérapie n'est pas susceptible de produire des effets tératogènes. Il n'y a pas d'effets tératogènes connus pour le BB-UVB ou le NB-UVB, mais les patientes enceintes doivent être informées de l'augmentation possible de l'incidence du mélasma [71].

Les données sur la dégradation du folate induite par les UV sont encore quelque peu controversées. Cependant, on sait que le folate joue un rôle crucial dans le développement du tube neural du fœtus, qui a lieu au cours des 4 premières semaines de gestation avant que les femmes puissent savoir qu'elles sont enceintes. C'est pourquoi il est désormais recommandé que toutes les femmes en âge de procréer, qu'elles suivent ou non une photothérapie, prennent 0,8 à 1 mg de folate par jour [71].

6.2.4.5.2 Pédiatrie

La photothérapie NB-UVB et la photothérapie excimère sont les options de traitement appropriées chez les enfants lorsque les thérapies topiques ont échoué. Les deux types d'UVB sont efficaces sans effets secondaires graves dans cette population. L'effet secondaire le plus courant est un érythème avec une incidence accrue de vésicules induites par les UVB dans la peau des lésions avec laser excimer. D'autres effets indésirables ont été signalés dans la population pédiatrique comprend l'anxiété, deux cas de réactivation du virus de l'herpès simplex, et un épisode de varicelle-zona traité par voie orale l'acyclovir [71]. L'administration de la photothérapie dans la population pédiatrique nécessite des considérations particulières. En plus de la sélection minutieuse des personnes ayant le comportement approprié pour administrer la photothérapie en toute sécurité, permettre à l'enfant d'explorer la cabine de photothérapie et de se familiariser avec l'environnement avant le premier traitement peut contribuer à réduire l'anxiété concernant cette procédure. En outre, la décoration de la zone avec des décorations adaptées aux enfants, telles que des autocollants ou des dessins d'enfants, la diffusion de musique pendant le traitement, Le fait de placer un parent photoprotégé dans ou près de la cabine avec la porte entrouverte, ou d'intégrer une pause pendant les séances de traitement prolongé peut aider à soulager l'anxiété de l'enfant [71].

6.2.4.6 UVB à domicile

La photothérapie à domicile avec le NB-UVB a la même efficacité et la même sécurité que la photothérapie ambulatoire NB-UVB chez les patients se plaignant, motivés et éduqués, lorsqu'elle est pratiquée sous la supervision de praticiens de santé expérimentés. Un grand essai contrôlé randomisé impliquant 195 patients atteints de psoriasis n'a pas trouvé de différences significatives dans l'efficacité de la photothérapie à domicile par rapport à la

photothérapie en ambulatoire. Les scores d'indice de surface et de gravité du psoriasis (PASI) ont diminué de 74 % et 70 % dans les cohortes de traitement à domicile et en ambulatoire, respectivement. Des améliorations similaires de la qualité de vie ont également été observées. La photothérapie à domicile est également associée à une plus grande satisfaction du patient, à une réduction des charges directes et indirectes liées au traitement (par exemple, les coûts médicaux et les coûts secondaires de déplacement et de perte de revenus), et à un meilleur accès du patient. La photothérapie à domicile est un traitement rentable pour le psoriasis et moins coûteux que les thérapies biologiques.

Idéalement, les patients devraient d'abord démontrer une réponse clinique à la photothérapie en cabinet et se familiariser avec celle-ci avant de choisir de procéder à la photothérapie à domicile. Les raisons courantes d'envisager une photothérapie à domicile comprennent, sans s'y limiter, la distance par rapport à une unité locale de photothérapie, l'impossibilité d'accéder à l'unité en raison d'un transport limité, l'impossibilité de payer les frais de transport pour l'ensemble du traitement l'impossibilité d'assister régulièrement aux séances en raison d'engagements professionnels, des heures de fonctionnement de l'unité de photothérapie ou de responsabilités dans la prise en charge d'enfants à charge, de personnes âgées ou de membres de la famille handicapés [71].

L'unité de photothérapie à domicile standard et la moins chère consiste en un panneau plat avec quatre lampes de 1,80 m, bien que des unités plus sophistiquées soient disponibles avec des lampes supplémentaires qui sont logées dans des panneaux multiples, qui peuvent être positionnés pour encercler le corps. Les appareils les plus récents sont équipés d'un doseur interne, permettant au patient de régler une dose d'UVB spécifique et de s'assurer qu'il reçoit la bonne dose. En outre, presque toutes les unités sont programmées pour ne délivrer qu'un nombre donné de traitements. Une fois qu'un certain nombre de traitements sont passés, le patient doit contacter le médecin pour obtenir un code qui permet à l'unité d'administrer des traitements supplémentaires. Ces deux améliorations pratiques permettent au dermatologue de connaître les doses précises de traitement que le patient a reçues et d'éviter la délivrance de photothérapies à domicile à long terme et sans surveillance (figure 21.3) [72].



Figure 51 : Une unité de thérapie UVB à bande étroite [72].

6.2.5. PUVA PHOTOCHEMIOTHÉRAPIE

PUVA est un acronyme signifiant psoralène (P) et UVA. C'est le terme appliqué au groupe de techniques thérapeutiques qui utilisent les psoralènes (furocoumarines naturelles et synthétiques, que l'on trouve dans des aliments tels que les figues et le céleri) pour présensibiliser les cellules de la peau aux effets de la lumière de 320-400 nm. Les anciens Egyptiens savaient que les composés photosensibles naturels des légumes pouvaient être combinés avec exposition à la lumière naturelle du soleil pour un traitement efficace du vitiligo. Le triméthylpsoralène, un psoralène produit synthétiquement, a été utilisé pour la première fois pour le traitement du vitiligo en combinaison avec la lumière du soleil. Dans les années 1970, l'ingestion orale de 8-méthoxypsoralène (8-MOP) combinée à des UVA de haute intensité s'est révélée efficace pour le traitement du psoriasis ; en 1982, ce traitement a été approuvé par la FDA pour le psoriasis. La PUVA a depuis été utilisée avec succès pour traiter de nombreuses autres maladies inflammatoires photosensibles telles que le lymphome cutané à cellules T, dermatite atopique et lichen plan [72].

Le seul psoralène oral disponible aux États-Unis est le 8-MOP ; en Europe, le 5-méthoxypsoralène, moins phototoxique, est également disponible. Ce dernier provoque moins de nausées. La solution de 8-MOP est utilisée pour la PUVA topique (principalement pour le psoriasis palmaire et plantaire). En Europe, les psoralènes dissous dans l'eau sont également utilisés pour la PUVA en bain.

Malgré son efficacité, la PUVA n'est actuellement pas couramment utilisée en raison de la disponibilité intermittente et du coût de la 8-MOP, et de son effet photocancérigène connu. En outre, le NB-UVB présente des avantages : facilité d'administration, efficacité presque similaire à celle de la PUVA et meilleur profil de sécurité à long terme [72].

6.2.5.1 Indications

Comme les UVA pénètrent plus profondément que les UVB, la PUVA est utile pour les patients ayant un type de peau plus foncé et ceux qui ont des plaques épaisses. La PUVA topique est une excellente option de traitement pour le psoriasis palmo-plantaire diffus [72].

6.2.5.2 Efficacité

La PUVA est reconnue pour sa grande efficacité et son potentiel de rémission de la maladie. Des revues systématiques d'études examinant l'efficacité de la PUVA montrent qu'entre 70 et 100 % des patients obtiennent une disparition des lésions généralement en moins de 12 semaines et restent en rémission pendant 3 à 6 mois. Il existe deux grandes études qui montrent l'efficacité de la PUVA orale dans le psoriasis, l'une utilisant la dose phototoxique minimale pour le dosage initial et l'autre utilisant le type de peau de Fitzpatrick. Les deux études varient dans leurs protocoles pour l'augmentation progressive du dosage, pourtant 89% des patients dans les deux études ont obtenu un éclaircissement de la peau, bien qu'avec une différence dans la dose globale de UVA [72].

Comme pour la photothérapie aux UVB, une fois la clairance obtenue, la PUVA est souvent réduite de trois fois par semaine à deux fois par semaine pendant 4 semaines, puis à une fois par semaine pendant 4 semaines. La dose d'UVA n'est pas augmentée une fois que le patient suit ce régime d'une fois par semaine. Si le patient continue à bien se porter, le traitement peut alors être interrompu.

Il existe deux formes de PUVA : le traitement systémique (PUVA orale) et le traitement localisé (PUVA topique et en bain). La PUVA topique consiste en l'application d'une solution de 8-MOP à 1 % dans une lotion hydrophile pour obtenir une concentration finale de 0,1 % sur la peau, suivie d'une exposition aux UVA 10 à 15 minutes plus tard. Le bain PUVA consiste en un bain de 30 minutes dans 2 L d'eau chaude qui contient 1 ml de 10 mg/ml de 8-MOP dans de l'éthanol. Plusieurs études montrent que la PUVA de bain fonctionne aussi bien que la PUVA orale, mais avec des doses cumulées d'UVA beaucoup plus faibles. En raison des ressources nécessaires à l'administration de la PUVA de bain, elle est rarement utilisée aux États-Unis. [72].

La PUVA topique permet d'éviter de nombreux effets secondaires des psoralènes oraux ; cependant, elle présente une fenêtre de sécurité étroite et donc une probabilité plus élevée de provoquer une phototoxicité importante, y compris des cloques (figure 21.5). [72].



Figure 52 : Un psoralène main/pied coadministré avec une unité de lumière UVA [72].

6.2.5.3 La PUVA comparée à la NB-UVB

Plusieurs études ont montré l'efficacité supérieure de la PUVA par rapport à la NB-UVB dans le traitement du psoriasis, bien qu'il existe des études qui ne montrent aucune différence dans le temps de guérison ou la durée de la rémission. Malheureusement, ces études ont utilisé des protocoles de traitement différents pour la PUVA et la NB-UVB. La PUVA présente de meilleurs taux d'élimination que le NB-UVB dans des études plus importantes et dans une méta-analyse [72].

La PUVA démontre qu'elle est efficace chez un plus grand nombre de patients avec moins de séances de traitement, et avec une probabilité plus élevée de rémission à 6 mois par rapport au NB-UVB [72].

6.2.5.4 Dosage

Le 8-MOP doit être pris 1 heure avant l'exposition aux rayons UVA, car sa concentration sérique maximale se situe environ 1 à 1,5 heures après l'ingestion. Elle est administrée à raison de 0,4-0,5 mg/kg de poids corporel idéal ; la dose peut être augmentée jusqu'à 0,6 mg/kg dans les cas résistants. La dose maximale recommandée est de 70 mg, quel que soit le poids du corps. La plus grande absorption de la 8-MOP se produit à jeun, mais la meilleure tolérance de la 8-MOP se produit lorsque les patients la prennent avec un petit repas, comme un petit déjeuner léger composé d'un morceau de pain grillé et d'un verre de lait. Cela permet de réduire au minimum les nausées dont souffrent de nombreux patients. Il est suggéré que ce repas soit constant en taille, type et moment d'un jour à l'autre afin de minimiser les variations d'absorption de 8-MOP [72].

La 8-MOP est métabolisée dans le foie. Les traitements sont administrés deux à trois fois par semaine, mais pas les jours suivants, car le pic de l'érythème induit par la PUVA se produit 48 à 72 heures après l'exposition. Les recommandations de dosage des UVA, basées sur les types de peau de Fitzpatrick, sont fournies dans le tableau VII. La dose ne doit pas être augmentée en cas d'érythème transitoire dû au traitement précédent. La séance suivante doit être sautée si l'érythème du dernier traitement persiste, Les directives générales concernant la photothérapie UVA figurent dans le tableau VIII [72].

Tableau VII : Dosage des UVA pour le psoralène oral coadministré avec la lumière UVA (PUVA) [72].

Type de peau	Dose initiale d'UVA, J/cm2	Augmentation de la dose par traitement, J/cm2	Dose maximale par traitement, J/cm2
I	1–1.5	0.5–1.5	8(corps), 4 (visage)
II	2–2.5	0.5–1.5	8(corps), 4 (visage)
III	3–3.5	1.0–2.5	12(corps), 4 (visage)
IV	4–4.5	1.0–2.5	12(corps), 4 (visage)
V	5–5.5	1.5–3.5	20(corps), 4 (visage)
VI	6–6.5	1.5–3.5	20(corps), 4 (visage)

Source: Adapted from Menter A et al., J Am Acad Dermatol, 62,114–135, 2010.

Tableau VIII : Directives générales pour l'administration de la photothérapie UVA [72].

Modification des doses	
Circonstances	Ajustement des doses
Le patient commence un nouveau médicament avec un potentiel photosensibilisant (par exemple, diurétique thiazidique, doxycycline, minocycline).	Diminuer la dose de 30 %, puis l'augmenter à nouveau selon le protocole.
Une légère rougeur se développe	Maintenir la dose pendant 1 ou 2 traitements, puis augmenter à nouveau selon le protocole.
Une rougeur sévère se développe	Diminuez la dose de 10 %, maintenez la dose diminuée pendant 1 à 2 traitements, puis augmentez-la de 5 % selon la tolérance.

Source: Derived from treatment protocol used at Henry Ford Hospital, Department of Dermatology, Detroit, MI

6.2.5.5 Populations particulières de patients

6.2.5.5.1 Grossesse

Le psoralène oral a été classé dans la catégorie de grossesse C. Des études ont montré que les femmes qui reçoivent de la PUVA au moment de la conception ou au cours du premier trimestre n'ont pas un taux plus élevé d'anomalies congénitales chez leurs enfants, mais ont un risque plus élevé de donner naissance à un enfant de faible poids [73]. Les effets de la PUVA topique sur les nourrissons des femmes atteintes de psoriasis n'ont pas été étudiés. Une étude qui a tenté de mesurer les concentrations plasmatiques de psoralène après l'administration de PUVA topique n'a pas pu détecter le psoralène plasmatique 1, 5 ou 24 heures après l'administration de PUVA topique. [74].

6.2.5.5.2 Usage pédiatrique

La PUVA orale n'est pas recommandée dans la population pédiatrique en raison de sa photocarcinogénicité. Un des cinq patients pédiatriques ayant reçu plus de 200 traitements à la PUVA dans l'étude de cohorte initiale aux États-Unis ont développé des carcinomes basocellulaires avant l'âge de 17 ans. [75]. La PUVA topique est peut-être meilleure pour ce groupe de patients, mais reste une option de deuxième ou troisième ligne [76].

6.2.5.6 Contre-indications

La PUVA exige des précautions supplémentaires par rapport à celles qui sont suggérées pour d'autres modalités de photothérapie. Les patients souffrant d'une maladie hépatique grave sont exposés à un risque d'accumulation de niveaux toxiques de psoralènes. Ceux qui ont déjà été traités avec du méthotrexate et de la cyclosporine ne sont pas des candidats idéaux pour la PUVA en raison du risque potentiel accru de photocarcinogenèse. Les patients souffrant de cataracte ou d'urémie doivent également être traités avec prudence. Le psoralène peut être sécrété dans le lait maternel des mères qui allaitent, ce qui entraîne une photosensibilité chez les enfants. Les médicaments qui interfèrent avec le traitement par la PUVA comprennent ceux qui ont des propriétés photosensibilisantes, notamment les AINS, les statines, les diurétiques, les antifongiques, les rétinoïdes, les neuroleptiques, les tétracyclines, les sulfamides et les fluoroquinolones. Comme le spectre d'action des

médicaments photosensibilisants se situe dans la gamme des UVA, il est recommandé de réduire la dose d'UVA d'au moins 30 % si un patient commence un nouveau médicament qui a un potentiel photosensibilisant pendant son traitement. Les autres contre-indications absolues à la PUVA sont la grossesse ou l'allaitement, le lupus érythémateux, xeroderma pigmentosum [72].

6.2.5.7 PUVA : effets indésirables

6.2.5.7.1 PUVA systémique

La 8-MOP orale peut provoquer des nausées et des vomissements et, plus rarement, des étourdissements et des maux de tête. La PUVA peut provoquer des pics d'érythème 48 à 96 heures après le traitement, une xérose, une pigmentation irrégulière et un bronzage (qui commence une semaine après le début de la PUVA) ; dans certains cas, un prurit peut se produire. L'érythème peut être géré en ajustant la dose d'UVA ou, si nécessaire, la dose de 8-MOP. Le prurit peut être géré en utilisant des émollients et des antiprurigineux. Parmi les autres effets secondaires, citons les cloques et l'hépatotoxicité [71].

Les effets chroniques de la PUVA comprennent la photocarcinogénèse, en particulier les carcinomes épidermoïdes du corps et les carcinomes des organes génitaux masculins et des cellules basales.

Le risque de mélanome reste incertain, avec des données contradictoires entre les études américaines et européennes. Le carcinome épidermoïde est le cancer de la peau non mélanomateux le plus fréquent associé à la PUVA. Il survient principalement chez les Caucasiens de phototype I-III qui ont reçu plus de 200-400 traitements. Ce risque accru de cancer de la peau non mélanomateux n'a pas été signalé dans les populations non caucasiennes ni chez les personnes traitées par un traitement par bain de PUVA. La coadministration à long terme de PUVA et de cyclosporine est associée à un risque significativement plus élevé de développer un carcinome épidermoïdes que l'une ou l'autre des thérapies seules [71].

6.2.5.7.2 PUVA topique

La toxicité aiguë comprend l'érythème, les cloques et l'hyperpigmentation. Bien qu'il y ait un risque potentiel accru de formation de cancer de la peau, aucune association avec la PUVA topique n'a été signalée [71].

6.2.6. Thérapie laser pour le psoriasis

Lorsque les plaques limitées ne répondent pas aux thérapies traditionnelles, la thérapie laser est une option. La thérapie au laser permet de cibler la peau lésionnelle et d'épargner la peau non lésionnelle. Dans les zones qui ne réagissent pas, comme le cuir chevelu, les tibias, le pli fessier et les paumes et les semelles, la thérapie laser est une option idéale. Il existe de nombreux lasers à usage dermatologique, dont beaucoup ont été étudiés pour le traitement du psoriasis. Le choix de la longueur d'onde et de la durée d'impulsion appropriées de la lumière laser permet la destruction sélective de diverses structures épidermiques et sous-épidermiques. Parrish et Jaenicke ont démontré que le meilleur spectre de longueur d'onde pour le traitement du psoriasis est de 300-313 nm, qui ciblent la prolifération et l'inflammation de l'épiderme. D'autres lasers qui ciblent les microvasculatures superficielles, tels que le laser à colorant pulsé (585 nm), peuvent également s'avérer bénéfiques dans le traitement des plaques psoriasiques, dans lesquelles la pathologie primaire comprend des microvaisseaux tortueux dilatés [77].

6.2.6.1 Le laser excimer

Le laser le plus couramment utilisé et approuvé par la FDA pour le traitement du psoriasis est le laser excimer de 308 nm (Xtrac; PhotoMedex, Radner). Il génère un rayonnement UVB d'une seule longueur d'onde avec un spot de 2×2 cm et une fréquence de répétition des impulsions ≤ 200 Hz. La largeur d'impulsion est de 30 ns. La puissance moyenne des pièces à main est de 2 à 3 W. Le temps d'exposition est modifié en changeant un réglage du laser appelé dose érythémale minimale (MED). Le laser excimer empêche la réplication des cellules épidermiques et induit une suppression localisée de la fonction immunitaire en appauvrissant les cellules T. Dans une première étude multicentrique, l'indice de surface et de gravité du psoriasis (PSAI) de 75 in a été atteint chez 72 % des sujets après

une moyenne de 6,2 traitements. Le PASI 90 a été atteint par 35 % des sujets après une moyenne de 7,5 traitements. Dans ces études, on a utilisé une plus grande fluidité, alors que les recommandent d'utiliser des doses moyennes (environ trois fois la dose maximale tolérée par l'organisme, ce qui diminue le risque d'effets secondaires potentiels). Les études utilisant cette fluence moyenne ont continué à montrer de bons résultats sur de courtes périodes. Dans une étude récente, le PASI 70 a été obtenu chez 60,2 % des sujets après une moyenne de 17 séances et une dose cumulée moyenne de 6,46 J/cm² [77].

Comme il s'agit d'une thérapie UVB ciblée, il n'est pas surprenant que les résultats cliniques soient similaires à ceux de la thérapie NB-UVB. Les effets indésirables potentiels sont la douleur, l'érythème, les cloques et la décoloration, mais pas contrairement à la thérapie NB-UVB. Cependant, étant donné que la thérapie par excimères permet un traitement ciblé sur les sites lésionnels uniquement et une réduction de l'exposition cumulative, cette modalité de traitement peut être plus sûre que la thérapie UVB classique en ce qui concerne le vieillissement de la peau et la carcinogenèse [77].

6.2.6.2 Laser à colorant pulsé

Le laser à colorant pulsé est un laser de 585 nm qui cible le système vasculaire sous-jacent des plaques psoriasiques. Le traitement par laser à colorant pulsé est basé sur l'absorption sélective de courtes impulsions de lumière de 585 nm par l'oxyhémoglobine, ce qui induit une photothermolyse du système vasculaire dermique, laissant intactes les autres structures voisines de la peau [77].

L'amélioration clinique du psoriasis après un traitement par laser à colorant pulsé s'accompagne d'une altération de certains marqueurs classiques de l'activité de la maladie, notamment l'expression des récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire 2 et 3, E-selectine et la régulation négative du TNF α et de l'IL-23, ainsi qu'une diminution du nombre de microvaisseaux papillaires dermiques et la normalisation de la vascularisation des lésions psoriasiques. Plusieurs études ont montré une disparition partielle ou complète des plaques psoriasiques, y compris les plaques récalcitrantes, par le laser à colorant pulsé. Le laser à colorant pulsé s'est également révélé efficace dans le traitement du psoriasis des ongles, en améliorant la matrice et le lit des ongles [77].

De nombreuses études ont montré qu'environ 50% des sujets répondent à la thérapie au laser à colorant pulsé, mais les facteurs pronostiques ne sont pas encore élucidés pour identifier à l'avance qui répondra. Les inconvénients du traitement du psoriasis par laser à colorant pulsé sont notamment la petite taille du spot laser, la douleur induite par le traitement, le purpura transitoire et l'hyperpigmentation. Toutefois, cette thérapie semble très sûre, car les effets secondaires à long terme du laser à colorant pulsé n'ont pas encore été signalés [77].

6.3. Traitements systémiques

6.3.1. Méthotrexate

6.3.1.1 Historique

L'agent antifolate aminoptérine a été synthétisée pour la première fois en 1947 pour traiter la leucémie infantile, mais on a rapidement constaté qu'elle était efficace dans diverses maladies non néoplasiques. En 1951, il a été démontré que l'aminoptérine améliorait les symptômes du psoriasis et de l'arthrite psoriasique. Ce premier analogue du folate a ensuite été modifié pour produire de l'améthoptérine, maintenant appelée méthotrexate (MTX), un antifolate plus sûr qui a continué à démontrer son efficacité dans l'amélioration des symptômes du psoriasis. En 1972, le MTX a été officiellement approuvé par la FDA pour une utilisation chez les patients atteints de psoriasis grave, récalcitrant et invalidant et il est resté le pilier du traitement des maladies psoriasiques au cours des 50 dernières années [78].

6.3.1.2 Mécanisme d'action

Le MTX inhibe la dihydrofolate réductase (DHFR), une enzyme qui catalyse la réduction de l'acide dihydrofolique en acide tétrahydrofolique, la forme active du folate. Sans acide tétrahydrofolique, la thymidylate synthase est incapable de méthyler le monophosphate de désoxyuridine pour produire de la thymidine, un nucléoside essentiel à la synthèse de l'ADN. Bien que le mécanisme d'action du MTX dans le psoriasis n'ait pas été entièrement élucidé, ce processus entrave la phase S du cycle cellulaire, qui inhibe l'hyperprolifération des cellules épidermiques, empêche la croissance des lymphocytes activés, déclenche l'apoptose des cellules T, et entrave la chimiotaxie des neutrophiles. Le MTX réduit également les niveaux de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine (IL)-6, l'IL-8 et l'IL-1 [78].

6.3.1.3 Pharmacocinétique

Les doses orales de MTX sont rapidement absorbées par l'intestin mais présentent une absorption incomplète très variable. La consommation de nourriture n'a pas d'influence sur l'absorption du MTX chez les adultes. Mais peut réduire la biodisponibilité du MTX chez les enfants. Une fois absorbé, la demi-vie moyenne du MTX chez l'adulte est de 5 à 8 h. Le MTX possède une protéine moyenne se liant à l'albumine sérique de 42 à 57% et il est actif lorsqu'il n'est pas lié. Ainsi, les médicaments qui diminuent la liaison du MTX aux protéines, tels que les salicylates, les sulfamides et le probénécide, peuvent augmenter le risque de toxicité de ce médicament. Le MTX est principalement excrété par la clairance rénale du médicament sous sa forme inchangée, qui est filtré à travers les glomérules et subit également une sécrétion tubulaire active [78].

6.3.1.4 Indications

Le MTX est approuvé en dermatologie pour les patients atteints de psoriasis grave, récalcitrant et invalidant qui ne répond pas de manière adéquate aux autres formes de traitement. Le MTX a également démontré son efficacité dans le traitement de diverses formes de psoriasis, y compris les sous-types en plaque, en gouttes, pustuleux et érythrodermique. Et son efficacité pour les patients souffrant d'arthrite psoriasique concomitante. [78].

6.3.1.5 Efficacité

L'utilisation du MTX pour le psoriasis est antérieure à l'exigence de la FDA concernant les essais contrôlés randomisés dans les nouvelles demandes de médicaments. Bien que le MTX soit utilisé depuis longtemps comme traitement de la maladie psoriasique, il n'existe à ce jour que quelques études cliniques pour guider l'utilisation du MTX dans le psoriasis sur la base de preuves. Le premier essai clinique contrôlé par placebo sur le MTX oral dans le psoriasis, CHAMPION, a examiné l'efficacité du MTX par rapport à l'adalimumab et au placebo. Dans cette étude, les patients atteints de psoriasis en plaques modéré à grave ont été randomisés pour recevoir une dose orale initiale de 7,5 mg de MTX qui a été augmentée à 25 mg par semaine selon les besoins (n = 110), de l'adalimumab (n = 108) ou placebo (n = 53). Après 16 semaines, 36 % des patients du groupe MTX utilisant une

dose hebdomadaire moyenne de 19 ± 5 mg ont atteint un indice de gravité de la zone de psoriasis (PASI) de 75, nettement plus que le groupe placebo (19 %) mais moins que le groupe adalimumab (79,6 %). Dans les essais comparant le MTX à la cyclosporine sans placebo, le taux de réponse PASI 75 a varié de 60 % (dose maximale de 22,5 mg/semaine de MTX) à 24 % (dose maximale de 15 mg/semaine de MTX) à 16 semaines [78].

6.3.1.6 Combinaison thérapeutique

Diverses thérapies, y compris d'autres agents oraux, la photothérapie et les produits biologiques peuvent être utilisées simultanément, en rotation ou de manière séquentielle avec le MTX. La thérapie combinée est souvent plus efficace que la monothérapie et doit être envisagée chez les patients pour lesquels le MTX seul est inefficace ou chez les patients qui souhaitent une réponse cutanée plus rapide ou une plus grande probabilité de clairance cutanée. Les effets synergiques de la combinaison du MTX avec d'autres modalités de traitement peuvent également entraîner une amélioration clinique à des doses plus faibles que celles utilisées dans la monothérapie au MTX, ce qui réduit le risque de toxicité hépatique. Plusieurs études ont montré que les effets de la photothérapie en combinaison avec le MTX sont synergiques, avec une élimination plus rapide obtenue avec des doses plus faibles de MTX et d'ultraviolets B (UVB) ou d'UVB à bande étroite (NBUVB) par rapport à la monothérapie avec l'une ou l'autre modalité seule. Le traitement combiné de psoralène plus ultraviolet A (PUVA) et MTX peut conduire à une guérison plus rapide de la peau par rapport au MTX seul avec moins de séances de PUVA par rapport à la PUVA seule ; toutefois, cet avantage doit être mis en balance avec les risques de cancérogenèse, notamment en ce qui concerne le risque accru de carcinome épidermoïde [78].

Le MTX et la cyclosporine ont été une combinaison de traitement particulièrement efficace pour l'arthrite psoriasique et le psoriasis pustuleux généralisé, ainsi que pour le psoriasis en plaques. Des études sur le MTX (7,5-15 mg/ semaine) et la cyclosporine (3 mg/kg/ jour) ont montré une meilleure clairance avec moins d'effets secondaires que l'un ou l'autre administré seul. Ces deux médicaments peuvent également être utilisés en rotation, en alternant l'utilisation de chacun pendant plusieurs mois à pleine dose avec une période d'élimination d'une semaine entre les deux, afin d'éviter la néphrotoxicité et l'hépatotoxicité [78].

Bien que l'acitrétine et l'hydroxyurée aient été utilisées en combinaison avec le MTX, cela n'est généralement pas recommandé. La principale préoccupation liée à l'utilisation conjointe de l'acitrétine et du MTX est le risque accru d'hépatotoxicité. L'hydroxyurée est généralement contre-indiquée avec le MTX en raison du risque de suppression de la moelle osseuse. Cependant, chacune d'entre elles a été utilisée avec succès en association avec le MTX sans augmentation de la toxicité hépatique ni aggravation de la numération globulaire, respectivement. Un contrôle minutieux en laboratoire est impératif si l'une de ces combinaisons est prescrite [78].

L'utilisation du MTX peut être envisagée pour les produits biologiques. La plupart des preuves concernent soit l'éтанercept, soit l'infliximab, car ces deux médicaments sont fréquemment utilisés avec le MTX dans la polyarthrite rhumatoïde. Dans une étude, les patients atteints de psoriasis qui n'avaient pas répondu à la monothérapie au MTX ont montré une amélioration significativement plus importante lorsque l'éтанercept était ajouté au MTX que lorsqu'ils passaient à la monothérapie à l'éтанercept. Le MTX est également souvent ajouté à la thérapie à l'éтанercept pour préserver l'efficacité du médicament, un effet qui s'explique au moins en partie par ses effets sur les anticorps neutralisants. Dans une petite étude, les patients atteints de psoriasis ayant subi un échec thérapeutique avec l'éтанercept en monothérapie ont connu une amélioration significative lorsqu'ils sont passés à une combinaison d'éтанercept et de MTX à faible dose [78].

6.3.1.7 Effets indésirables et surveillance

Le MTX est le plus souvent associé à des effets hépatotoxiques, allant d'une élévation des enzymes hépatiques à une stéatose hépatique, une cirrhose et une fibrose. Les patients souffrant de maladies psoriasiques ont un risque accru de développer une hépatotoxicité avec l'utilisation du MTX par rapport aux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les facteurs de risque d'hépatotoxicité comprennent une consommation excessive d'alcool passée ou présente, le diabète, l'hyperlipidémie, des tests hépatiques anormaux persistants, des antécédents personnels de maladie du foie, des antécédents familiaux de maladie du foie héréditaire et une exposition passée à des composés hépatotoxiques. L'American Academy of Dermatology (AAD) et la National Psoriasis Foundation (NPF) recommandent des stratégies

de surveillance distinctes pour les patients en fonction de la présence ou de l'absence de facteurs de risque d'hépatotoxicité. La myélosuppression est un autre effet indésirable grave potentiel du traitement par le MTX. Les facteurs de risque de toxicité hématopoïétique comprennent l'âge avancé, l'insuffisance rénale, l'hypoalbuminémie et la consommation excessive d'alcool. Un hémogramme complet doit être effectué toutes les 2 à 4 semaines pendant les premiers mois de traitement, puis tous les 1 à 3 mois par la suite. De l'acide folique ou folinique peut être ajouté en doses orales de 1 à 5 mg pour protéger contre la toxicité du MTX [78].

Les effets secondaires potentiels à court terme du MTX comprennent les nausées, l'anorexie, les maux de tête et la fatigue. D'autres effets secondaires associés au MTX comprennent des infections telles que la pneumonie à *Pneumocystis carinii*, la nocardiose, la cryptococcose et la varicelle-zona. La pneumopathie au MTX est très rare chez les patients atteints de psoriasis, mais peut être mortelle et irréversible, il est donc recommandé de procéder à des vaccinations adaptées à l'âge des patients avant de commencer le traitement. Le dépistage du VIH et de la tuberculose peut être envisagé chez les patients ayant des antécédents de facteurs de risque de ces infections [78].

Les médicaments connus pour interagir avec le MTX et éventuellement augmenter la toxicité comprennent les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antibiotiques (triméthoprim/sulfaméthoxazole, ciprofloxacine, minocycline, et pénicillines), barbituriques, colchicine, dipyridamole, sulfonyles, furosémide, phénytoïne et diurétiques thiazidiques [78].

6.3.1.8 Contre-indications

Les contre-indications absolues au MTX sont la cirrhose et les anomalies de la moelle osseuse telles que la leucopénie, l'anémie sévère ou la thrombocytopénie. Le MTX appartient à la catégorie de grossesse X. Les avantages et les risques du MTX doivent être soigneusement pesés avant d'initier le traitement chez les femmes en âge de procréer, en raison des effets tératogènes connus de ce médicament. Bien que le MTX ne soit pas considéré comme ayant des effets mutagènes, il est conseillé aux hommes d'attendre trois mois après l'arrêt du MTX avant de tenter de concevoir un enfant [78].

Les contre-indications relatives à l'utilisation du MTX comprennent l'insuffisance rénale, le dysfonctionnement hépatique, l'hépatite active ou récurrente, l'alcoolisme et l'immunosuppression. L'obésité, le diabète sucré et les infections graves actives telles que le VIH ou la tuberculose sont également des contre-indications relatives [78].

6.3.1.9 Dosage

Le MTX est généralement administré en une seule dose hebdomadaire. Mais peut être divisé en trois doses, chacune administrée à 12 heures d'intervalle, qui visent à diminuer les effets secondaires gastro-intestinaux. La dose hebdomadaire varie généralement de 7,5 à 25 mg par semaine et ne doit pas dépasser 30 mg. L'AAD recommande une dose d'essai initiale de 2,5 à 5 mg avant le dosage thérapeutique pour évaluer la myélosuppression chez les patients sensibles. Une amélioration est généralement constatée après 16 à 24 semaines. Un minimum de 4 à 8 semaines est recommandé avant de modifier la dose ou d'arrêter le traitement. Une fois les résultats thérapeutiques obtenus, le MTX peut être progressivement ajusté à la dose minimale nécessaire pour obtenir un contrôle optimal des symptômes. Le MTX peut être utilisé indéfiniment à la dose efficace la plus faible du médicament comme traitement d'entretien à long terme. Les patients souffrant d'insuffisance rénale, d'ascite ou d'épanchement pleural nécessitent une réduction de la dose en raison de la diminution de l'élimination du MTX. Le MTX peut également être utilisé chez les enfants atteints de psoriasis sévère récalcitrant pendant une période allant jusqu'à 6 mois à raison de 0,2-0,7 mg/kg par semaine [78].

6.3.2. Acitrétine

6.3.2.1 Historique

L'acitrétine, le métabolite actif de l'etretinate, est le rétinoïde systémique le plus utilisé dans le traitement du psoriasis. L'étrétinate était auparavant utilisé pour le psoriasis depuis les années 1970, mais il a été retiré du marché en 1997 en raison de sa tératogénicité et de sa capacité à être détecté pendant des années après l'arrêt du médicament. L'acitrétine est 50 fois moins lipophile, ce qui se traduit par une demi-vie beaucoup plus courte. Ainsi, l'acitrétine a remplacé l'étrétinate pour le traitement du psoriasis en raison d'un profil pharmacocinétique plus favorable [78].

6.3.2.2 Mécanisme d'action

L'acitrétine est unique par rapport aux autres traitements du psoriasis car elle ne supprime pas directement les voies du système immunitaire. Les rétinoïdes activent des récepteurs dans le noyau qui interviennent dans la transcription des gènes, ce qui entraîne un large éventail d'effets en aval. Il a été démontré que l'acitrétine diminue la quantité de cellules Th1 et Th17, ce qui entraîne une réduction de l'expression des cytokines pro-inflammatoires impliquées dans la pathogenèse du psoriasis, comme l'IFN- γ et l'IL-17. En outre, les rétinoïdes jouent un rôle essentiel dans la promotion de la différenciation et de la maturation des kératinocytes, ce qui entraîne finalement une diminution du renouvellement des cellules de la peau et une réduction de l'hyperplasie épidermique. [78].

6.3.2.3 Pharmacocinétique

En raison de la nature lipophile des rétinoïdes, la biodisponibilité de l'acitrétine est renforcée par l'alimentation, en particulier les repas gras. L'acitrétine est considérablement moins lipophile que l'etrétinate, avec une demi-vie d'environ 50-60 h et il est indétectable dans le sérum 1 mois après l'arrêt du médicament. Les rétinoïdes sont métabolisés dans le foie par l'oxydation et le raccourcissement de la chaîne, processus qui sont induits par l'acide rétinoïque et peut-être par des inducteurs de cytochrome P450 3A4. Les métabolites résultants sont ensuite principalement excrétés dans l'urine et les excréments. Notamment, la transestérification de l'acitrétine en étrétinate peut se produire avec l'ingestion simultanée d'éthanol. En raison de la lipophilie de l'étrétinate, il peut rester dans l'organisme jusqu'à 3 ans et contribuer à un risque accru de toxicité et de tératogénicité. Il est donc conseillé aux patients de s'abstenir de consommer de l'alcool pendant le traitement [78].

6.3.2.4 Indications

L'acitrétine est utilisée pour le psoriasis modéré à sévère, avec une efficacité notable dans les sous-types pustulaires et érythrodermiques. Étant donné que le mécanisme d'action de l'acitrétine n'implique pas directement les voies immunologiques, l'acitrétine est un choix particulièrement judicieux chez les personnes immunodéprimées et celles qui ont des une influence chronique, telles que l'hépatite virale ou le VIH. Et celles atteintes d'infections chroniques, telles que l'hépatite virale ou le VIH [78].

6.3.2.5 Efficacité

L'acitrétine en monothérapie est particulièrement efficace dans le psoriasis pustuleux et érythrodermique. Une revue systématique de 12 essais cliniques a montré que parmi les patients recevant de l'acitrétine, il y avait une amélioration marquée chez 100% des patients atteints de psoriasis pustulaire, 83% de psoriasis érythrodermique et 77% d'autres formes de psoriasis [78].

Plusieurs études font état d'une amélioration suite à l'utilisation de rétinoïdes pour le psoriasis pustuleux. L'acitrétine dans le psoriasis associé au VIH a également donné d'excellents résultats. En comparaison, les études sur l'acitrétine dans le psoriasis en plaques chronique montrent des résultats relativement modestes. Une étude portant sur 28 patients a montré que des doses élevées d'acitrétine (50 et 75 mg) pendant 8 semaines réduisaient significativement le score PASI par rapport au placebo, alors que de faibles doses (10 et 25 mg) ne le faisaient pas ; Cependant, les doses élevées ont été accompagnées d'une augmentation des événements indésirables. Cependant, d'autres études ont rapporté une amélioration à des doses plus faibles. Dans un essai en double aveugle portant sur 175 patients recevant 10, 25 ou 50 mg/jour d'acitrétine ou 50 mg d'érétinate pendant 8 semaines, le PASI 50 a été obtenu chez 50 %, 41 %, 54 % et 61% des patients, respectivement. Une étude portant sur différents schémas posologiques chez des patients atteints de psoriasis en plaques chronique a révélé une efficacité comparative entre les patients traités pendant 6 semaines par l'acitrétine, soit par augmentation de la dose (en commençant par 10 mg, puis en passant à 50 mg), soit par dosage constant à 30 mg, soit par diminution de la dose (en commençant par 50 mg), qui se réduit à 10 mg). Les trois groupes ont démontré une amélioration clinique de plus

de 80%, tandis que le groupe 1 a connu le taux de toxicité médicamenteuse le plus bas. Une autre étude a également démontré un profil d'innocuité plus élevé avec une dose également faible malgré une excellente efficacité [78].

6.3.2.6 Combinaisons thérapeutiques

L'acitrétine est un complément utile aux autres agents oraux, à la photothérapie et aux produits biologiques, en raison de son mécanisme d'action non immunomodulateur et de ses qualités anticancérigènes. L'acitrétine est en synergie avec la photothérapie, permettant des doses plus faibles des deux pour obtenir un effet thérapeutique. Re-PUVA désigne l'utilisation de l'acitrétine (généralement 10-25 mg) en combinaison avec la PUVA, tandis que Re-UVB désigne l'utilisation avec les UVB. L'acitrétine est photosensibilisante et entraîne une réponse clinique à des niveaux plus faibles d'UVA et d'UVB. L'acitrétine est notamment le seul agent utilisé pour le psoriasis en association avec la photothérapie qui est considéré comme préventif contre le cancer de la peau, en raison de ses propriétés de suppression des tumeurs. L'utilisation de l'acitrétine en combinaison avec le MTX a été discutée précédemment dans ce chapitre. Traitement séquentiel de l'acitrétine avec la cyclosporine a également été décrit [78].

6.3.2.7 Effets indésirables

L'utilisation systémique de rétinoïdes est associée à une variété d'effets indésirables qui sont principalement liés à l'hypervitaminose A. Le risque est proportionnel à la dose, en particulier avec des doses supérieures à 25 mg. En dehors des effets musculo-squelettiques possibles, la plupart de ces effets indésirables disparaissent ou s'atténuent en fonction de la tolérance au médicament, d'un schéma posologique réduit ou de l'arrêt du traitement. [78].

On s'attend à ce que des effets indésirables mucocutanés se produisent chez presque tous les patients. La chéilite survient chez environ 70 à 75 % des patients, même à faible dose. Cependant, l'incidence de la xérose et de la desquamation de la peau augmente considérablement à des doses plus élevées (à forte dose, 50% et 50-75% ; à faible dose, 4% et 30%, respectivement). Les autres effets secondaires muco-cutanés comprennent la rhinite, la sécheresse buccale, le prurit, la photosensibilité, la peau collante, la dermatite, l'alopecie, la paronychie et les déformations des ongles. La plupart d'entre eux sont généralement légers et

réversibles et peuvent être traités avec des émollients fades ou des stéroïdes topiques légers. Une réduction de la dose de rétinoïdes peut également être envisagée si ces effets s'avèrent intolérables. L'acitrétine est potentiellement hépatotoxique. Environ 15% des patients développent des enzymes hépatiques sériques élevées, généralement 2 à 8 semaines après le début du traitement. Le risque augmente avec des doses plus élevées. Cette augmentation des enzymes hépatiques sériques est généralement transitoire et s'atténue avec la réduction de la dose ; les cas graves ou persistants sont rares, bien que les alcooliques, les diabétiques et les obèses soient plus exposés. Il est conseillé aux patients de s'abstenir de consommer de l'alcool lorsqu'ils sont sous acitrétine [78].

L'hyperlipidémie est observée chez 25-40% des patients prenant des rétinoïdes systémiques, l'hypertriglycémie étant plus fréquente que l'hypercholestérolémie. Les patients obèses, les alcooliques, les fumeurs et les diabétiques sont particulièrement exposés. Les patients souffrant d'hyperlipidémie familiale ou ceux qui prennent des médicaments tels que les bêta-bloquants, les contraceptifs et les thiazidiques sont également plus exposés. Les élévations peuvent être gérées par un premier essai de modification du mode de vie, mais si cela s'avère insuffisant, l'utilisation de médicaments antilipidémiques peut être indiquée [78].

Les effets secondaires musculo-squelettiques sont moins fréquents, associés à une thérapie cumulative à long terme, et généralement irréversibles. Les effets musculo-squelettiques associés spécifiques comprennent la fusion prématurée d'épiphyse, le syndrome d'hyperostose squelettique idiopathique diffuse, la calcification des ligaments, l'ostéoporose, ainsi que les anomalies de modélisation des os longs. Globalement, des rapports contradictoires au sein de la littérature ont rendu difficile l'élucidation du risque réel de toxicité squelettique avec l'utilisation de rétinoïdes systémiques. Des anomalies majeures du fœtus humain sont associées à l'utilisation de rétinoïdes pendant la grossesse. Parmi les autres effets secondaires, on peut citer la xérophtalmie, la cécité, les nausées et les douleurs abdominales. Bien que l'acitrétine est impliquée dans le développement de pseudo-tumeur cérébrale, cependant, aucune preuve existe démontrant un rôle causal. Le traitement concomitant avec les tétracyclines augmente le risque et doit être évité. Patients doivent être conseillés sur les signes et les symptômes et la nécessité d'une évaluation ophtalmique rapide si nécessaire [78].

6.3.2.8 Contre-indications et surveillance

Il y a très peu de contre-indications absolues à l'utilisation de l'acitrétine en dehors des réactions d'hypersensibilité. Les contre-indications relatives à l'utilisation de la thérapie par rétinoïdes concernent les femmes en âge de procréer, les dysfonctionnements hépatiques et/ou rénaux et les hyperlipidémies graves. La thérapie rétinoïde doit être utilisée avec prudence chez les patients qui prennent des médicaments présentant un potentiel d'interactions médicamenteuses et/ou de toxicité hépatique ainsi que chez les patients ayant des antécédents d'abus d'alcool. L'acitrétine est considérée comme un médicament de catégorie X pour la grossesse et comme hautement tératogène. Les femmes en âge de procréer ne doivent pas prendre d'acitrétine à moins d'être suivies par des tests de grossesse mensuels. Les femmes en âge de procréer doivent être conseillées sur la contraception pendant et après l'utilisation de l'acitrétine pendant au moins 3 ans après la prise du médicament. [78].

Les évaluations en laboratoire doivent comprendre un comptage complet des cellules sanguines, des tests de la fonction hépatique, un bilan métabolique de base et un bilan lipidique avant le début du traitement et avec des réévaluations périodiques au moins tous les trois mois pendant le traitement [78].

6.3.2.9 Dosage

La dose habituelle d'acitrétine varie entre 25 et 50 mg, tous les jours ou tous les deux jours. Généralement l'initiation commence avec une faible dose (10-25 mg ou moins) et est augmenté, avec des ajustements de dose non plus tôt que toutes les 2 à 4 semaines, jusqu'à l'amélioration du psoriasis ou jusqu'au maximum des effets secondaires tolérés. Le bénéfice thérapeutique est généralement observé après 3 à 6 mois, après quoi la dose peut être réduite à une dose d'entretien plus faible. Des doses initiales élevées peuvent être nécessaires pour les poussées aiguës de psoriasis pustuleux généralisé ou de psoriasis érythrodermique [78].

6.3.3. Cyclosporine

6.3.3.1 Historique

Le rôle immunomodulateur de la cyclosporine a été démontré à l'origine par sa capacité à prévenir le rejet des greffes rénales en 1978. L'année suivante, il a été

accidentellement observé que les patients ayant subi une transplantation d'organe et recevant le médicament ont vu leur psoriasis s'améliorer. Cela a entraîné un changement de paradigme concernant la pathogénèse du psoriasis. Auparavant considéré comme une maladie d'hyperprolifération des kératinocytes, le psoriasis a été reconnu pour la première fois comme une maladie à médiation immunitaire. Dix-huit ans plus tard, la FDA a approuvé la cyclosporine pour le traitement du psoriasis. Depuis ce temps-là, la cyclosporine s'est révélée être une excellente option thérapeutique pour le psoriasis, en particulier dans les cas graves et les poussées nécessitant un contrôle immédiat. [78].

6.3.3.2 Mécanisme d'action

Les différents effets de la cyclosporine sur la fonction immunitaire sont bien caractérisés. La cyclosporine inhibe la calcineurine, une enzyme importante dans la médiation de l'expression des gènes des cytokines, principalement dans les cellules T. L'activation du récepteur des cellules T entraîne l'activation de la calcineurine, qui active ensuite le facteur nucléaire des cellules T activées (NFAT), un facteur de transcription clé pour l'expression de nombreuses cytokines impliquées dans la pathogénie du psoriasis, telles que l'interleukine-2 (IL-2), l'interféron gamma (IFN- γ) et le facteur de nécrose tumorale (TNF α). Ainsi, l'inhibition de la calcineurine par la cyclosporine empêche l'activation du facteur nucléaire des lymphocytes T activés (NFAT) et donc l'expression des cytokines dépendantes du NFAT. L'inhibition de la production d'IL-2 par la cyclosporine entraîne une réduction substantielle des cellules T CD4 et CD8 dans l'épiderme. Diminution de l'expression des gènes dans les voies Th1 et Th17 dans la peau psoriasique avec l'utilisation de la cyclosporine contribuent probablement aussi à son efficacité dans le psoriasis. La cyclosporine régule également l'expression de la molécule d'adhésion intercellulaire 1 (ICAM-1) sur les kératinocytes et les cellules endothéliales, entravant ainsi l'extravasation des leucocytes et la signalisation inflammatoire [78].

6.3.3.3 Pharmacocinétique

En raison de la lipophilie élevée de la cyclosporine, sa biodisponibilité est renforcée par l'alimentation. Les patients doivent donc prendre la cyclosporine à des heures régulières chaque jour pour garantir des niveaux constants. La cyclosporine est métabolisée dans le foie

par l'enzyme CYP3A4. Les patients atteints de maladies hépatiques graves auront une dégradation de la cyclosporine altérée, ce qui nécessite une surveillance attentive et un éventuel ajustement du dosage. Ce médicament a une demi-vie d'environ 20 heures. Les métabolites de la cyclosporine sont principalement éliminés par excrétion biliaire, seuls 6 % du médicament étant excrétés dans l'urine [78].

6.3.3.4 Indications

La cyclosporine est utilisée pour le psoriasis sévère. Elle est recommandée comme traitement de première ligne par la NPF et l'AAD pour les poussées sévères de psoriasis érythrodermique et pustuleux. La cyclosporine est également particulièrement utile lorsqu'un patient demande une élimination temporaire mais rapide et complète de son psoriasis, souvent dans le cadre d'événements majeurs de la vie, tels que les mariages. Bien que la cyclosporine soit d'action rapide et très efficace, son utilisation est limitée par son profil de toxicité élevé. Il est important de conseiller aux patients de ne s'attendre qu'à une utilisation temporaire de la cyclosporine car, malgré son efficacité, son utilisation à long terme comporte un risque sérieux d'effets indésirables irréversibles [78].

6.3.3.5 Efficacité

La capacité de la cyclosporine à entraîner une disparition rapide du psoriasis grave est bien documentée. Une étude portant sur des patients atteints de psoriasis érythrodermique réfractaire traités à la cyclosporine à raison de 3 à 5 mg/kg/jour a conduit à une rémission complète chez 67 % des patients et à une amélioration marquée chez 27 % d'entre eux. Plusieurs études sur la cyclosporine (2,5-5 mg/kg/jour pendant 12-16 semaines) pour le psoriasis en plaques grave et récalcitrant ont montré une amélioration rapide chez 80-90% des patients [78].

Des études ultérieures ont été réalisées pour tester la dose optimale de cyclosporine afin d'obtenir une efficacité comparable tout en réduisant le profil de toxicité. Un essai de 16 semaines en double aveugle contre placebo a comparé des doses de cyclosporine de 3, 5 ou 7,5 mg/kg/jour et a constaté qu'après 8 semaines de traitement à dose fixe, 35 %, 65 % et 80 % des patients ont vu leur psoriasis disparaître ou presque disparaître, respectivement, et que

le groupe recevant 5 mg/kg/jour nécessitait le moins de modifications de la dose. Dans une étude sur la "thérapie par paliers" (2,5 mg/kg/jour avec une augmentation standard de la dose) par rapport à la "thérapie par paliers" (5 mg/kg/jour avec une diminution progressive), un plus grand nombre de patients du groupe de thérapie par paliers ont atteint le PASI 75 dans un délai moyen plus court, plus rapidement [78].

6.3.3.6 Effets indésirables et surveillance

Les effets néfastes de la cyclosporine sont dose-dépendants et cumulatifs. Les deux effets secondaires les plus importants sur le plan clinique sont l'hypertension et la néphrotoxicité. Bien que le mécanisme exact de l'apparition de l'hypertension induite par la cyclosporine ne soit pas clairement compris, une augmentation de 5 mmHg de la pression artérielle moyenne a été observée lorsque 3 à 5 mg/kg/jour de cyclosporine sont utilisés. Les options de gestion de l'hypertension d'apparition récente comprennent la réduction de la dose de cyclosporine ou la mise en place d'un traitement antihypertenseur. La néphrotoxicité est une autre préoccupation sérieuse chez les patients qui prennent de la cyclosporine. Les schémas à faible dose peuvent minimiser le risque de néphrotoxicité et doivent être utilisés chaque fois que possible. Des modifications de la créatinine sérique peuvent être observées dès quelques semaines après le début du traitement et sont généralement réversibles une fois le médicament arrêté. Une hypomagnésémie peut également survenir, nécessitant un traitement de substitution. Cependant, un dysfonctionnement rénal permanent peut se développer après un traitement prolongé à fortes doses (supérieures ou égales à 5 mg/kg/jour). Une augmentation de la créatinine à 25-30% par rapport au niveau de base justifie une réduction de la dose de cyclosporine. La cyclosporine est également associée à un risque accru de certains cancers et infections. Il pourrait y avoir une légère augmentation des cancers de la peau autres que le mélanome chez les patients traités à la cyclosporine pour psoriasis et augmentation des cas de carcinome épidermoïde, en particulier chez les patients qui ont reçu plus de 200 traitements à la PUVA avant la cyclosporine. Autres effets secondaires signalés les effets de la cyclosporine comprennent la dyslipidémie, les maux de tête, les tremblements, les crises d'épilepsie, les pseudo-tumeurs cérébrales, l'hyperplasie gingivale et l'hypertrichose [78].

L'AAD recommande les études suivantes avant l'initiation de la cyclosporine : pression artérielle, créatinine (obtenir au moins deux mesures), panel métabolique de base (incluant l'azote uréique sanguin et les électrolytes), numération globulaire complète, magnésium, analyse d'urine, sédiment urinaire, acide urique, panel lipidique (incluant le cholestérol et les triglycérides), fonction hépatique (incluant les enzymes et la bilirubine), et un test de grossesse urinaire. Un test de dépistage de la tuberculose doit également être effectué et toutes les vaccinations doivent être à jour. Le dépistage du VIH et des hépatites B et C peut être effectué chez les patients à haut risque. Il convient de procéder à un examen approfondi des médicaments actuels afin d'évaluer en particulier l'utilisation d'agents immunosuppresseurs, d'agents néphrotoxiques ou d'autres agents susceptibles d'interférer avec l'utilisation de la cyclosporine. Un examen des médicaments ou des régimes alimentaires concurrents qui inhibent ou induisent l'activité hépatique du CYP3A4 est également nécessaire. La contraception doit être encouragée pour les femmes en âge de procréer [78].

6.3.3.7 Contre-indications

Les contre-indications absolues comprennent les réactions d'hypersensibilité à la cyclosporine, une fonction rénale anormale, une hypertension non contrôlée, une malignité actuelle, la grossesse, l'allaitement, des antécédents de plus de 200 traitements à la PUVA ou l'utilisation concomitante de l'un des traitements suivants : photothérapie, immunosuppression, thérapie au goudron de houille ou radiothérapie. Les contre-indications relatives comprennent l'infection active, la dyslipidémie, le diabète mal contrôlé, les personnes âgées, l'obésité morbide, des antécédents de moins de 200 traitements cumulés à la PUVA et l'immunosuppression. L'utilisation de la cyclosporine dans l'une de ces populations spéciales nécessite une surveillance étroite si elle est initiée. La cyclosporine est considérée comme la catégorie de grossesse C. L'AAD n'a pas fourni de directives spécifiques pour l'utilisation de la cyclosporine pendant la grossesse mais recommande aux mères qui allaitent d'éviter la cyclosporine. Les capsules de cyclosporine contiennent 12,7 % d'alcool, et la cyclosporine et l'alcool pénètrent tous deux dans le lait maternel. La cyclosporine a été utilisée chez les enfants et les nourrissons pour plusieurs indications, dont le psoriasis, sans aucun effet secondaire inattendu [78].

6.3.3.8 Dosage

La dose habituelle de cyclosporine pour le psoriasis est de 3-5 mg/kg par jour, divisée en deux doses quotidiennes. Le bénéfice thérapeutique des doses supérieures à 5 mg/kg/jour est compensé par une augmentation de la toxicité. La plupart des patients peuvent être maintenus efficacement à une dose de 2,5-3,0 mg/kg/jour. Les directives de l'AAD recommandent des doses initiales de 2,5 à 3 mg/kg/jour pendant 4 à 6 mois, suivies d'augmentations progressives si nécessaire. Une fois que la quasi-compensation est atteinte, les doses peuvent être diminuées de 0,5 à 1,0 mg/kg/jour à intervalles de 2 semaines ou de 1 mg/kg/jour chaque semaine pendant 4 semaines pour minimiser les risques de rechute. De fortes doses d'initiation peuvent être utilisées pour les poussées sévères de psoriasis érythrodermique ou de psoriasis pustuleux généralisé. Si une amélioration rapide est nécessaire, alors généralement, la dose maximale (5 mg/kg/jour) est initiée, suivie de diminutions progressives (0,5-1,0 mg/kg par semaine) après une réponse adéquate. Bien que la notice d'emballage de la cyclosporine recommande un dosage basé sur le poids corporel idéal, l'AAD recommande de doser les patients obèses à leur poids corporel réel. Le retrait de la cyclosporine pour cause d'inefficacité est recommandé après une période d'essai de 3 mois à la dose maximale de 5mg/kg/jour. Pour les effets secondaires intolérables, la dose peut être réduite de 1mg/kg/jour et si les effets secondaires persistent, d'autres réductions peuvent être utilisées. Des doses très faibles (1,5 mg/kg/jour) peuvent être administrées aux patients qui ne peuvent pas tolérer des doses plus élevées [78].

6.3.3.9 Durée d'utilisation

En général, la cyclosporine est utilisée comme thérapie intermittente à court terme, et non comme thérapie d'entretien à long terme. Une fois qu'une réponse adéquate est obtenue, la cyclosporine peut être réduite pour prévenir les rechutes. Après une brève période de repos, le traitement peut être repris et suivi d'intervalles ultérieurs si cela est cliniquement indiqué. Les lignes directrices de l'AAD limitent la dose maximale continue de 5 mg/kg/jour de cyclosporine à 1 an [78].

Les lignes directrices européennes prévoient une durée maximale de deux ans. La cyclosporine convient également comme thérapie de transition ou séquentielle. La thérapie

séquentielle de l'acitrétine avec la cyclosporine est un exemple de cela; par exemple, Les patients commencent généralement par un mois de cyclosporine à raison de 5 mg/kg/jour, puis ajouter 25 mg d'acitrétine et augmenter selon la tolérance au cours des mois suivants, puis diminuer lentement la cyclosporine et continuer à maintenir l'acitrétine. Cependant, dans les cas où la cyclosporine est la seule option efficace disponible pour une maladie grave et récalcitrante, une thérapie continue à long terme peut être utilisée avec une surveillance vigoureuse. Dans ces cas, l'objectif n'est pas la rémission, mais plutôt une amélioration acceptable avec la dose la plus minime [78].

6.4. Traitement Biologiques

L'implication d'un phénomène immunologique dans la pathogenèse du psoriasis a conduit à la recherche de nouvelles options de traitement au cours des dernières années. Le résultat a été la naissance de thérapies biologiques, ces médicaments qui ciblent l'activité des lymphocytes T et des cytokines responsables de la nature inflammatoire de cette maladie. Singri et ses collaborateurs ont défini quatre stratégies qui clarifient le mécanisme d'action des différents agents biologiques : (1) réduction des lymphocytes T pathogènes, (2) inhibition de l'activation des lymphocytes T, (3) déviation immunitaire ("déviation" d'une réponse immunitaire TH1 vers une réponse de type TH2 plus importante par l'implication de ces cytokines de type TH2), et (4) blocage de l'activité des cytokines inflammatoires [79].

6.4.1. Classes

6.4.1.1 TNF- α

Les produits biologiques qui ont une influence sur la signalisation du TNF-alpha comprennent l'adalimumab, l'éta nercept et l'infliximab. Ces produits agissent en se liant au TNF-alpha, ce qui entraîne une atténuation des effets en aval de la cytokine [80].

6.4.1.1.1 Éta nercept

L'éta nercept a été approuvé pour le traitement de l'arthrite psoriasique en 2002 après avoir été initialement approuvé pour l'utilisation dans la polyarthrite rhumatoïde en 1998. Puis, en 2004, il a été approuvé pour le psoriasis en plaques modéré à grave. Il s'agit du premier produit biologique approuvé pour le traitement du psoriasis vulgaire modéré à grave [80].

❖ Mécanisme d'action

L'étanercept est une molécule recombinante du récepteur TNF-alpha p75 fusionnée à la portion Fc de l'IgG1 humaine. Il se lie au TNF- α et empêche son interaction avec les récepteurs TNF-alpha in vivo, empêchant ainsi sa signalisation cellulaire en aval [80].

❖ Dosage

Chez les adultes atteints de psoriasis, l'étanercept est administré à raison de 50 mg deux fois par semaine pendant les 3 premiers mois, suivi de 50 mg par semaine pour l'entretien. Chez les enfants (âgés de 4 à 18 ans), l'étanercept est dosé en fonction du poids, les enfants pesant 63 kg ou plus recevant une dose de 50 mg par semaine, tandis que les patients pesant moins de 63 kg reçoivent 0,8 mg/kg par semaine [80].

❖ Efficacité

L'essai initial de phase II sur l'étanercept a montré une amélioration significative de la gravité du psoriasis chez les patients traités avec seulement 25 mg d'étanercept administrés deux fois par semaine ; 30% et 56% des patients du groupe de traitement ont obtenu une réponse PASI-75, une réduction de l'indice de gravité de la surface du psoriasis (PASI) de 75 % ou plus par rapport à la valeur de référence, aux semaines 12 et 24, respectivement [81]. Un essai de phase III a montré que 50 mg d'étanercept administrés deux fois par semaine ont entraîné un taux de réponse PASI-75 de 49% à la semaine 12 et de 59% à la semaine 24, 25 mg administrés deux fois par semaine ont conduit à des taux de réponse PASI-75 de 34% à la semaine 12 et de 44% à la semaine 24, tandis que 25 mg administrés chaque semaine ont conduit à des taux de réponse PASI-75 de 14% à la semaine 12 et de 25% à la semaine 24 [82].

Un autre essai de phase III a évalué le maintien de l'effet du traitement après réduction de la dose d'étanercept [83]. Le patient a reçu 50 mg ou 25 mg d'étanercept ou un placebo deux fois par semaine pendant 12 semaines, puis a reçu de l'étanercept à une dose de 25 mg deux fois par semaine. À la semaine 12, le taux de réponse PASI75 était de 49 % pour les patients recevant 50 mg deux fois par semaine et de 34 % pour les patients recevant 25 mg deux fois par semaine. À la semaine 24, le taux de réponse PASI-75 était de 54% chez les patients dont la dose avait été réduite de 50 mg deux fois par semaine à 25 mg deux fois par

semaine, tandis que le groupe maintenu sous 25 mg deux fois par semaine avait un taux de réponse PASI-75 de 45%. Il n'y a pas eu de diminution apparente de l'efficacité après réduction de la dose. Un autre essai a évalué le temps de rechute après l'arrêt de l'éтанерcept ainsi que l'efficacité du retraitement. Les patients qui ont obtenu au moins une réponse PASI-50 à la semaine 24 ont cessé de recevoir de l'éтанерcept et ont fait l'objet d'un suivi de la rechute de la maladie, définie comme la perte de plus de 50% de l'amélioration du PASI à la semaine 24. En moyenne, les patients ont connu une rechute après 3 mois, avec retraitement de ces patients ce qui a entraîné des améliorations similaires du PASI à 12 semaines, comme ce fut le cas pour la première 12 semaines de traitement [84].

Une étude de phase IV portant sur des patients traités à l'éтанерcept qui avaient perdu la réponse au traitement à l'adalimumab a montré que ces patients avaient obtenu une réponse satisfaisante au traitement à l'éтанерcept. Ces résultats sont restés valables quel que soit le statut des patients en matière d'anticorps antiadalimumab [85].

❖ Sécurité

Étant donné que l'éтанерcept est approuvé depuis près de 15 ans dans le psoriasis, et depuis plus longtemps dans le traitement d'autres maladies, il a un profil de sécurité bien connu. Les bloqueurs du TNF-alpha sont associés à un risque accru d'infection, comme les infections des voies respiratoires supérieures, la plupart des infections étant d'une gravité légère. Un effet secondaire rare mais grave qui a été observé chez les patients utilisant l'éтанерcept est la maladie démyélinisante (cela a été observé pour la première fois chez des patients prenant de l'éтанерcept pour diverses arthrites inflammatoires). Les événements indésirables les plus fréquents chez les patients pédiatriques lors des essais cliniques étaient les infections des voies respiratoires supérieures, les céphalées et la rhinopharyngite, quatre événements indésirables graves ayant été observés dans la partie ouverte de l'essai clinique initial de phase III. Trois de ces effets indésirables graves étaient des infections et tous les effets indésirables se sont résolus avec un traitement sans séquelles. Dans l'étude ouverte à long terme, 8 événements indésirables graves ont été signalés, dont 4 avant la semaine 96 et 4 après la semaine 96. Parmi les événements indésirables graves, un seul, un cas de cellulite, a été considéré comme lié à l'éтанерcept par l'investigateur. [80].

Sur huit essais randomisés contrôlés par placebo, une étude de prolongation ouverte, et deux méta-analyses d'essais randomisés contrôlés et d'études de prolongation à long terme utilisant l'éтанercept, seules les réactions au point d'injection ont été significativement augmentées de façon constante. L'incidence du carcinome épidermoïde cutané chez les patients traités à l'éтанercept n'est pas claire, car l'incidence est considérablement accrue dans une méta-analyse et non dans une autre, par rapport aux registres de cancer de la peau basés sur la population en Arizona et au Minnesota [80].

Le registre OBSERVE-5 (Registre de surveillance de la sécurité post-commercialisation de l'éтанercept pour le traitement du psoriasis), qui comprenait 2 510 patients atteints de psoriasis traités à l'éтанercept, a révélé que l'incidence cumulée des événements indésirables graves sur les cinq années de collecte des données du registre était de 22,2 %, avec une diminution de l'incidence annuelle progressive (ce qui signifie que moins d'événements indésirables graves ont été signalés au cours de chaque année suivante du registre, ce qui est cohérent avec la sécurité à long terme du médicament). Les effets indésirables graves les plus fréquemment signalés sont les infections (1,2 % des patients ont déclaré une pneumonie et 0,9 % des patients ont déclaré une cellulite), suivies par l'infarctus du myocarde et la coronaropathie (0,7 % et 0,6 % des patients, respectivement) [80].

Une attention particulière doit être accordée aux populations de patients ayant des antécédents de tuberculose, de malignité, de troubles démyélinisants et d'insuffisance cardiaque congestive, étant donné le rôle du TNF dans la pathogenèse de ces maladies. L'éтанercept est contre-indiqué chez les patients atteints de septicémie [86].

6.4.1.1.2 Adalimumab

❖ Introduction

L'adalimumab a été approuvé pour la première fois pour le traitement du psoriasis vulgaire en 2008, après avoir été autorisé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde en 2002, puis de l'arthrite psoriasique en 2005. De tous les médicaments biologiques pour le psoriasis, c'est celui qui a reçu le plus d'indications approuvées par la FDA [80].

❖ Mécanisme d'action

L'adalimumab est le premier anticorps monoclonal recombinant d'immunoglobuline G1 entièrement humain qui se lie au facteur de nécrose tumorale (TNF) soluble et lié à la membrane et le neutralise, de sorte qu'il ne peut pas interagir avec les récepteurs TNF de surface cellulaire p55 et p75. Il induit également l'apoptose dans les cellules mononucléaires dotées de récepteurs TNF. En ce qui concerne la pathogénèse du psoriasis et du PsA, l'adalimumab inhibe des événements spécifiques tels que la libération de cytokines sériques (interleukine-6), réactifs de phase aiguë de l'inflammation, les métalloprotéases matricielles, autres marqueurs du renouvellement du cartilage et de la synovie, et l'expression des molécules d'adhésion responsables de la migration des leucocytes [87].

❖ Dosage

Les doses sont administrées par voie sous-cutanée avec une dose initiale de 80 mg suivie de 40 mg toutes les deux semaines à partir d'une semaine après la dose initiale. Il est disponible pour les patients sous forme de seringue et de stylo préremplis. [80].

❖ Efficacité

Efficacité les principaux essais cliniques sur l'adalimumab comprennent REVEAL et CHAMPION. L'essai REVEAL comprenait trois phases de traitement sur 52 semaines. Au départ, les patients ont été randomisés dans un rapport de 2:1 pour recevoir soit 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines, soit un placebo toutes les deux semaines pendant 16 semaines, suivie d'une phase de 17 semaines où les patients ayant obtenu une réponse PASI-75 au moins dans le groupe placebo ou le groupe de traitement ont commencé ou continué à prendre de l'adalimumab (s'ils étaient initialement dans le groupe placebo ou le groupe de traitement, respectivement). Les patients qui n'ont pas obtenu de réponse PASI-75 ont été recrutés dans une étude de prolongation ouverte séparée sur l'adalimumab. Les patients qui étaient initialement dans le groupe de traitement dans la première phase de l'étude et qui ont également maintenu une réponse PASI-75 au moins à la semaine 33 ont ensuite été ré-randomisés dans un rapport 1:1 pour continuer le traitement avec l'adalimumab ou recevoir un placebo. Les patients qui étaient initialement dans le groupe placebo lors de la première phase de l'étude et qui ont obtenu une réponse PASI-75 au minimum ont été poursuivis sous

traitement adalimumab. Les patients à la semaine 33 qui ont obtenu une réponse entre PASI-50 et PASI-75 ont été poursuivis dans l'étude de prolongation ouverte, tandis que les patients qui n'ont pas obtenu de réponse PASI-50 ont été interrompus dans l'essai [80].

À la semaine 16, 71 % des patients traités par l'adalimumab ont obtenu une réponse PASI-75. La troisième phase de l'étude a été réalisée pour évaluer le pourcentage de patients perdant une réponse adéquate, définie comme une réponse inférieure au PASI-50 à partir du score PASI de base à la semaine 0 et une augmentation d'au moins 6 points du score PASI par rapport au score PASI à la semaine 33. Les patients randomisés pour le placebo ont eu un taux de perte de réponse adéquate significativement plus élevé, 28% contre 5% dans le groupe de traitement [80].

Dans l'étude ouverte de 3 ans de l'étude REVEAL, les patients qui étaient sous adalimumab dès le début de l'étude initiale a montré un bon maintien des taux de réponse PASI-75, avec 83% de réponses PASI-75 à la semaine 100 et 76% de réponses PASI-75 à la semaine 160. L'essai CHAMPION a comparé l'efficacité de l'adalimumab à celle du méthotrexate. À la semaine 16, 79,6 % des patients du groupe traité par l'adalimumab ont obtenu une réponse PASI-75, ce qui est nettement plus élevé que les 35,5 % de patients traités par le méthotrexate. Une analyse de sous-groupe de patients stratifiés par l'Indice de masse corporelle a montré que l'adalimumab a amélioré de manière significative les scores PASI des patients dans les sous-groupes de poids normal, de surpoids et d'obésité [80].

Dans une analyse post hoc regroupant les données sur la réponse PASI issues des essais cliniques REVEAL, CHAMPION et M02-528 (un essai de phase 2), les taux de réponse PASI-75 étaient significativement plus élevés chez les patients traités par l'adalimumab en général et chez les patients avec un traitement systémique antérieur ou des traitements antérieurs ayant échoué par rapport aux patients sous placebo. Les taux de réponse au PASI-75 entre les groupes traités à l'adalimumab étaient similaires, indiquant que l'adalimumab est efficace chez les patients ayant déjà été exposés à une thérapie systémique. D'autres études ont montré des résultats similaires. Les patients d'une sous-analyse portant sur 282 patients de l'essai BELIEVE ayant déjà utilisé un antagoniste du TNF- α ont obtenu une réponse PASI-75 à la semaine 16 du traitement par l'adalimumab de 53,8 % chez les patients

qui n'avaient pas répondu aux autres antagonistes du TNF et de 65,7 % chez les patients qui avaient perdu la réponse aux autres antagonistes du TNF. Dans l'essai PROGRESS, 61 % des patients qui ont échoué au méthotrexate dans le passé ont obtenu un score "clair" ou "minimal" à l'évaluation globale du médecin à la 16e semaine du traitement par l'adalimumab. Quarante-neuf pour cent et 48 % des patients ayant obtenu une réponse inadéquate à l'éta nercept et à la photothérapie, respectivement, ont également obtenu un score d'évaluation globale du médecin "clair" ou "minimal". [80].

❖ Anticorps anti-Adalimumab

L'adalimumab, comme divers autres agents biologiques, peut induire la formation d'anticorps *in vivo*. Dans une étude de cohorte multicentrique, 80 patients traités à l'adalimumab pour le psoriasis ont été suivis, 49 % des patients ayant formé des anticorps anti-adalimumab. La grande majorité de ces patients (90 %) ont formé des anticorps avant la semaine 24. Les anticorps à l'adalimumab sont des anticorps neutralisants, et les auteurs de l'étude ont donc conclu que la présence d'anticorps contre l'adalimumab est inversement corrélée à la concentration d'adalimumab et à la réponse clinique. Une étude systématique des anticorps anti-médicaments dans le traitement du psoriasis a révélé que les anticorps contre l'adalimumab sont associés à des concentrations sériques plus faibles d'adalimumab et à une réponse PASI-75 plus faible de l'Union européenne. En outre, dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde, la formation d'anticorps anti-adalimumab est associée à des taux sériques d'adalimumab plus faibles et à un nombre nettement moins important de personnes répondant au traitement [80].

❖ Sécurité

Au cours des 16 premières semaines de l'essai REVEAL, des réactions au point d'injection sont apparues chez 3,2 % des patients traités par l'adalimumab. Effet indésirable infectieux signalés au cours des 16 premières semaines de l'essai REVEAL dont l'incidence était supérieure à 2 % étaient l'infection des voies respiratoires supérieures, la rhinopharyngite et la sinusite. Le taux d'effets indésirables graves était le même dans le groupe de traitement et dans le groupe placebo, soit 1,8 %. Tous les patients qui ont reçu au moins une dose d'adalimumab pendant les 52 semaines de l'étude ont été placés dans le "groupe de traitement

tout -adalimumab".Ce groupe a présenté des taux d'effets indésirables similaires à ceux du groupe traité par l'adalimumab pendant les 16 premières semaines. Sept patients ont développé des cancers de la peau sans mélanome, trois ont développé un carcinome épidermoïde, trois un carcinome basocellulaire, et un autre avec une prolifération épidermoïde endophytique atypique pas encore classé. Parmi ces sept patients, deux avaient des antécédents de psoralène et de traitement UVA (avec un nombre total de traitements non divulgué), et un autre patient avait suivi un traitement UVB à bande étroite [80].

Dans la prolongation ouverte de l'étude REVEAL, les taux d'effets indésirables et d'effets indésirables graves étaient similaires à ceux observés au cours des 52 semaines de l'essai. Aucun cas de lymphome, de trouble démyélinisant ou de syndrome de type lupique ont été observés pendant les 3 années de l'essai d'extension [80].

6.4.1.1.3 Infliximab

L'infliximab, dont l'utilisation a été approuvée pour la première fois dans la maladie de Crohn en 1998, est maintenant utilisé pour le traitement plusieurs maladies, y compris les maladies gastro-intestinales (maladie de Crohn chez l'enfant et l'adulte et colite ulcéreuse) et les maladies rhumatologiques (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, l'arthrite psoriasique). Son utilisation a été approuvée dans le cadre de la traitement du psoriasis vulgaire modéré à grave en 2006. Il s'agit d'un monoclonal chimérique d'IgG1 anticorps, composé d'anticorps humains et de souris composants (domaine Fc humain et domaine variable de la souris) [80].

❖ Mécanisme d'action

L'infliximab agit en affectant la voie de signalisation du TNF- α . Il le fait en se liant à et en neutralisant l'activité du TNF- α [88].

❖ Dosage

L'infliximab est dosé en fonction du poids, avec une dose de 5 mg/kg administrée par voie intraveineuse aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 8 semaines par la suite [80].

❖ Efficacité

Les essais cliniques de phase III utilisant l'infliximab dans le psoriasis ont montré que le médicament était très efficace. L'essai EXPRESS a évalué la réponse à l'infliximab dosé comme ci-dessus par rapport au placebo. Quatre-vingt pour cent des patients du groupe traité à l'infliximab ont obtenu une réponse PASI-75 à la semaine 10, avec maintien de l'effet jusqu'à la semaine 24, la réponse PASI-75 étant de 82 %. Après 50 semaines, le taux de réponse PASI-75 était de 61%. Le psoriasis des ongles s'est également amélioré de manière significative après 10 semaines de traitement, avec une amélioration continue de la semaine 10 à la semaine 24 et une amélioration généralement maintenue jusqu'à la semaine 50. Les patients qui avaient des niveaux détectables d'infliximab sérique avant la perfusion avaient tendance à maintenir leur réponse PASI-75 pendant un an, tandis que les patients dont l'infliximab sérique était indétectable avaient moins de chances de maintenir leur réponse PASI-75. Une autre étude a évalué les schémas d'entretien continus par rapport aux schémas intermittents en utilisant deux doses d'infliximab (3 mg/kg et 5 mg/kg) et a montré que les schémas d'entretien continus (perfusions d'infliximab toutes les 8 semaines) étaient supérieurs aux schémas intermittents (perfusions d'infliximab uniquement lorsque l'amélioration observée par rapport au score PASI de base est inférieure à 75 %). Cela a été particulièrement vrai lors de l'évaluation des taux de réponse PASI-90, où 34,3 % et 25,0 % des groupes traités en continu à des doses de 5 mg/kg et 3 mg/kg d'infliximab ont obtenu une réponse PASI-90, respectivement, contre 10,4 % et 9,5 % dans les groupes traités par intermittence à des doses de 5 mg/kg et 3 mg/kg, respectivement. La supériorité à long terme de l'efficacité du traitement continu par rapport au traitement intermittent a été évaluée dans l'essai RESTORE2. Bien que cet essai ait été interrompu prématurément en raison de réactions graves liées à la perfusion survenues chez 4 % des patients traités par intermittence sans que des analyses formelles d'efficacité aient été effectuées, la réponse PASI75 était plus importante dans le groupe traité en continu après 52 semaines, avec un taux de 80 % contre 47 % dans le groupe traité par intermittence avec de l'infliximab à la dose de 5 mg/kg. Il a également été suggéré que le traitement intermittent pourrait être moins sûr que le traitement continu en raison des réactions graves liées à la perfusion observées dans le groupe intermittent.

L'infliximab a été utilisé avec succès pour le traitement de nombreux cas de psoriasis érythrodermique et pustuleux, bien que des études contrôlées sur l'efficacité de ce médicament dans le traitement de ces variantes du psoriasis fassent défaut. L'infliximab s'est également révélé être un médicament à action rapide. Les patients traités à l'infliximab dans le cadre de l'essai EXPRESS ont montré une augmentation significative du taux de réponse au PASI-50 dès la deuxième semaine, tandis que 40 % des patients recevant 5 mg/kg d'infliximab dans un autre essai ont obtenu une réponse PASI-50 à la semaine 2, 47 % des patients ayant obtenu une réponse PASI-75 à la semaine 4 [80].

❖ Sécurité

Lors des essais cliniques de phase III, l'infliximab a été généralement bien toléré. Dans l'essai EXPRESS, 82 % des patients ont signalé au moins un effet indésirable à la semaine 24, contre 71 % des patients sous placebo, et 11 % des patients recevant de l'infliximab ont abandonné l'étude à la semaine 24 en raison d'effets indésirables. Il est à noter que le pourcentage de patients souffrant d'infections et de réactions à la perfusion dans les groupes de traitement par placebo et infliximab était similaire, avec 40% contre 42% de patients dans les groupes placebo et infliximab souffrant d'infections, respectivement, et 2% contre 3 %, respectivement, de réactions à la perfusion. Les anomalies de laboratoire observées dans le groupe traité par l'infliximab, mais pas dans le groupe placebo, comprenaient des augmentations nettement anormales (>150 U/L et 100 % ou plus d'augmentation par rapport aux valeurs initiales) de l'aspartate aminotransférase et de l'alanine aminotransférase (2 % et 6 %, respectivement, à la semaine 24). Ces patients étaient généralement asymptomatiques, et la plupart ont pu terminer leurs perfusions. Dans une perspective d'observation, étude ouverte à long terme avec 660 patients, 7,7 % des patients ont eu des problèmes liés à la perfusion réactions ou d'hypersensibilité, et 2,3 % ont souffert d'infections graves et les infections des voies respiratoires par la première 50 semaines de l'étude. De la semaine 50 à la semaine 98, Les événements indésirables se sont produits chez 20,7 % des patients, les plus fréquemment signalés étant la nasopharyngite ou la pharyngite (4,2 % des patients) et les infections des voies respiratoires supérieures (1,6 %), 1 % des patients ayant déclaré une infection grave ou une insuffisance cardiaque congestive nouvelle ou qui s'aggrave [80].

❖ Anticorps anti-Infliximab

Les anticorps anti-infliximab sont associés à des concentrations sériques d'infliximab plus faibles et à une diminution de l'effet clinique. On pense que l'infliximab est plus immunogène que certains autres agents biologiques en raison de la composante murine de l'anticorps chimérique [80].

6.4.1.2 IL-12 and IL-23

6.4.1.2.1 Ustékinumab

❖ Introduction

L'ustekinumab est autorisé depuis 2009 pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave. Il est également autorisé pour le traitement de l'arthrite psoriasique et de la maladie de Crohn. Il est bien connu que l'IL-12 et l'IL-23 sont toutes deux des cytokines impliquées dans la différenciation des cellules T en cellules Th1 et Th17, qui sont toutes deux importantes dans la pathogénie du psoriasis. Il est bien connu que les cellules Th17 et Th1 sont impliquées dans la production de cytokines pro-inflammatoires, notamment les IL-17, IL-22, IL-21, IL-6, TNF-alpha, interféron gamma et IL-2. L'IL-23 est importante pour maintenir la survie des cellules Th17, ainsi que pour favoriser leur prolifération, tandis que l'IL-12 est importante pour la différenciation des cellules Th1. L'IL-12 joue également un rôle dans les réponses pro-inflammatoires des kératinocytes en favorisant la production d'interféron gamma [80].

❖ Mécanisme d'action

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal entièrement humain dirigé contre la sous-unité p40 de l'IL-12 et de l'IL-23. En conséquence, il affecte et bloque la signalisation en aval qui résulte de la liaison de ces cytokines à leurs récepteurs. Il est capable d'avoir une influence sur la signalisation de l'IL-12 et de l'IL-23 car les cytokines IL-12 et IL-23 sont des protéines hétérodimériques qui ont une sous-unité commune (la sous-unité p40), tout en ayant leurs propres sous-unités uniques (l'IL-12 a la sous-unité p35, tandis que l'IL-23 a la sous-unité p19) [80].

❖ Dosage

L'ustekinumab a le dosage le plus pratique de tous les produits biologiques. Il est dosé en fonction du poids et administré par voie sous-cutanée ; les patients pesant moins de 100 kg reçoivent des doses de 45 mg, tandis que les patients pesant 100 kg ou plus reçoivent des doses de 90 mg. Ces doses ont été déterminées par l'évaluation des données d'essais cliniques de phase II qui ont montré que les doses étaient efficaces pour améliorer le psoriasis et par l'évaluation de sous-groupes de données d'essais cliniques de phase III qui ont montré une diminution de la réponse des patients pesant 100 kg ou plus à des doses de 45 mg mais pas à des doses de 90 mg. Les doses d'ustekinumab sont administrées à la semaine 0 et à la semaine 4, puis tous les 12 semaines plus tard [80].

❖ Efficacité

Les deux études pivotales de phase III pour l'ustekinumab étaient PHOENIX 1 et 2, Les deux études ont comparé l'ustekinumab à un placebo. L'analyse de l'efficacité a été effectuée en fonction des groupes en intention de traiter, tandis que les analyses de sécurité ont été effectuées en fonction du traitement réellement reçu. Une troisième étude, ACCEPT, a comparé l'ustekinumab en tête-à-tête avec l'éta nercept[80].

PHOENIX 1 concernait 766 patients randomisés pour recevoir 45 mg ou 90 mg d'ustekinumab aux semaines 0 et 4 puis toutes les 12 semaines ou un placebo aux semaines 0 et 4, avec un passage à un traitement par l'ustekinumab à la semaine 12. Les patients traités à l'ustekinumab depuis la semaine 0 qui avaient atteint le PASI-75 aux semaines 28 et 40 ont été randomisés à la semaine 40 pour soit continuer avec le dosage d'entretien de l'ustekinumab, soit arrêter le traitement pour mesurer la perte de réponse. Les sujets ont également été randomisés en fonction de leur poids (>90 kg et ≤ 90 kg) et du nombre de thérapies systémiques conventionnelles auxquelles les sujets avaient une réponse inadéquate, une intolérance ou une contre-indication (≤ 3 ou >3). Après 12 semaines, 67,1 % des sujets recevant 45 mg et 66,4 % des sujets recevant 90 mg ont obtenu une réponse PASI-75. L'effet maximal a été observé après 24 semaines, avec une réponse PASI-75 obtenue par 76,1% des sujets recevant 45 mg d'ustekinumab et 85% des sujets recevant 90 mg d'ustekinumab. À la semaine 40, un plus grand nombre de patients dans le groupe ayant reçu 90 mg ont maintenu

une réponse à long terme. L'ustekinumab a également amélioré le psoriasis des ongles, avec des améliorations significatives de l'indice de gravité du psoriasis des ongles et de l'évaluation globale du médecin des ongles observées au cours des 24 semaines de traitement. Les patients des deux groupes de traitement ont également connu une amélioration de leur qualité de vie, mesurée par l'indice de qualité de vie en dermatologie (DLQI). Les patients ayant interrompu leur traitement à la semaine 40 ont vu leur score DLQI se détériorer, tandis que les patients ayant poursuivi le traitement ont maintenu leur score DLQI. Dans les études de prolongation de PHOENIX 1, 68,7 % des patients ont terminé le traitement à la semaine 244, la réponse clinique initiale s'étant bien maintenue jusqu'à la semaine 244 ; 63,4 % et 72 % des sujets recevant 45 mg et 90 mg, respectivement, ont eu une réponse PASI-75 à la fin de l'étude [80].

L'essai PHOENIX 2 a fait intervenir un plus grand nombre de sujets, 1230, avec une randomisation initiale dans les trois mêmes groupes que PHOENIX 1. Le groupe placebo a été randomisé à la semaine 12 en groupes de dosage de 45 et 90 mg, les doses étant administrées aux semaines 12 et 16, puis toutes les 12 semaines. Les personnes ayant partiellement répondu au traitement actif initial ont été randomisées pour poursuivre le traitement avec des doses administrées toutes les 8 semaines et toutes les 12 semaines à leurs doses initiales randomisées. Les répondants partiels ont été définis comme des sujets ayant obtenu un résultat entre le PASI-50 et le PASI-75. Une proportion plus élevée de répondants partiels a été observée dans le groupe de traitement à 45 mg par rapport au groupe de traitement à 90 mg (22,7 % contre 15,8 %). Les réponses partielles ont été plus susceptibles d'avoir un poids corporel plus élevé et plus maladie grave. L'augmentation de la dose de chaque 12 semaines à toutes les 8 semaines PASI-75 amélioré les taux de réponse dans le groupe de dose de 90 mg de 33,3 % à 68,8 % à la semaine 52 ; cet effet n'a pas observée dans le groupe de traitement de 45 mg. Sur la base de les résultats de cette étude, il a été déterminé qu'il peut être utile pour les réponses partielles à donner des doses plus élevées et plus fréquentes, à 90 mg et toutes les 8 semaines. Les patients qui ont obtenu moins de Les réponses au PASI-50 ont été interrompues à la semaine 28. À la semaine 12, 66,7 % des patients traités avec 45 mg d'ustekinumab et 75,7 % dans le groupe de traitement à 90 mg ont obtenu une réponse PASI-75. Soixante-huit pour cent et 73,5 % des patients du groupe de traitement par 45 mg d'ustekinumab ont obtenu une réponse PASI-75. et 90 mg,

respectivement, a obtenu une évaluation globale du médecin de claire (0) ou minimale (1). Une réponse maximale a été observée après 20 semaines, avec 74,9% et 83,5% des patients dans le groupe des 45 mg et les groupes de traitement à 90 mg atteignant le PASI-75 réponse. Les personnes ayant répondu au PASI-75 à la semaine 28 ont maintenu leur réponse au PASI jusqu'à la semaine 52, et les patients sans ajustement de posologie maintenu PASI-75 à la semaine 244. Les patients qui les ajustements posologiques nécessaires ont également connu une amélioration de la réponse après les ajustements posologiques ont été faites [80].

❖ Anticorps anti-Ustekinumab

Grâce à l'étude d'extension à long terme de PHOENIX 1, 5,2 % des patients (39/746) ont développé des anticorps contre l'ustekinumab. Soixante-quatre pour cent de ces anticorps étaient neutralisants, et les titres d'anticorps étaient $\leq 1:40$ dans 67 % des cas. Aucun patient n'a développé d'anticorps entre la troisième et la cinquième année, tandis qu'un patient a développé des anticorps entre la semaine 76 et la troisième année. Dans PHOENIX 2, il a été observé que les répondeurs partiels avaient une probabilité plus élevée de développer des anticorps neutralisants contre l'ustekinumab par rapport aux aux répondants du PASI-75 (12,7 % contre 2 %). L'extension à long terme de PHOENIX 2 a montré que 5,4% des patients avaient développé des anticorps à la semaine 52, mais qu'entre cette date et la semaine 264, aucun autre patient n'a développé d'anticorps [80].

❖ Sécurité

Les effets indésirables constatés lors des essais cliniques n'ont généralement pas nécessité d'ajustement du traitement. Dans PHOENIX 1, des effets indésirables sont survenus chez 54,5% des patients recevant de l'ustekinumab et chez 48,2% des sujets dans le groupe de traitement par placebo. Des effets indésirables graves sont apparus chez 1,2 % des sujets recevant l'ustekinumab et 0,8 % des sujets recevant le placebo. Dans le cadre de PHOENIX 2, 53,1 %, 47,9 % et 49,8 % des patients des groupes de traitement par 45 mg, 90 mg et placebo, respectivement, ont subi un événement indésirable au cours de la phase contrôlée par placebo. Des événements indésirables graves ont été observés chez 2 %, 1,2 % et 2 % des patients des groupes de traitement par 45 mg et 90 mg, et les groupes de traitement par placebo, respectivement. Les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient l'infection des

voies respiratoires supérieures, la rhinopharyngite, les céphalées et l'arthralgie, à la fois dans PHOENIX 1 et 2 [80].

Un événement indésirable grave dans le cadre de PHOENIX 1 s'est produit chez six patients recevant de l'ustekinumab. Les effets indésirables observés étaient les suivants : accident vasculaire cérébral, hypertension, infections graves (deux patients), hospitalisation pour des troubles coronariens et l'aggravation du psoriasis pendant la période de dépistage qui a ensuite répondu au traitement par l'ustekinumab. Les deux infections graves étaient la cellulite bilatérale des membres inférieurs et la réactivation du zona avec dissémination au-delà du dermatome primaire. Ces deux problèmes ont été résolus grâce à une thérapie appropriée. Un effet indésirable grave est survenu dans le cadre de PHOENIX 2 chez 13 sujets en phase contrôlée par placebo, dont 5 sujets sous traitement de 90 mg et 8 dans le groupe de traitement de 45 mg. Dans la phase de croisement de l'étude avec le placebo, 8 sujets ont subi un effet indésirable grave dans le groupe de traitement à 45 mg, 4 dans le groupe de traitement à 90 mg, 6 dans le groupe de traitement à 45 mg avec placebo et 2 dans le groupe de traitement à 90 mg avec placebo. Dans la phase d'intensification de la dose, 2 sujets qui avaient une dose toutes les 8 semaines et 6 sujets qui avaient une dose toutes les 12 semaines ont présenté un événement indésirable grave [80].

Dans la phase contrôlée par placebo, les effets indésirables graves ont été l'angine de poitrine, la dactylite, la fracture claviculaire, la sciatique, la néphrolithiase, le sérome du moignon d'amputation, la mort par arrêt cardiaque soudain non ischémique chez un patient présentant une cardiomyopathie dilatée sous-jacente, cellulite, méningiome bénin, syndrome de sevrage alcoolique, un complexe syndromique de symptômes comprenant des palpitations transitoires, des vertiges, des extrasystoles ventriculaires, une hypertension après l'administration d'ustekinumab, et deux cas de protrusion discale intervertébrale. Huit sujets dans le groupe placebo ont également subi des effets indésirables graves. Un cas de carcinome basocellulaire a été signalé dans le groupe traité par 90 mg, tandis qu'un sujet du groupe placebo a développé un carcinome épidermoïde. À la fin des 52 semaines de l'essai, les infections (neuf patients) et les troubles cardiaques (neuf patients) étaient les événements indésirables graves les plus fréquemment signalés. 3104 patients/années de suivi ont montré

que les taux globaux d'événements indésirables, d'événements indésirables graves, d'infections graves, de tumeurs malignes et d'événements cardiovasculaires majeurs étaient constants dans le temps et comparables entre les doses de 45 mg et 90 mg. Dans l'étude d'extension PHOENIX 2, 60 patients recevant de l'ustekinumab pendant au moins 3 ans ont été sélectionnés, et 56 patients atteints de psoriasis qui ne recevaient pas de traitement systémique ont été sélectionnés pour recevoir des vaccins avec le vaccin antipneumococcique 23-valent et le vaccin antitétanique. Le sérum a été contrôlé avant la vaccination et 4 semaines après la vaccination pour évaluer la réponse des anticorps, il a été constaté que la réponse des anticorps n'était pas moins importante dans le groupe traité à l'ustekinumab que dans le groupe témoin. Les réactions au point d'injection se sont rarement produites chez les sujets recevant de l'ustekinumab. Au cours des périodes de 12 semaines contrôlées par placebo de la phase 2 et de PHOENIX 1 et 2, 3,4% des patients traités par 45 mg ont eu des réactions au point d'injection, tandis que 4 % du groupe traité par 90 mg ont eu des réactions au point d'injection [80].

6.4.1.3 Les Inhibiteur de l'IL-17

La lignée de lymphocytes T (Th17) joue un rôle clé dans la pathogenèse du psoriasis. L'une des cytokines clés de cette voie est l'IL-17 [89]. La liaison de l'IL-17 à son récepteur sur les kératinocytes entraîne une augmentation de l'inflammation, y compris le recrutement de plusieurs types de cellules inflammatoires, ce qui donne lieu aux plaques caractéristiques du psoriasis. Il existe trois médicaments biologiques actuellement approuvés pour le psoriasis qui ciblent la voie de l'IL-17 [90].

6.4.1.3.1 Ixekizumab

L'ixekizumab est un anticorps monoclonal humanisé de la sous-classe IgG 4-kappa (IgG4-κ) anti-interleukine-17A approuvé en 2016 pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave. Elle exerce son action en se liant à l'IL-17A, en empêchant son l'interaction avec le récepteur IL-17A. Il y a eu trois essais cliniques essentiels pour l'ixekizumab, UNCOVER-1, UNCOVER-2 et UNCOVER-3 [80].

❖ Mécanisme d'action

L'ixékizumab exerce son action en se liant à l'IL-17A, l'empêchant de se lier à son récepteur IL-17 cible. En conséquence, les effets en aval de l'activation du récepteur IL-17 sont atténués et on observe une diminution de l'expression de plusieurs cytokines qui jouent un rôle clé dans la pathogenèse du psoriasis. Certaines de ces cytokines comprennent l'interféron gamma, l'IL-17, l'IL-22 et l'IL-23, qui ont tous été impliqués dans la pathogénie du psoriasis. Ces réductions entraînent, en partie, une diminution de la prolifération des kératinocytes et de l'épaisseur de l'épiderme, ainsi qu'une réduction de l'infiltration épidermique par les cellules dendritiques et T inflammatoires. Il a également été démontré que l'ixekizumab diminue l'expression des produits génétiques associés à l'inflammation [80].

❖ Dosage

L'Ixekizumab est administré par voie sous-cutanée selon le schéma d'induction puis d'entretien suivant. Une dose initiale de 160 mg est administrée à la semaine 0, suivie de 80 mg toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 12. Après la dose de la semaine 12, la période d'entretien du traitement commence, avec des doses de 80 mg administrées toutes les 4 semaines. L'Ixekizumab est disponible en seringues pré-remplies et en auto-injecteurs de 80 mg/mL [80].

❖ Efficacité

L'efficacité de l'ixekizumab a été évaluée dans trois essais cliniques pivots de phase III. L'essai UNCOVER-1 comportait trois groupes de traitement, des doses d'ixekizumab administrées toutes les 4 semaines et toutes les 2 semaines et un groupe placebo. UNCOVER-2 et UNCOVER-3 comportaient quatre bras de traitement, des doses d'ixekizumab administrées toutes les 4 semaines et toutes les 2 semaines, de l'étanercept 50 mg deux fois par semaine, et un groupe de traitement placebo. Dans tous ces essais, la période d'induction de 12 semaines a été effectuée, avec les patients traités à l'ixekizumab ont reçu 160 mg d'ixekizumab à la semaine 0, puis 80 mg toutes les 2 ou 4 semaines, selon leur groupe de traitement randomisé. À la 12e semaine de l'étude UNCOVER-1, les patients traités par l'ixekizumab à 2 ou 4 semaines d'intervalle présentaient une amélioration significative de leur psoriasis par rapport au groupe traité par placebo. Les patients traités avec l'ixekizumab toutes

les deux semaines ont eu un taux de réponse PASI-75 de 89,1 % et un taux de réponse PASI-90 de 70,9 %, qui étaient tous deux meilleurs que les taux de réponse PASI-75 (82,6 %) et PASI-90 (64,6 %) dans le groupe de patients traités avec l'ixekizumab toutes les quatre semaines. Des résultats similaires ont été observés dans UNCOVER-2 en termes de taux de réponse PASI-75 et PASI-90 dans les groupes de deux semaines, respectivement 89,7% et 70,7%, et dans les groupes de quatre semaines, respectivement 77,5% et 59,7%. UNCOVER-3 a renforcé ces résultats, avec des taux de réponse PASI-75 et PASI-90 significativement plus élevés dans les groupes traités toutes les 2 semaines et toutes les 4 semaines par rapport au groupe traité à l'étanercept. Le groupe traité toutes les 2 semaines a eu des taux de 87,3% et 68,1%, tandis que le groupe traité toutes les 4 semaines a eu 84,2% et 65,3%, en réponse au PASI-75 et au PASI-90, respectivement. Il est intéressant de noter qu'à la semaine 4, dans les groupes UNCOVER-2 et UNCOVER-3, environ 50% des patients ont obtenu une réponse PASI-75 dans les groupes traités par l'ixekizumab, aux deux fréquences de dosage. Dans les groupes UNCOVER-2 et UNCOVER-3, la qualité de vie, mesurée par l'indice dermatologique de qualité de vie (DLQI), a également été améliorée de manière significative dans les groupes de traitement à l'ixekizumab par rapport aux groupes de traitement au placebo et à l'étanercept à la semaine 12. Les améliorations du DLQI ont également été positivement corrélées à une amélioration de la réponse au PASI, de sorte que les patients qui ont eu une réponse PASI-90 ont eu plus de chances d'obtenir un score DLQI de 0 ou 1 que les patients ayant une réponse PASI-75. Deux pour cent des patients ont développé des anticorps anti-ixekizumab neutralisants, tandis que 22 % des patients ont développé des anticorps anti-ixekizumab. La présence d'anticorps anti-ixekizumab ne semble pas avoir d'influence sur la réponse à l'ixekizumab pendant au moins la 60e semaine de traitement [80].

❖ Sécurité

Dans l'ensemble des essais UNCOVER, l'ixekizumab a été généralement bien toléré. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés étaient les suivants : rhinopharyngite, infections des voies respiratoires supérieures, réactions au point d'injection/érythème/douleur, prurit, céphalées et arthralgie. L'effet indésirable grave le plus fréquemment signalé était la cellulite, avec un taux de 0,4 % chez tous les patients exposés à l'ixekizumab lors des essais cliniques. Aucun cas de tuberculose active ou réactivée n'a été observé tout au long des essais

de recherche clinique impliquant l'ixekizumab. Les taux de cancers de la peau autres que le mélanome et d'autres affections malignes n'étaient pas significativement différents des taux auxquels on pourrait s'attendre dans la population atteinte de psoriasis. Les événements cardiovasculaires majeurs étaient rares dans les essais cliniques, un patient recevant de l'ixekizumab toutes les 4 semaines subissant un accident vasculaire cérébral. Le taux d'événements cardiovasculaires majeurs était inférieur à 0,2 % pendant la période d'induction, avec un taux d'incidence inférieur à 0,7 pour 100 patients/années pendant le volet à long terme des essais cliniques. Parmi les patients traités avec l'ixekizumab pendant la période de traitement combiné jusqu'à la semaine 60, sept patients ont déclaré une colite ulcéreuse, quatre ayant des antécédents de colite ulcéreuse, tandis que quatre patients ont déclaré la maladie de Crohn. Lors de l'évaluation des 4209 patients qui ont été exposés à l'ixekizumab, on a constaté un taux d'incidence de 1,1/1000 années d'exposition de la maladie de Crohn certaine ou probable et de 1,1/1000 années d'exposition de la colite ulcéreuse certaine ou probable. Au total, 29 cas d'effets indésirables suspectés de maladies inflammatoires de l'intestin ont été signalés, dont 19 ont été considérés comme certains ou probables, et moins de 1 % des patients étaient atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse [80].

Entre les groupes traités toutes les deux semaines et toutes les quatre semaines, on a constaté une fréquence plus élevée des cas de candidose buccale dans le groupe traité toutes les deux semaines, qui était nettement supérieure à celle du placebo. La fréquence globale des infections graves n'a pas augmenté chez les patients sous ixekizumab pendant la phase d'induction (12 premières semaines de traitement) [80].

6.4.1.3.2 Secukinumab

La FDA a approuvé le secukinumab en 2015 pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère. Il est également approuvé par la FDA pour le traitement de l'arthrite psoriasique et de la spondylarthrite ankylosante. Comme l'ixekizumab et le brodalumab, il exerce ses effets en affectant la signalisation de l'IL-17 [80].

❖ Mécanisme d'action

Le secukinumab est un anticorps monoclonal entièrement humain, IgG1κ, contre l'IL-17A. Il se lie sélectivement à l'IL-17A et l'empêche de se lier à son récepteur [80].

❖ Dosage

La posologie du sécukinumab comprend une phase d'induction et une phase d'entretien. La phase d'induction consiste en l'administration sous-cutanée de 300 mg de sécukinumab par semaine pendant cinq doses (semaines 0, 1, 2, 3 et 4), suivie de 300 mg administrés toutes les 4 semaines. Le sécukinumab est actuellement disponible en seringues pré-remplies et en auto-injecteurs de 150 mg/mL [80].

❖ Efficacité

Il a été prouvé que le secukinumab est un traitement très efficace chez les sujets atteints de psoriasis en plaques modéré à grave, les effets les plus prononcés étant observés avec une dose de 300 mg. Une amélioration significative sur le plan clinique et statistique, basée sur les critères coprimaires de réponse à l'indice de sévérité du psoriasis (PASI) -75 et l'évaluation globale de l'investigateur pour une peau claire à presque claire (IGA 0/1) à la semaine 12 a été produite par 4 essais de phase III en double aveugle, essais randomisés contrôlés par placebo (ERASURE, FIXTURE, JUNCTURE et FEATURE) qui ont évalué des régimes à 2 doses utilisant soit 300 mg soit 150 mg de sécukinumab par rapport au placebo. [91].

Les sujets inscrits étaient âgés de 18 ans ou plus, atteints de psoriasis en plaques diagnostiqué au moins 6 mois avant la randomisation et présentant une surface corporelle atteinte d'au moins 10 %, un score d'évaluation globale de l'enquêteur de 3 ou plus et un score PASI de 12 ou plus, et qui étaient candidats à une photothérapie ou à une thérapie systémique. Les critères d'exclusion comprenaient les formes de psoriasis autres que celles de type chronique en plaques, utilisation continue de certains traitements contre le psoriasis, maladie inflammatoire active ou en cours ou maladie infectieuse chronique ou récurrente, preuve de tuberculose (TB), antécédents d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine, hépatite B ou C, affections immunodéficientes sous-jacentes, maladies lymphoprolifératives, malignité ou antécédents de malignité au cours des 5 dernières années, problèmes médicaux

importants, femmes enceintes ou allaitantes et femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace pendant l'étude. Dans les quatre études, les patients inscrits ont été caractérisés comme suit : 79 % d'échecs biologiques (naïve), 45 % d'échecs non biologiques, 8 % d'échecs biologiques, 6 % d'échecs du facteur de nécrose tumorale (TNF) et 2 % d'échecs des inhibiteurs de l'IL-12/23. Cependant, le score PASI médian de base, La plage de score de base de l'évaluation globale de l'enquêteur (modérés à sévères), la médiane de la BSA de base (≥ 27) et le score médian de l'indice de qualité de vie en dermatologie des patients étaient généralement cohérents dans tous les groupes de traitement. [91].

❖ Sécurité

L'incidence des événements indésirables dans les études ERASURE et FIXTURE a montré que les événements indésirables les plus fréquents dans les groupes traités au secukinumab étaient la nasopharyngite, Céphalée, l'infection des voies respiratoires supérieures et la diarrhée. Les taux d'infection étaient plus élevés chez les patients traités par le secukinumab que chez ceux recevant un placebo, seuls 1 % et 0,7 % des patients de l'étude ERASURE ayant développé des infections graves dans les groupes recevant 300 mg et 150 mg respectivement. Dans FIXTURE, 1,1 % et 0,6 % des patients traités avec 300 et 150 mg de secukinumab ont développé de graves infections. Événements cardiovasculaires indésirables majeurs est apparu chez 0,7 % des patients dans les groupes de traitement de 300 et 150 mg dans ERASURE et 0,4 % des patients traités par 150 mg de secukinumab (0 patient traité par 300 mg de secukinumab a développé des événements cardiovasculaires majeurs). Très rarement, les patients prenant du secukinumab ont connu une exacerbation ou une nouvelle apparition de la colite ulcéreuse et de la maladie de Crohn. Les réactions au point d'injection étaient rares, seuls 0,7% des patients ayant développé des réactions au point d'injection dans l'étude FIXTURE [80].

6.4.1.3.3 Brodalumab

Le brodalumab est un anticorps monoclonal IgG2 anti-IL-17RA entièrement humain. Il s'agit du tout dernier médicament biologique approuvé pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère, qui a obtenu l'approbation de la FDA le 15 février 2017. Contrairement à d'autres médicaments biologiques, le brodalumab est soumis à une

surveillance supplémentaire dans le cadre d'un système d'évaluation et d'atténuation des risques. Les principaux essais cliniques de phase III avec le brodalumab dans le psoriasis ont été AMAGINE-1, AMAGINE-2 et AMAGINE-3. AMAGINE-1 a évalué deux doses de brodalumab (210 et 140 mg) et un groupe placebo et AMAGINE-2 et AMAGINE-3 ont évalué les deux mêmes doses de brodalumab, l'ustekinumab dosé comme indiqué sur l'étiquette et un groupe placebo [80].

❖ Mécanisme d'action

Le brodalumab exerce ses actions en se liant à l'IL-17RA (le récepteur de l'interleukine-17A) et en inhibant l'activité de plusieurs cytokines de l'IL-17 qui se lient généralement à ce récepteur. Ces cytokines comprennent l'IL-17A, l'IL-17F, l'hétérodimère IL-17A/F, l'IL-17C, l'IL-25 et l'IL-17E [80].

❖ Dosage

Le brodalumab est dosé selon ce schéma : 210 mg sont administrés par voie sous-cutanée aux semaines 0, 1 et 2, puis toutes les deux semaines. Le brodalumab est disponible sous forme de seringue pré-remplie [80].

❖ Efficacité

Au cours de trois essais cliniques de phase III, le brodalumab a montré une excellente efficacité, avec des taux de réponse PASI-75 compris entre 83 et 86 %. Dans l'étude AMAGINE-1, les patients recevant du brodalumab à des doses de 210 mg et 140 mg ont obtenu un PASI-75 à la semaine 12, soit 83,3 % et 60,3 %, respectivement. 70,3 % et 41,9 % des patients traités par 210 mg de brodalumab ont obtenu un PASI-90 et un PASI-100 à la semaine 12, tandis que les taux de réponse au PASI-90 et au PASI-100 des patients recevant 140 mg de brodalumab étaient de 42,5 % et 23,3 %. 78,3% des patients recevant du brodalumab à une dose de 210 mg ont obtenu une réponse PASI-90 à la semaine 52, tandis que le taux de réponse PASI-100 à la semaine 52 était de 67,5%. Chez les patients recevant 140 mg de brodalumab, ces taux étaient de 66,7% pour la réponse PASI-90 à la semaine 52 et de 43,9% pour la réponse PASI-100. 75,7 % des patients recevant 210 mg et 53,9 % des patients recevant 140 mg de brodalumab ont obtenu un score clair ou presque clair/minimal à l'évaluation globale du médecin. Ces résultats ont été maintenus après 52 semaines de

traitement, où 83,1 % et 70,2 % des patients ayant répondu au traitement ont maintenu ces scores clairs ou presque clairs/minimaux de l'évaluation globale du médecin [80].

Dans les deux groupes AMAGINE-2 et AMAGINE-3, le brodalumab dosé à 210 mg était statistiquement supérieur à l'ustekinumab en proportion des patients ayant obtenu des réponses PASI-90 et PASI-100 ainsi que des scores de 0 ou 1 à l'évaluation globale des médecins à la semaine 12. Dans l'étude AMAGINE-3, le brodalumab dosé à 210 mg était également supérieur à l'ustekinumab en proportion des patients ayant obtenu une réponse PASI-75, en plus des mesures ci-dessus [80].

Dans l'étude AMAGINE-1, les scores de l'échelle d'anxiété et de dépression à l'hôpital pour la dépression et l'anxiété se sont tous deux améliorés de manière significative pour les patients qui avaient un score "modéré" ou "grave" au départ, 73 % des patients ayant vu leur dépression s'améliorer et 67 % des patients ayant vu leur anxiété s'améliorer dans le groupe de traitement par 210 mg de brodalumab [80].

❖ Sécurité

Lors des essais cliniques, le brodalumab a été assez bien toléré. Au cours de la période de traitement randomisée de 12 semaines dans les essais regroupés, 57,6 % des patients traités avec 210 mg et 55,6 % des patients traités avec 140 mg ont subi des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents survenus chez 1% ou plus des patients traités par brodalumab étaient l'arthralgie, les céphalées, la fatigue, la diarrhée, les douleurs oropharyngées et les nausées. 25,4 % des patients ont été infectés, la majorité d'entre eux consistant en une rhinopharyngite ou pharyngite, une infection des voies respiratoires supérieures, des infections urinaires, une bronchite et des infections grippales. La plupart de ces infections n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement. Les patients traités par le brodalumab présentaient un taux accru d'infections cutanées et muqueuses non graves à candida. Un patient dans les essais regroupés a tenté de se suicider et des idées ou comportements suicidaires ont été observés chez 2 des 4019 patients (0,2 pour 100 sujets /années) qui ont été traités avec le brodalumab. Des idées ou comportements suicidaires ont été observés chez 34 des 4464 patients traités par le brodalumab, à un taux de 0,37 pour 100 sujets /années. Dix sujets ont tenté ou achevé de se suicider, dont huit avaient des antécédents de dépression et/ou

d'idées ou de comportements suicidaires. En conséquence, le brodalumab a fait l'objet d'un avertissement dans la boîte noire concernant les risques chez les patients ayant des antécédents de pensées ou de comportements suicidaires et a été prescrit par un système de stratégie d'évaluation et d'atténuation des risques [80].

6.5. Pistes thérapeutiques

6.5.1. Futurs produits biologiques

Comme nous l'avons vu, les produits biologiques déjà disponibles sur le marché ont diverses cibles immunologiques, notamment le TNF- α , l'IL-12, l'IL-23 et IL-17. Les nouveaux produits biologiques en cours de développement ont beaucoup de cibles immunologiques identiques, y compris en combinaison (comme un produit biologique ciblant à la fois l'IL-17 et le TNF- α). D'autres produits biologiques en cours de développement visent des cibles moléculaires supplémentaires, notamment l'IL-23 p19, le TBK1, IKK1 ϵ et ROR γ t [92].

6.5.2. Greffe de moelle allogène

Bien que divers facteurs perturbent l'équilibre du système immunitaire dans l'initiation des lésions psoriasiques, les plus importants d'entre eux sont associés aux cellules T (activation et prolifération spontanée, production de cytokines pro-inflammatoires). Il a été suggéré que les cellules souches hématopoïétiques (CSH) de la moelle osseuse pourraient être responsables de la dysrégulation de la fonction des cellules T dans le psoriasis. Plusieurs études récentes ont montré que les relations anormales entre les cellules T et le CSH peuvent être conditionnées génétiquement. Cela a été prouvé par des cas rapportés de rémission du psoriasis, ou vice-versa le développement de maladies après une greffe de moelle osseuse allogénique. Les troubles immunologiques typiques du psoriasis peuvent être transmis par une greffe de cellules de moelle osseuse. La leucémie chez les patients psoriasiques peut également entraîner une rémission de la maladie [93].

6.5.2.1 Exemples

Le traitement des maladies auto-immunes par transplantation de moelle osseuse (BMT) est à l'étude. Quelques rapports de patients subissant une greffe de moelle osseuse allogénique pour des affections malignes ont observé la résolution du psoriasis après une greffe de moelle osseuse, avec une morbidité tardive minimale. Décrivez un patient atteint de leucémie myélogène chronique dont le psoriasis a complètement disparu après une greffe de moelle osseuse allogénique. Cependant, l'évolution du patient a été compliquée par une grave maladie chronique du greffon contre l'hôte, des infections graves et récurrentes, un mauvais état de santé et une mauvaise qualité de vie, ainsi qu'un handicap grave. Le patient est mort 887 jours après la greffe en raison de complications infectieuses [94].

Amélioration du psoriasis grave avec arthrite psoriasique pendant 20 ans après la transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques. Un homme de 29 ans a été admis à l'hôpital en 1985 avec une pétéchie. Un psoriasis étendu s'était développé à l'âge de 13 ans. En 1984, une grave polyarthrite s'est développée avec un gonflement et une sensibilité des doigts, des orteils et du talon droit. L'amplitude de mouvement a été nettement réduite au niveau des épaules et d'une hanche. L'articulation sacro-iliaque droite (SI) était sensible. La radiographie a montré une sclérose des articulations sacro-iliaques et une fusion partielle sur la gauche. Une scintigraphie osseuse a montré une augmentation de l'absorption dans de nombreuses articulations, Il était incapable de travailler par intermittence et avait périodiquement besoin de béquilles. Après la transplantation son psoriasis s'est rapidement amélioré, avec une peau normale dans les 6 mois. Il n'y a pas eu de synovite active. Il a repris le travail et un mode de vie actif. Son psoriasis est resté en rémission pendant 12 mois. Au bout de 5 ans, il n'avait plus qu'un psoriasis léger du cuir chevelu et aucune arthrite. Au cours des années suivantes, de brèves poussées occasionnelles de synovite de la cheville gauche, traitées par des injections intra-articulaires de stéroïdes, se sont produites. Treize ans après la transplantation, une arthrite plus étendue des poignets, des petites articulations des mains, des pieds et du genou gauche s'est développée. Cela a répondu à un traitement à l'hydroxychloroquine. Depuis, il n'a plus eu de handicap majeur, et n'a utilisé que des agents anti-inflammatoires, jusqu'à ce que ce rapport 20 ans après la transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques [95].

Toutefois, l'exploration détaillée de ces mécanismes pourrait permettre de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques.

6.5.3. Médicaments topiques pour le psoriasis

6.5.3.1 P-3073 (calcipotriol, calcipotriène)

Le P-3073, calcipotriol ou calcipotriène, est un analogue de la vitamine D3 administré sous forme de vernis à ongles qui est étudié dans le traitement du psoriasis des ongles. Comme d'autres analogues synthétiques de la vitamine D3, le calcipotriol diminue la capacité de prolifération des kératinocytes CD29+ et améliore la différenciation des cellules épidermiques dans la peau psoriasique. Par rapport à la forme bioactive endogène de la vitamine D3, le calcipotriol et d'autres analogues synthétiques ont une grande affinité pour le récepteur de la vitamine D3, mais une faible tendance aux effets nocifs sur le métabolisme du calcium [96].

Une étude de phase II, randomisée, en double aveugle, contrôlée par le véhicule et menée en groupes parallèles a évalué l'efficacité de la solution de calcipotriol à 0,005 %, de la solution de cyclosporine à 5 % et du contrôle par véhicule chez 78 patients atteints de psoriasis des ongles de la matrice ou du lit de l'ongle. La principale mesure de résultat était le pourcentage d'amélioration du score de l'indice de gravité du psoriasis des ongles par rapport au niveau de départ après 24 semaines de traitement quotidien. La solution de calcipotriol à 0,005% appliquée une fois par jour sur les ongles affectés a réduit les signes de psoriasis du lit de l'ongle et de la matrice de l'ongle et amélioré le score de l'indice de gravité du psoriasis des ongles de 32% par rapport à la valeur de départ, par rapport au véhicule témoin et à la solution de cyclosporine à 5%. Ces résultats sont prometteurs, surtout si l'on considère le manque de traitements disponibles pour les maladies psoriasiques du lit et de la matrice des ongles. Les effets secondaires courants de la pommade au calcipotriol comprennent une irritation au niveau du site d'application, ainsi que diverses autres réactions dermatologiques. Des cas d'hypercalcémie et d'hypercalciurie ont également été signalés lors de l'utilisation de pommades au calcipotriol, le plus souvent chez des personnes qui dépassent la dose recommandée. La solution de calcipotriol pour les ongles devrait avoir un profil d'effets secondaires similaire. Ce médicament est actuellement en phase III d'essais cliniques [96].

6.5.3.2 IDP-118 (Propionate d'halobétasol 0,01 % / Tazarotène 0,045 %)

L'IDP-118 est une combinaison de propionate d'halobétasol 0,01% et de tazarotène 0,045% dans un véhicule en solution. Individuellement, les principes actifs sont déjà approuvés par la FDA pour une utilisation séparée dans le traitement du psoriasis. Une étude de phase III, randomisée, en double aveugle et contrôlée par véhicule a évalué l'efficacité de l'IDP-118 par rapport au contrôle par véhicule appliqué quotidiennement pendant 8 semaines chez 203 sujets adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère. Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients présentant une amélioration d'au moins deux degrés par rapport à la valeur initiale dans l'évaluation globale de l'investigateur (IGA). À la semaine 12, 35,8% des sujets ont obtenu une note «claire» à «presque claire» et une amélioration d'au moins deux degrés de l'IGA après 8 semaines de traitement par rapport au véhicule témoin (7,0%). Dans une phase III, étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par véhicule, évaluant l'efficacité de l'IDP-118 chez 215 sujets adultes atteints de psoriasis modéré à grave, 45,3 % des sujets ont obtenu une note "clair" à "presque clair" et une amélioration d'au moins deux degrés de l'IGA après 8 semaines de traitement par rapport au contrôle par véhicule (12,5 %).[96].

Ces études ont été précédées par une étude de phase II randomisée, en double aveugle, contrôlée par véhicule, comparant l'IDP-118 au propionate d'halobétasol 0,01% et au tazarotène 0,045% seuls chez 212 sujets. Le succès du traitement a été atteint chez 52,5 % des sujets sous la thérapie combinée, montrant des résultats supérieurs à ceux du tazarotène seul (19 %) et du propionate d'halobétasol seul (33 %). L'utilisation de corticostéroïdes et de rétinoïdes topiques est associée à une atrophie cutanée, à un érythème et à une irritation générale au site d'application. Les effets indésirables du médicament combiné n'ont pas encore été signalés, mais on s'attend à ce qu'ils soient semblables à ceux des ingrédients actifs distincts. Ce médicament est actuellement en phase III des essais cliniques. [96].

6.5.3.3 M518101 pefcalcitol

M518101 est une pommade contenant du pefcalcitol, un nouvel analogue de la vitamine D3 et un inhibiteur de la phosphodiesterase-4 (PDE-4). Il est actuellement évalué comme traitement atopique du psoriasis en plaques. Aucune donnée sur l'efficacité ou la

sécurité de ce médicament n'a été publiée. Ce médicament a fait l'objet d'un essai de phase II, randomisé, en double aveugle, contrôlé par véhicule et en groupes parallèles, sur 294 patients. Deux concentrations distinctes de M518101 ont été utilisées, 25 µg et 50 µg. Le M518101 a été comparé au calcipotriène et au véhicule témoin. Les patients ont utilisé les topiques deux fois par jour, et le principal résultat a été une amélioration de l'IGA à la semaine 8. Aucun résultat n'a été publié à l'issue de ce procès. Deux essais de phase III, randomisés, en double aveugle et contrôlés par véhicule ont été menés sur 537 patients et 788 patients, comparant le M518101 au véhicule et comparant le M518101 au véhicule et au calcipotriol, respectivement, mais aucun résultat n'a été publié. Ce médicament est actuellement en phase III des essais cliniques [96].

6.5.3.4 Crisaborole

Le Crisaborole (AN2728 2%) est un médicament non stéroïdien, à base de bore et à petites molécules, qui a récemment été approuvé par la FDA pour un usage topique dans la dermatite atopique légère à modérée. Ce médicament est un inhibiteur de la PDE-4 qui réduit la prolifération locale des cytokines pro-inflammatoires. Dans une étude de phase II, randomisée, en double aveugle et contrôlée par véhicule, la pommade au crisaborole à 2% a été comparée au contrôle par véhicule chez 68 patients atteints de psoriasis en plaques léger à modéré. Le principal résultat était le pourcentage de sujets ayant obtenu une note de "clair" à "presque clair" avec une amélioration de deux niveaux ou plus du score global d'évaluation du médecin au jour 84. Le Crisaborole a obtenu des résultats légèrement supérieurs à ceux du contrôle du véhicule (17,4 % contre 13,6 %, avec un intervalle de confiance de 95 % - 14,3 à 21,8). L'incidence des événements indésirables était comparable entre le groupe traité et le groupe témoin (véhicule). Le crisaborole a une absorption systémique minimale, ce qui en fait une option sûre avec un faible risque d'effets secondaires systémiques [96].

6.5.3.5 CT327

CT327 est un inhibiteur topique du récepteur kinase A de la tropomyosine pour le traitement du prurit lié au psoriasis. Un essai de phase IIb, randomisé, en double aveugle et contrôlé par véhicule a évalué l'efficacité de CT327 0,05%, CT327 0,1%, CT327 0,5% et du contrôle par véhicule dans le traitement du prurit associé au psoriasis chez 160 sujets. Le

résultat principal était le pourcentage de patients dont le score IGA avait changé à la semaine 8. Aucune amélioration n'a été constatée pour aucune dose de CT327 par rapport au véhicule. La maladie contrôlée a été obtenue par 2,5-5% et 10% des patients sous CT327 et véhicule, respectivement. Cependant, 70,6 % de la population étudiée a signalé des réductions statistiquement significatives du prurit et modification de l'indice de surface et de gravité du psoriasis (PASI). Lors de l'évaluation de l'influx de calcium médié par la capsaïcine dans les neurones sensoriels, une mesure de la signalisation du prurit, le CT327 a inhibé la réponse de la capsaïcine, indiquant que l'action du médicament se situe au niveau du facteur de croissance nerveuse-récepteur de la tropomyosine kinase A-récepteur transitoire potentiel du canal cationique de la sous-famille V membre 1 voie. Dans l'ensemble, le médicament semble bien toléré et aucun participant à l'étude n'a signalé de réaction au site d'application. CT327 est en phase II d'essais cliniques. [96].

6.5.3.6 LAS41004

Le LAS41004 est un médicament topique composé de bexarotène et de dipropionate de bétaméthasone. Cette combinaison de corticostéroïdes et de rétinoïdes est en cours d'évaluation pour le traitement du psoriasis en plaques léger à modéré. Le dipropionate de bétaméthasone se lie au récepteur des glucocorticoïdes dans le cytoplasme cellulaire, formant un complexe qui se transloque dans le noyau, s'homodimérise avec les éléments sensibles aux glucocorticoïdes sur l'ADN, et régule la réponse inflammatoire par la stimulation ou l'inhibition de la transcription des gènes. Les corticostéroïdes modulent également l'activation des cellules cibles, par le biais de seconds messagers et de récepteurs liés à la membrane, afin de réduire la réponse inflammatoire [97]. Le bexarotène, un dérivé de la vitamine A et agoniste sélectif du récepteur X rétinoïque (RXR), se lie et active les sous-types de RXR et module la croissance, la différenciation et l'apoptose des cellules. [98]. Un essai de phase II, randomisé, en double aveugle, contrôlé par véhicule et en groupes parallèles a été mené chez 40 patients atteints de psoriasis léger à modéré ; toutefois, aucun résultat n'a été publié [96].

6.5.3.7 Tofacitinib

Le tofacitinib est un inhibiteur JAK qui est en cours d'évaluation pour une utilisation topique dans le psoriasis, la dermatite atopique et l'alopécie areata. Le médicament fonctionne

en inhibant de manière compétitive le site de liaison de l'adénosine triphosphate des protéines JAK, inhibant ainsi l'activation du transducteur de signal en aval et l'activateur des protéines de transcription (STAT) qui servent normalement à réguler à la hausse les gènes pro-inflammatoires. Les effets indésirables étaient généralement légers à modérés et incluaient le plus souvent le prurit et la douleur au site d'application. Ce médicament est actuellement en phase II des essais cliniques [96].

6.5.4. Médicaments par voie orale

6.5.4.1 Prurisol

Le prurisol, acétate d'abacavir, est un analogue de la guanosine, inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, couramment utilisé comme thérapie contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Une étude de phase I, randomisée et ouverte, a évalué la pharmacocinétique, la sécurité et la tolérance d'une dose orale unique d'acétate d'abacavir administrée à des volontaires sains et la bioéquivalence avec le sulfate d'abacavir (Ziagen). Les patients ont reçu soit du Prurisol 50 mg, soit du Prurisol 100 mg, soit du Prurisol 200 mg, soit du Prurisol 350 mg, soit du Ziagen 300 mg. La principale mesure des résultats était l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps de l'abacavir dérivée du Prurisol et du Ziagen 24 h après la deuxième et la troisième dose du médicament à l'étude ou du médicament de référence. Aucun résultat de l'essai n'a été publié. Le prurisol est actuellement en phase II des essais cliniques pour le traitement du psoriasis [96].

6.5.4.1.1 XP23829 (ester d'acide fumarique)

Le XP23829 est un ester de l'acide fumarique, un promédicament du fumarate de monométhyle, ayant des effets anti-inflammatoires. Une étude de phase II, randomisée, en double aveugle, multicentrique, à groupes parallèles et contrôlée par placebo a évalué l'efficacité et la sécurité de trois doses de XP23829 chez 200 sujets atteints de psoriasis en plaques chronique modéré à sévère [96].

Les patients ont reçu soit du XP23829 400 mg une fois par jour, soit du XP23829 800 mg une fois par jour, soit du XP23829 400 mg administré deux fois par jour, soit un placebo une fois par jour pendant 12 semaines. La période de traitement de 12 semaines comprenait

une période de titrage de 3 semaines suivie de 9 semaines de traitement à la dose ciblée. Il y avait une phase d'élimination allant jusqu'à 4 semaines avant la randomisation pour les sujets qui prenaient auparavant des agents systémiques pour le traitement du psoriasis. Le principal critère d'évaluation était le pourcentage de changement dans le score PASI par rapport à la ligne de base à la semaine 12. À la douzième semaine, les sujets ont expérimenté une diminution de 38.1%, 48.2%, 50.7%, et 25.0% du score PASI par rapport à la ligne de base dans le groupe XP23829 400 mg une fois par jour, XP23829 800 mg une fois par jour, XP23829 400 mg deux fois par jour, et placebo, respectivement. Seuls les résultats de 800 mg une fois par jour et de 400 mg deux fois par jour étaient statistiquement significatifs ($p < 0,001$). XP23829 était sûr et généralement bien toléré. Il n'y avait pas de décès ou événement indésirable mettant la vie en danger. La majorité des événements indésirables étaient non graves, la diarrhée étant la plus fréquente. Les taux d'événements indésirables étaient cohérents avec ceux des autres médicaments de la classe des esters d'acide fumarique, allant de 22 à 40% dans les groupes de traitement XP23829 contre 15% pour le placebo. Ce médicament est actuellement en phase II des essais cliniques [96].

6.5.4.1.2 KD-025

Le KD-025 est un inhibiteur sélectif de la Kinase 2 associée à Rho. Cet agent a réduit la sécrétion d'IL-17 et d'IL-21 chez les sujets sains [99]. Dans une étude de phase II, non randomisée, ouverte, de détermination de la dose, évaluant la sécurité, la tolérabilité et l'activité du KD-025 chez 38 patients atteints de psoriasis, les sujets ont été randomisés pour recevoir 200 mg de KD-025 administrés deux fois par jour, 400 mg de KD-025 administrés une fois par jour ou 400 mg de KD-025 administrés deux fois par jour pendant la période d'étude de 12 semaines. La principale mesure des résultats était le pourcentage de patients atteignant le PASI50. À la semaine 12, le PASI50 a été atteint par 71%, 42% et 29% des sujets dans les groupes de 200 mg administrés deux fois par jour, 400 mg une fois par jour et 400 mg administrés deux fois par jour, respectivement. Ce médicament est actuellement en phase II des essais cliniques pour le traitement du psoriasis [96].

6.5.4.1.3 Alitretinoïn

L'alitrétinoïne est un acide rétinoïque qui se lie et active les récepteurs de l'acide rétinoïque et le récepteur X rétinoïque. Une fois activés, les récepteurs régulent la transcription des gènes et servent à inhiber la prolifération cellulaire et à induire la différenciation cellulaire [100]. Cet agent est en cours d'évaluation dans le traitement du psoriasis pustuleux palmo-plantaire (PPP). Dans une étude ouverte évaluant l'efficacité de l'alitrétinoïne dans le traitement du PPP, sept sujets ont été traités avec de l'alitrétinoïne orale à raison de 30 mg une fois par jour pendant 12 semaines. Le score moyen de l'indice de gravité de la surface du psoriasis pustuleux palmo-plantaire était de 17,5 avant le traitement à l'alitrétinoïne et 4,3 après le traitement. Cent pour cent des sujets ont obtenu une amélioration de 50 % de l'indice de gravité de la zone de psoriasis pustuleux palmo-plantaire à la semaine 12 [101]. Ce médicament est actuellement en phase II des essais cliniques pour le traitement du PPP [96].

6.5.4.1.4 Baricitinib

Le baricitinib est un inhibiteur oral des JAK 1 et 2. Cet agent se lie à JAK 1 et 2, inhibe son activation, inhibe la voie de signalisation JAK/STAT et diminue la production de cytokines inflammatoires [102]. Dans une étude de phase IIb, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, à dose variable évaluant l'innocuité et l'efficacité du baricitinib dans le traitement du psoriasis modéré à sévère, 271 sujets ont été randomisés pour recevoir du baricitinib oral 2 mg, 4 mg, 8 mg, 10 mg ou placebo une fois par jour pendant 12 semaines. Une amélioration de 75% du PASI (PASI75) a été obtenue à la semaine 12 chez 43%, 54% et 17% des sujets des groupes baricitinib 8 mg, baricitinib 10 mg et placebo, respectivement [103]. Ce médicament est actuellement en phase II des essais cliniques pour le traitement du psoriasis [96].

6.5.5. Médicaments injectables

6.5.5.1 Guselkumab

Le guselkumab est un anticorps monoclonal de l'immunoglobuline G1 humaine contre la sous-unité p19 de l'IL-23, une cytokine importante dans la pathogenèse du psoriasis [96]. Dans une étude de phase I, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, évaluant la sécurité, la tolérabilité et la réponse clinique du guselkumab dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère, 24 sujets ont été randomisés pour recevoir une injection sous-cutanée de placebo, de guselkumab 10 mg (G10), de guselkumab 30 mg (G30), de guselkumab 100 mg (G100) ou de guselkumab 300 mg (G300). À la 12e semaine, 100 % des sujets du groupe G300 avaient atteint le PASI75, contre 60 % des sujets des groupes G30 et G100, et 0 % du groupe placebo [104].

Ces résultats se sont généralement maintenus jusqu'à la semaine 24. La biopsie de la peau lésionnelle et non lésionnelle a révélé une diminution de l'épaisseur de l'épiderme, de l'expression des cellules T et de l'expression des cellules dendritiques dans les groupes de traitement par rapport au groupe placebo. L'incidence des effets indésirables était proportionnellement comparable dans les groupes placebo (50 %, n = 2) et de traitement (65 %, n = 13). Les événements indésirables les plus fréquents étaient des infections, notamment des infections des voies respiratoires supérieures, des infections des voies respiratoires inférieures, des bronchites, des folliculites, des gastro-entérites virales, de l'herpès simplex, des infections vaginales et des rhinopharyngites [104]. Le guselkumab a été approuvé par la FDA pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave en juillet 2017 [96].

6.5.5.2 Tildrakizumab

Le tildrakizumab est un anticorps monoclonal humanisé de haute affinité qui inhibe l'IL-23 en ciblant la sous-unité IL-23p19. Dans une étude de phase I en trois parties randomisée, contrôlée par placebo, séquentielle et à doses multiples croissantes, l'efficacité du tildrakizumab dans le traitement du psoriasis modéré à sévère a été évaluée. Dans les parties 1 et 3 de l'étude, le PASI75 a été atteint au jour 196 chez tous les sujets des groupes 3 mg / kg et 10 mg / kg. Dans la deuxième partie, le PASI75 a été atteint au jour 112 chez 10 des 15 sujets

du groupe 3 mg / kg et 13 des 14 sujets du groupe 10 mg / kg [105]. Dans une étude de phase IIb en trois parties, randomisée et en double aveugle, évaluant la sécurité et l'efficacité du tildrakizumab sous-cutané dans le traitement du psoriasis modéré à grave, 355 sujets ont été randomisés pour recevoir du tildrakizumab sous-cutané à 5 mg, 25 mg, 100 mg et 200 mg ou un placebo aux semaines 0 et 4 et toutes les 12 semaines jusqu'à la semaine 52 avec un suivi à la semaine 72. Le PASI75 a été atteint à la semaine 16 chez 33,3 % des sujets du groupe 5 mg, 64,4 % des sujets du groupe 25 mg, 66,3 % des sujets du groupe 100 mg et 74,4 % des sujets du groupe 200 mg contre 4,4 % des sujets du groupe placebo. L'incidence des effets indésirables était comparable dans le groupe de traitement et dans le groupe placebo ; les effets indésirables les plus fréquemment signalés étaient la nasopharyngite et les céphalées [106]. Ce médicament est actuellement en phase III des essais cliniques pour le traitement du psoriasis. [96].

6.5.5.3 Risankizumab

Le risankizumab, BI 655066, est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie à la sous-unité p19 de l'IL-23 empêchant l'activation du récepteur de l'IL-23. Une étude de phase I, à dose unique croissante, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, première étude de preuve de concept chez l'homme, a été réalisée pour évaluer les effets cliniques et biologiques de risankizumab chez les patients atteints d'une maladie modérée à grave le psoriasis. Les sujets ont été randomisés pour recevoir risankizumab IV 0,01 mg/kg, 0,05 mg/kg, 0,25 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 5 mg/kg, risankizumab sous-cutané 0,25 mg/kg, 1 mg/kg, ou placebo. PASI75, PASI90, et amélioration de 100 % de Le PASI de base (PASI100) a été atteint à la semaine 12 par 87%, 58% et 16% des sujets dans le risankizumab, respectivement. À la semaine 24, la proportion de patients traités par le risankizumab ayant obtenu un PASI75, PASI90 et PASI100 étaient de 71 % contre 13 % dans le groupe placebo ($p = 0,009$), 48 % contre 0 % dans le groupe placebo ($p = 0,024$) et 29 % contre 0 dans le groupe placebo ($p = 0,190$), respectivement. L'incidence des effets indésirables était comparable dans le groupe traité et dans le groupe placebo (65 % contre 88 %, respectivement). Les effets indésirables les plus fréquemment signalés sont les infections légères à modérées des voies respiratoires supérieures, les rhinopharyngites légères et les

céphalées légères à modérées. La gravité de l'événement indésirable ne semblait pas liée à la dose de risankizumab. Bien que quatre événements indésirables graves se soient produits dans les groupes de risankizumab, ces événements n'ont pas été considérés comme liés au traitement [107].

Dans une étude de phase II, randomisée, en double aveugle, avec contrôle actif, comparant l'efficacité du risankizumab et de l'ustekinumab dans le traitement du psoriasis modéré à grave, 166 sujets ont été randomisés pour recevoir du risankizumab 18 mg à la semaine 0 ; du risankizumab 90 mg aux semaines 0, 4 et 16 ; du risankizumab 180 mg aux semaines 0, 4 et 16 ; ou de l'ustekinumab 45 mg ou 90 mg, selon le poids corporel, aux semaines 0, 4 et 16 . Le PASI90 a été atteint à la semaine 12 chez 77% des sujets des groupes risankizumab 90 mg et 180 mg regroupés, contre 40% des sujets du groupe ustekinumab. Des effets indésirables graves sont survenus dans le groupe 180 mg de risankizumab (12 % des sujets), le groupe 90 mg de risankizumab (15 % des sujets) et le groupe ustekinumab (8 % des sujets) [108]. Ce médicament est actuellement en phase III des essais cliniques pour le traitement du psoriasis [96].

6.5.5.4 Abatacept

L'abatacept est une protéine de fusion soluble qui inhibe l'activation complète des cellules T en se liant aux CD80 et CD86 sur les cellules présentatrices d'antigènes, empêchant leur interaction avec les CD28 sur les cellules T. Cette protéine de fusion est composée du domaine extracellulaire de l'antigène 4 associé aux lymphocytes T cytotoxiques humains (CTLA-4) et de la portion Fc modifiée de l'immunoglobuline G1 humaine. Dans une étude de phase II randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, évaluant la sécurité et l'efficacité de l'abatacept dans le traitement de l'arthrite psoriasique, les sujets ont été randomisés pour recevoir deux doses d'abatacept 30 mg/kg, suivies de 10 mg/kg, d'abatacept 10 mg/kg, d'abatacept 3 mg/kg ou d'un placebo aux jours 1, 15 et 29 et tous les 28 jours. Le critère d'évaluation principal était le critère d'amélioration de 20 % du Collège américain de rhumatologie ; l'évaluation globale de l'enquêteur et le PASI ont été évalués comme critères d'évaluation secondaires. L'évaluation globale de l'investigateur "clair" ou "presque clair" a été atteint au jour 169 chez 21% des sujets du groupe abatacept 30/10 mg/kg, 25% des sujets

du groupe abatacept 10 mg/kg, 38% des sujets du groupe abatacept 3 mg/kg et 26% des sujets du groupe placebo, alors que le PASI50 a été atteint au 169^e jour dans 35%, 29%, 43% et 14% des sujets, respectivement [96]. Bien que ces résultats soient prometteurs, il convient de noter que le traitement par abatacept a entraîné l'apparition ou l'exacerbation du psoriasis dans certains cas. Ce médicament est actuellement en phase III des essais cliniques pour le traitement de l'arthrite psoriasique [96].

6.5.5.5 Neihulizumab

Le neihulizumab, AbGn-168H, est un anticorps monoclonal humanisé qui cible CD162 (également connu sous le nom de ligand 1 de la glycoprotéine P-sélectine) qui est exprimé sur les lymphocytes T activés. L'apoptose des cellules T activées est induite, entraînant une réduction des réponses immunitaires à médiation des cellules T. Ce médicament est étudié dans le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte et du psoriasis. Une étude multicentrique de phase II, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo et portant sur des doses multiples, menée chez 271 sujets atteints de psoriasis en plaques chronique modéré à grave, a examiné l'efficacité, l'innocuité, la tolérabilité et la pharmacocinétique de doses multiples de neihulizumab administrées par voie intraveineuse . Aucun résultat d'étude n'a été publié [96].

6.5.5.6 Namilumab

Le Namilumab, MT203, est un anticorps monoclonal humain contre le facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF), efficace dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Cet agent se lie au GM-CSF, une cytokine pro-inflammatoire, et l'empêche de se lier à son récepteur associé pour initier des processus de signalisation. L'inflammation à médiation par le GM-CSF est ainsi inhibée [96]. Une récente étude de phase II, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo et menée en groupes parallèles, a évalué l'efficacité du namilumab dans le psoriasis en plaques modéré à sévère, mesurée par le taux de réponse PASI75 à la semaine 12 . Cent vingt-deux participants atteints de psoriasis chronique en plaques modéré à sévère ont été répartis au hasard dans cinq groupes de traitement: namilumab 300 mg suivi de 150 mg jours 15, 43 et 71; namilumab 160 mg suivis de 80 mg aux jours 15, 43 et 71; namilumab 100 mg suivi de 50 mg aux jours 15,

43 et 71; namilumab 40 mg suivis de 20 mg les jours 15, 43 et 71; et un placebo. Le principal critère de jugement était le pourcentage de sujets atteignant le PASI75 à la semaine 12. Seul le namilumab 40 mg suivi de 20 mg était supérieur au placebo (9,5% contre 8,7%) bien que cela ne soit pas statistiquement significatif ($p = 0,162$) [96].

7. Conseils aux malades

7.1. Traitement

Les traitements du psoriasis visent à arrêter la croissance rapide des cellules de la peau et à éliminer les squames. Les options comprennent des crèmes et des pommades (thérapie topique), la lumineothérapie (photothérapie) et des médicaments par voie orale ou injectée. Les traitements que vous utilisez dépendent de la gravité du psoriasis et de sa réponse aux traitements précédents. Il se peut que vous deviez essayer différents médicaments ou une combinaison de traitements avant de trouver une approche qui vous convienne. Mais en général, la maladie réapparaît [109].

7.1.1. Thérapie topique

7.1.1.1 Corticostéroïdes

Ces médicaments sont les plus fréquemment prescrits pour le traitement du psoriasis léger à modéré. Ils sont disponibles sous forme de pommades, crèmes, lotions, gels, mousses, sprays et shampooings. Les pommades à base de corticostéroïdes doux (hydrocortisone) sont généralement recommandées pour les zones sensibles, comme le visage ou les plis cutanés, et pour traiter les plaques étendues. Les corticostéroïdes topiques peuvent être appliqués une fois par jour pendant les poussées, et un jour sur deux ou le week-end uniquement pour maintenir la rémission.

Votre médecin peut vous prescrire une crème ou une pommade corticostéroïde plus forte par exemple, du clobétasol pour les zones plus petites, moins sensibles ou plus difficiles à traiter.

L'utilisation à long terme ou la surutilisation de corticostéroïdes puissants peut amincir la peau. Avec le temps, les corticostéroïdes topiques peuvent cesser d'agir [109].

7.1.1.2 Analogues de la vitamine D

Les formes synthétiques de la vitamine D, telles que le calcipotriène et le calcitriol, ralentissent la croissance des cellules de la peau. Ce type de médicament peut être utilisé seul ou avec des corticostéroïdes topiques. Le calcitriol peut causer moins d'irritation dans les zones sensibles. Le calcipotriène et le calcitriol sont généralement plus chers que les corticostéroïdes topiques [109].

7.1.1.3 Rétinoïdes

Le tazarotène est disponible sous forme de gel et de crème et s'applique une ou deux fois par jour. Les effets secondaires les plus courants sont une irritation de la peau et une sensibilité accrue à la lumière.

Le tazarotène n'est pas recommandé si vous êtes enceinte, si vous allaitez ou si vous avez l'intention de devenir enceinte [109].

7.1.1.4 Les inhibiteurs de la calcineurine

Les inhibiteurs de la calcineurine tels que le tacrolimus et le pimecrolimus réduisent l'inflammation et l'accumulation de la plaque. Ils peuvent être particulièrement utiles dans les zones de peau mince, comme autour des yeux, où les crèmes stéroïdes ou les rétinoïdes sont trop irritants ou peuvent avoir des effets néfastes. Les inhibiteurs de la calcineurine ne sont pas recommandés si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, ou si vous avez l'intention de devenir enceinte. Ce médicament n'est pas non plus destiné à une utilisation à long terme en raison d'un risque potentiel accru de cancer de la peau et de lymphome [109].

7.1.1.5 Acide salicylique

Les shampooings et les solutions pour le cuir chevelu à base d'acide salicylique réduisent l'écaillage du psoriasis du cuir chevelu. Il peut être utilisé seul ou pour améliorer la capacité d'autres médicaments à pénétrer plus facilement la peau [109].

7.1.1.6 Goudron de houille

Le goudron de houille réduit l'entartrage, les démangeaisons et l'inflammation. Il est disponible en vente libre ou sur ordonnance sous différentes formes, comme le shampooing, la

crème et l'huile. Ces produits peuvent irriter la peau. Ils sont également salissants, tachent les vêtements et la literie et peuvent avoir une forte odeur [109].

Le traitement au goudron de houille n'est pas recommandé aux femmes enceintes ou qui allaitent.

7.1.1.7 La thérapie de Goeckerman

Certains médecins combinent le traitement au goudron de houille avec la lumineothérapie, connue sous le nom de thérapie de Goeckerman. Ces deux thérapies sont plus efficaces l'une que l'autre, car le goudron de houille rend la peau plus réceptive aux rayons UVB [109].

7.1.1.8 Anthraline

L'anthraline (un autre produit à base de goudron) est une crème utilisée pour ralentir la croissance des cellules de la peau. Elle peut également éliminer les squames et rendre la peau plus lisse. Elle ne doit pas être utilisée sur le visage ou les parties génitales. L'anthraline peut irriter la peau, et elle tache presque tout ce qu'elle touche. Il est généralement appliqué pendant une courte période, puis lavé [109].

7.1.2. La lumineothérapie

La lumineothérapie est un traitement de première ligne pour le psoriasis modéré à sévère, soit seul ou en combinaison avec des médicaments. Elle consiste à exposer la peau à des quantités contrôlées de lumière naturelle ou artificielle. Des traitements répétés sont nécessaires. Demandez à votre médecin si la photothérapie à domicile est une option pour vous [109].

7.1.2.1 Lumière du soleil

De brèves expositions quotidiennes au soleil (héliothérapie) pourraient améliorer le psoriasis. Avant de commencer un régime d'exposition au soleil, demandez à votre médecin quelle est la manière la plus sûre d'utiliser la lumière naturelle pour le traitement du psoriasis [109].

7.1.2.2 UVB à large bande

Des doses contrôlées de lumière UVB à large bande provenant d'une source de lumière artificielle permettent de traiter des taches uniques, le psoriasis généralisé et le psoriasis qui ne s'améliore pas avec les traitements topiques. Les effets secondaires à court terme peuvent comprendre des rougeurs, des démangeaisons et une sécheresse de la peau. Une hydratation régulière peut contribuer à soulager votre inconfort [109].

7.1.2.3 UVB à bande étroite

La luminothérapie UVB à bande étroite pourrait être plus efficace que le traitement UVB à large bande et, dans de nombreux endroits, elle a remplacé la thérapie à large bande. Elle est généralement administrée deux ou trois fois par semaine jusqu'à ce que la peau s'améliore, puis moins fréquemment dans le cadre d'une thérapie d'entretien. La photothérapie UVB à bande étroite peut toutefois provoquer des brûlures plus graves et plus durables [109].

7.1.2.4 Psoralène plus ultraviolet A (PUVA)

Ce traitement consiste à prendre un médicament photosensibilisant (psoralène) avant l'exposition aux UVA. La lumière UVA pénètre plus profondément dans la peau que la lumière UVB, et le psoralène rend la peau plus sensible à l'exposition aux UVA. Ce traitement plus agressif améliore constamment la peau et souvent utilisé pour les cas de psoriasis plus graves. Les effets secondaires à court terme comprennent les nausées, les maux de tête, les brûlures et les démangeaisons. Les effets secondaires à long terme comprennent une peau sèche et ridée, des taches de rousseur, une sensibilité accrue au soleil et un risque accru de cancer de la peau, notamment de mélanome [109].

7.1.2.5 Laser à excimère

Avec cette forme de luminothérapie, une forte lumière UVB ne cible que la peau affectée. La thérapie au laser excimer nécessite moins de séances que la photothérapie traditionnelle car elle utilise une lumière UVB plus puissante. Les effets secondaires peuvent comprendre des rougeurs et des cloques [109].

7.1.3. Médicaments par voie orale ou injectée

Si vous souffrez de psoriasis modéré à sévère ou si d'autres traitements n'ont pas fonctionné, votre médecin peut vous prescrire des médicaments par voie orale ou injectée (systémique). En raison du risque d'effets secondaires graves, certains de ces médicaments ne sont utilisés que pendant de brèves périodes et peuvent être alternés avec d'autres traitements [109].

7.1.3.1 Les stéroïdes

Si vous avez quelques petites plaques de psoriasis persistantes, votre médecin peut vous suggérer une injection de triamcinolone directement dans les lésions [109].

7.1.3.2 Rétinoïdes

L'acitrétine et d'autres rétinoïdes sont des gélules utilisées pour réduire la production de cellules cutanées. Les effets secondaires peuvent comprendre la sécheresse de la peau et les douleurs musculaires. Ces médicaments ne sont pas recommandés si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, ou si vous avez l'intention de le devenir [109].

7.1.3.3 Méthotrexate

Habituellement administré chaque semaine en une seule dose orale, le méthotrexate diminue la production de cellules cutanées et supprime l'inflammation. Il est moins efficace que l'adalimumab et l'infliximab . Il peut provoquer des troubles gastriques, une perte d'appétit et de la fatigue. Les personnes qui prennent du méthotrexate à long terme doivent subir des tests permanents pour surveiller leur numération sanguine et leur fonction hépatique. Les hommes et les femmes doivent arrêter de prendre du méthotrexate au moins trois mois avant de tenter de concevoir un enfant. Ce médicament n'est pas recommandé lorsque vous allaitez [109].

7.1.3.4 Cyclosporine

Prise par voie orale pour un psoriasis sévère, la cyclosporine supprime le système immunitaire. Son efficacité est similaire à celle du méthotrexate, mais elle ne peut pas être utilisée en continu pendant plus d'un an. Comme d'autres immunosuppresseurs, la

cyclosporine augmente le risque d'infection et d'autres problèmes de santé, y compris le cancer. Les personnes qui prennent de la cyclosporine ont besoin d'une surveillance continue de leur tension artérielle et de leur fonction rénale [109].

Ces médicaments ne sont pas recommandés si vous êtes enceinte, si vous allaitez ou si vous avez l'intention de devenir enceinte [109].

7.1.4. Les produits biologiques

Ces médicaments, généralement administrés par injection, modifient le système immunitaire de manière à perturber le cycle de la maladie et à améliorer les symptômes et les signes de la maladie en quelques semaines. Plusieurs de ces médicaments sont approuvés pour le traitement du psoriasis modéré à sévère chez les personnes qui n'ont pas répondu aux traitements de première ligne. Les options thérapeutiques se développent rapidement. Citons par exemple l'étanercept, l'infliximab, l'adalimumab, l'ustekinumab, le secukinumab et l'ixekizumab. Ces types de médicaments sont coûteux et peuvent être couverts ou non par les régimes d'assurance maladie [109].

Les produits biologiques doivent être utilisés avec prudence car ils risquent de supprimer votre système immunitaire de manière à augmenter votre risque d'infections graves. En particulier, les personnes qui suivent ces traitements doivent être soumises à un dépistage de la tuberculose [109].

7.1.5. Considérations relatives au traitement

Bien que les médecins choisissent des traitements en fonction du type et de la gravité du psoriasis et des zones de peau touchées, l'approche traditionnelle consiste à commencer par les traitements les plus légers comme les crèmes topiques et luminothérapie aux ultraviolets (photothérapie) chez les personnes présentant des lésions cutanées typiques (plaques), puis à passer à des traitements plus puissants uniquement si nécessaire. Les personnes atteintes de psoriasis pustuleux ou érythrodermique ou d'arthrite associée ont généralement besoin d'une thérapie systémique dès le début du traitement. L'objectif est de trouver le moyen le plus efficace de ralentir le renouvellement des cellules avec le moins d'effets secondaires possibles [109].

7.2. Sur le psoriasis

Le psoriasis est une pathologie imprédictible : quelques patients en pâtissent en permanence, tandis que certains n'ont que des poussées périodiques. En tout cas pour l'instant il n'existe pas un traitement définitif du psoriasis. Comme déjà indiqué, le psoriasis est une pathologie chronique, défini comme une dérégulation de l'immunité déclenchée par des stimuli environnementaux et génétiques. Il est donc important de contrôler l'inflammation et de maintenir la maladie à un niveau acceptable. Ces buts sont réalisables grâce à une collaboration à long terme et une bonne coopération avec votre médecin. Le suivi du psoriasis peut permettre d'éviter les comorbidités, Un style de vie équilibré constitue un moyen indispensable pour les éviter. Si vous présentez une autre pathologie, il faut vous adresser à votre médecin [110].

La majorité des patients atteints de psoriasis changent trop rapidement leur médecin. Toutefois, le traitement du psoriasis demande du temps, il faut être patient pour pouvoir voir des résultats du traitement. Vous pouvez consulter un autre médecin si un traitement n'est pas efficace ou si vous ne le tolérez pas bien.

Pourtant, il est nécessaire de comprendre que dans la majorité des pays, le psoriasis est une affection qui traitée suivant une " démarche thérapeutique ". Donc il faut respecter le traitement proposé par le médecin et le bon suivi de la prescription [110].

Il faut éviter consulter plusieurs médecins, parce qu'il est fort probable que vous recommenciez le même parcours thérapeutique de départ [110].

Les symptômes du psoriasis de nombreuses personnes commencent ou s'aggravent en raison d'un certain événement, appelé "déclencheur", il faut les éviter.

Les déclencheurs les plus courants sont les suivants [111] :

- Une blessure à la peau telle qu'une coupure, une éraflure, une piqûre d'insecte ou un coup de soleil (c'est ce qu'on appelle la réaction de Koebner)
- La consommation excessive d'alcool
- Fumer

- Stress
- Certains médicaments tels que le lithium, certains antipaludéens, les anti-inflammatoires dont l'ibuprofène, Inhibiteur de l'enzyme de conversion (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle) et les bêta-bloquants (utilisés pour traiter l'insuffisance cardiaque congestive)
- D'autres troubles immunitaires, tels que le VIH, qui provoquent une poussée de psoriasis ou sa première apparition [111].

7.3. Cures thermales

Les bienfaits de l'eau thermale dans différentes maladies sont connus depuis l'Antiquité. Au cours des dernières décennies, une réévaluation de l'utilisation de l'eau minérale pour le traitement de plusieurs états pathologiques a eu lieu dans le monde entier. Aujourd'hui, la thérapie par l'eau est pratiquée dans de nombreux pays qui possèdent une variété de sources minérales considérablement différentes par leur origine hydrogéologique, leur température et leur composition chimique [112].

L'eau thermale et la balnéothérapie présentent plusieurs avantages : cette approche ne nécessite aucun produit chimique ou médicament potentiellement dangereux ; il n'y a pratiquement pas d'effets secondaires pendant et après le traitement, et le risque pour la santé et le bien-être général du patient est faible. Cependant, il est difficile d'évaluer l'efficacité de cette approche thérapeutique dans la pratique clinique en raison de la complexité des mécanismes moléculaires qui sous-tendent son efficacité. Nous passons ici en revue les connaissances actuelles sur les bases chimiques, immunologiques et microbiologiques des effets thérapeutiques de l'eau thermale, en mettant l'accent sur les maladies inflammatoires chroniques de la peau [112].

Il y a beaucoup de centres de cure thermale pour le psoriasis dans le monde, en Maroc ; la Mer Morte en Israël et en Jordanie, certaines en Tunisie, en Algérie et plusieurs d'autres en Roumanie, en Islande, en Turquie, en Hongrie, ... [113].

Les caractéristiques de l'eau sont variables d'un centre à l'autre. On trouve des eaux riches en arsenic, d'autres en sélénium, en sodium et bicarbonate de soude ou en soufre, C'est

pour cela on remarque une différenciation de bénéfice thérapeutique. L'objectif des cures thermale est d'atteindre un soulagement momentané pour les les malades de psoriasis. L'avis de médecin est nécessaire avant de commencer les seances de cure thermale [113].

7.4. Les produits parapharmaceutiques

Les produits pharmaceutiques sont des soins complémentaires aux traitements du psoriasis. Ils diminuent la sensation d'inconfort et améliorent l'aspect esthétique de la peau, ce qui entraîne un impact positif sur la qualité de vie des patients atteints de psoriasis.

7.4.1. Les hydratantes cutanés/les émollients

Les émollients induisent un film occlusif qui limite l'évaporation de l'eau des parties plus profondes de la peau et permet à la couche cornée de se réhydrater. L'application de facteurs d'hydratation naturels induit une augmentation de la capacité de la couche cornée à retenir l'eau [114]. L'application régulière d'émollients améliore le confort et réduit la desquamation, la fissuration et les démangeaisons chez les patients atteints de psoriasis en plaques ou du cuir chevelu. En outre, les émollients peuvent augmenter l'efficacité des corticostéroïdes topiques en améliorant la pénétration à travers les couches de la peau. Les directives de soins pour la gestion du psoriasis et de l'arthrite psoriasique indiquent que lorsqu'ils sont utilisés comme contrôle dans les essais de stéroïdes topiques, les hydratants topiques non médicamenteux ont montré un taux de réponse allant de 15 à 47%. Les émollients sont généralement bien tolérés. Cependant, ils peuvent provoquer des effets secondaires tels que la dermatite d'irritation, la dermatite de contact allergique, l'allergie aux parfums ou à d'autres composants, les picotements, l'acné cosmétique et les troubles pigmentaires [114].

Il y a plusieurs types d'émollients, Les crèmes ou laits : ce sont caractérisés par une texture plus onctueuse et les baumes ils sont plus épais et plus gras.

7.4.2. Les kératolytiques

7.4.2.1 Urée

L'urée est connue pour ses effets protéolytiques, kératolytiques, hydratants, hygroscopiques, améliorant la pénétration, éclaircissant l'épiderme et antiprurigineux. L'action hydratante de l'urée dans les peaux sèches et squameuses a été largement étudiée et est bien acceptée.

Fluhr et al, ont suggéré que la biosynthèse des lipides pourrait être augmentée par l'application topique d'urée hautement concentrée. Il a donc été démontré que l'urée réduit l'hyperprolifération épidermique et induit la différenciation cellulaire. En raison de leur innocuité, les préparations contenant de l'urée représentent la norme dans le traitement adjuvant du psoriasis juvénile. Seuls des effets secondaires non systémiques ont été signalés, les irritations légères étant les plus fréquentes, ce qui fait de l'urée un médicament topique sûr et bien toléré [114].

7.4.2.2 Alpha-Hydroxy -acide et Poly-Hydroxy- acide

Les acides α -hydroxylés, notamment l'acide glycolique et l'acide lactique, sont utilisés dans les solutions chimiques de peeling pour exfolier la peau épaissie dans les conditions hyperkératosiques. Cependant, leur utilisation dans le traitement du psoriasis n'a été préconisée que récemment et par conséquent, ils ne sont pas mentionnés comme agents kératolytiques dans les directives relatives au psoriasis. Les alpha hydroxy acides pénètrent l'épiderme, induisant une augmentation du renouvellement de la couche cornée et provoquent une desquamation de la couche la plus externe sans altérer la fonction de barrière [114].

Les poly-hydroxy- acides contribuent également à l'expansion cutanée et peuvent fournir les composants des glycosaminoglycanes. Les poly-hydroxy- acides ont des propriétés antioxydantes et hydratantes et peuvent protéger la peau psoriasique dont la barrière cutanée est perturbée. Lorsqu'ils sont utilisés en association avec des corticostéroïdes topiques, Les alpha hydroxy acides ou les poly-hydroxy- acides exercent un effet synergique et réduisent l'atrophie cutanée induite par les stéroïdes [114].

7.5. Hygiène Conseils

- La température adéquate d'eau dois-je choisir pour me laver ?

Il est souhaitable de prendre une douche à l'eau tiède. En réalité, la chaleur aggrave la sécheresse de la peau et provoque une réapparition de l'inflammation, déclenchant ainsi le psoriasis [115].

- Nombre de douches maximum ?

1 ou 2 douches par jour de 5 à 10 minutes. Il est conseillé d'éviter de trop laisser la peau en contact avec l'eau durant une période trop prolongée car l'eau est généralement calcaire, ce qui provoque l'assèchement de la peau [115].

- Comment choisir les produits pour se laver ?

Les gels ou pains "sans savon" sont préférés ou des produits ayant un PH neutre, à savoir un PH semblable à celui de notre peau [115].

- Comment choisir un shampoing pour ne pas endommager mon cuir chevelu ?

Un shampoing à utilisation quotidien ou un shampoing dermatologique doux est souhaitable plutôt qu'un produit parfumé qui irritera le cuir chevelu desséché [115].

- Comment puis-je me nettoyer le visage ?

Nettoyez le visage en utilisant un pain dermatologique ou bien encore sans savon.

En ce qui concerne le démaquillage, on peut recourir aux solutions micellaires qui ne nécessitant pas de rinçage, dénuées de parfum si vous ne tolérez pas l'eau. [115].

Le nettoyage à l'aide d'un coton sur une peau fragile ou sèche n'est pas recommandé parce que la friction rend la peau rouge et relance l'inflammation. [115].

- Puis-je aller à la mer ou à la piscine?

Le sel et le chlore risquent d'être irritants, mais ne vous empêchez pas de vous baigner si vous le souhaitez, on respectant quelques instructions : A utiliser auparavant chaque bain une crème de protection, sans négliger de se nettoyer à l'eau en partant [115].

En cas d'absence de crème de protection, il est conseillé de prendre une douche immédiatement après la baignade et utiliser une crème ou un lait hydratant [115].

- Conseils pour se raser

Il faut éviter toute application de cire chaude ou froide, y compris sur une peau qui semble saine car risque d'apparition du phénomène de Koebner [116].

Il faut éviter les lésions cutanées, ne pas utiliser les lotions post-rasage.

Soyez tranquille, prenez votre temps dans le rasage, il est préférable d'utiliser un rasoir électrique de la meilleure qualité, privilégiez une huile douce pour le rasage à base de composants naturels [116].

7.6. Conseils du pharmacien

Le pharmacien est chargé de surveiller la validité de la prise en charge médicamenteuse et de l'éducation thérapeutique du malade. Il dispose beaucoup de connaissances suffisantes pour l'orientation adéquate des patients [117].

Le pharmacien peut présenter une réelle valeur ajoutée pour soutenir les patients durant toute la période de leur maladie avec des recommandations adéquats pour faciliter leur vie journalière. Il faut envisager de proposer aux patients une série d'émollients en combinaison avec leurs traitements, pour une meilleure hydratation de leur peau. Il convient d'informer les patients que le psoriasis se développe en poussées et il est aggravé par plusieurs facteurs comme les chocs émotionnels, la fatigue et le stress qui sont susceptibles de favoriser l'apparition de ces crises. Donnez des conseils utiles sur le mode de vie, le tabagisme et la consommation d'alcool sont des éléments aggravants de psoriasis. Enfin le pharmacien doit informer le patient sur l'utilité et l'importance du respect de posologie, les horaires de prise et la durée du traitement a pour objectif d'obtenir de bons résultats de traitement [117].

8. Les médicaments commercialisés au Maroc (exemples)

Voie d'administration	Dénomination commune internationale (DCI)	Nom commercial	Prix
Voie topique	Clobéatasol	DERMOVAL 0.05 %, Crème	17.40 dhs
		DERMOVAL 0.05 %, Gel	40.00 dhs
	Betamethasone	DIPROSONE 0.05%, Crème	32.50 dhs
	Bétaméthasone/Chlorocresol	BETNEVAL 0.1 %, Crème	12.00 dhs
	Betamethasone/Acide Salicylique	SKINOSALIC 0.05% / 3%, Pommade	26.50 dhs
		SKINOSALIC, Lotion	34.70 dhs
	Fluocinonide	TOPSYNE 0.025%, GEL	25.50 dhs
		TOPSYNE APG 0.005% Pommade	24.20 dhs
	Désoximétasone Monohydratée Microcristallisée	TOPICORTE 0.25 %, Crème	24.60 dhs
	Beclométhasone	CLENIDERM, Crème dermique	20.00 dhs
	Désonide	LOCAPRED 0.001, Crème	16.60 dhs
	Hydrocortisone	HYDRACORT 0.005, Crème	40.40 dhs
	Calcipotriol	DAIVONEX 50 µG/G, Pommade	124.60 dhs
		DAIVONEX 50 µG / G, Solution pour cuir chevelu	251.00 dhs
		DAIVONEX 50 µG / G, Crème	151.30 dhs
	Calcipotriol/Bétaméthasone	DAIVOBET 50 µG / 0.5 MG / G, Gel dermique	441.00 dhs

	GLYCEROL 15 % PARAFFINE LIQUIDE 2 % VASELINE 8 %	DEXERYL, Crème	51.00 dhs
Voie orale	Acitrétine	NEOTIGASON 25 mg Gélule	745.00 dhs
		NEOTIGASON 10 mg Gélule	340.00 dhs
	Cyclosporine	IMUSPORIN 25 MG, Capsule molle	1691.00 dhs
		NEORAL 25 MG, Capsule molle	653.00 dhs
		EQUORAL 100 MG / ML, Soluté buvable	1622.00 dhs
		SANDIMMUM 100 MG, Gouttes buvables	1746.00 dhs
Voie injectable	Etanercept	ENBREL 25 MG, Solution injectable	3910.00 dhs
		ENBREL 50 MG, Solution injectable en stylo pré-rempli	8365.00 dhs
	Adalimumab	HUMIRA 40 MG, Injectable	7763.00 dhs
	Méthotrexate	METHOTREXATE BIODIM 25 MG, Solution injectable	47.10 dhs
		METHOTREXATE MYLAN 5 G, Solution injectable	11067.00 dhs
		METHOTREXATE MYLAN 100 MG / ML, Solution injectable	3439.00 dhs

	Infliximab	REMICADE 100 MG, Poudre pour solution à diluer pour perfusion	5925.00 dhs
		REMSIMA 100 MG, Poudre pour solution à diluer pour perfusion	4267.00 dhs
	Ustekinumab	STELARA 45 MG, Solution injectable	29754.00 dhs
		STELARA 130 MG, Solution à diluer pour perfusion	26060.00 dhs
	Secukinumab	COSENTYX 150 MG, Solution injectable en seringue préremplie	11617.00 dhs
		COSENTYX 150 MG, Solution injectable en stylo prérempli	12430.00 dhs
	Dexamethasone Acetate	PHOSPHATE DE DEXAMETHASONE MYLAN 20mg/5ml Solution injectable	272.00 dhs
	Bethamethasone	CELESTENE 8 MG / 2 ML, Solution injectable	29.40 dhs

Source : medicament.ma [118]



Conclusion



L'armement pour le psoriasis s'est considérablement développé au fil des ans. Les praticiens disposent d'une multitude d'options de traitement, notamment les médicaments topiques, les médicaments systémiques et la photothérapie. Même au sein de ces catégories, la recherche moderne a diversifié nos options. Pour une maladie limitée, nous pourrions choisir des corticostéroïdes topiques, des inhibiteurs topiques de la calcineurine ou des analogues topiques de la vitamine D. Pour les maladies plus étendues, des médicaments systémiques tels que les médicaments à petites molécules, les produits biologiques, le méthotrexate, la cyclosporine ou les dérivés de la vitamine A peuvent être envisagés. Cependant, ces options sont inutiles si les patients choisissent de ne pas suivre le régime. Des études ont constaté une mauvaise observance en dermatologie dans toutes les catégories de traitement. Dans la prise en charge du psoriasis, il est important de s'assurer que les patients adhèrent au schéma thérapeutique prescrit, tout comme il est important de choisir le meilleur schéma thérapeutique. L'optimisation du rapport médecin-patient est importante lors des discussions sur l'observance et de la mise en œuvre de stratégies d'amélioration de l'observance. Les efforts visant à améliorer l'observance peuvent indirectement réduire la charge de morbidité globale du psoriasis.

Les nouveaux traitements développés sont de plus en plus ciblés, la science étant le moteur des avancées pharmacologiques plutôt que de la sérendipité. La possibilité pour les patients atteints de psoriasis d'obtenir une rémission clinique à long terme grâce à une thérapie biologique ciblée devient donc très prometteuse. Avec l'efficacité croissante de ces nouveaux traitements. Malgré les avancées révolutionnaires dans le traitement du psoriasis, notre expérience à long terme de ces composés est encore très limitée, et des preuves solides de la sécurité à long terme sont encore une nécessité absolue avec les médicaments nouvellement développés. Cependant, le "remède" ultime pour le psoriasis est encore loin. Cela impliquera très probablement une thérapie génique ou une modulation de la réponse immunitaire pour prévenir la sensibilisation initiale ou pour induire une désensibilisation aux déclencheurs antigéniques qui déclenchent et entretiennent la maladie.

Des recherches continues sont nécessaires pour élucider pleinement l'immunopathogenèse complexe du psoriasis, en particulier des études visant à examiner le rôle des facteurs environnementaux dans le développement et l'exacerbation du psoriasis, la fonction des gènes de prédisposition au psoriasis et les facteurs associés à la rémission spontanée.



Résumés



Résumé

Titre : psoriasis : Traitements et conseils à l'officine

Auteur : DEHAYNI Youness

Mots Clés : psoriasis-physiopathologie- traitements-Pistes thérapeutiques-conseils

Le psoriasis est une maladie chronique et inflammatoire de la peau se développant par poussées. Il est représenté par une lésion érythémato-squameuse, une plaque rouge bien limitée. Il s'agit d'une maladie systémique avec de nombreuses comorbidités graves connues, dont le rhumatisme psoriasique. En outre, le psoriasis est associé à la dépression, à l'anxiété, ce qui amène les patients à limiter leurs interactions sociales et les empêche de nouer des relations étroites et intimes avec les autres. Le psoriasis peut se manifester à tout âge. Cependant, l'apparition de la maladie semble suivre une distribution bimodale, atteignant son apogée vers l'âge de 20-30 ans et à nouveau vers l'âge de 50-60 ans. Son apparition est provoquée chez des sujets génétiquement prédisposés par divers facteurs environnementaux. Des antécédents familiaux de la maladie sont fréquents. Pour le moment, il n'existe pas de remède à cette maladie, mais les traitements peuvent atténuer les symptômes et rendre la qualité de vie meilleure. Le psoriasis touche approximativement 125 millions de personnes dans le monde entier, qui est 2,2% de la population mondiale. Un soutien psychologique adapté permet de faire face à la maladie. Le pharmacien a un véritable rôle dans la prise en charge du psoriasis. Pendant la dispensation, il a pour mission de veiller à la bonne observance et à la bonne utilisation des traitements. Le pharmacien doit être attentif, rassurer, conseiller, et avoir une bonne connaissance des différents instruments existants pour en parler avec son malade.

Abstract

Title: psoriasis : Treatments and advice at the pharmacy

Auteur : DEHAYNI Youness

Keywords: psoriasis-physiopathology- Therapeutic approaches -treatments-advice

Psoriasis is a chronic and inflammatory skin disease that develops in flare-ups. It is represented by an erythematous squamous lesion, a well-limited red plaque. It is a systemic disease with many known serious comorbidities, including psoriatic arthritis. In addition, psoriasis is associated with depression, anxiety, which causes patients to limit their social interactions and prevents them from forming close and intimate relationships with others. Psoriasis can occur at any age. Nevertheless, the apparition of the disease appears to follow a bimodal distribution, with a peak around the age of 20-30 years and a peak around the age of 50-60 years. Its appearance is caused in genetically predisposed subjects by various environmental factors. A family history of the disease is common. At this time, there is no cure for this disease, but treatments can reduce symptoms and improve quality of life. Psoriasis affects approximately 125 million people worldwide, representing 2.2% of the world population. Appropriate psychological support helps to cope with the disease. The pharmacist has a real role to play in the management of psoriasis. During dispensing, the pharmacist's mission is to ensure proper compliance and proper use of treatments. The pharmacist must be attentive, reassure, advise, and have a good knowledge of the various existing instruments in order to discuss them with the patient.

ملخص

المؤلف: السيد يونس دحايني

العنوان : الصدفية علاجات ونصائح في الصيدلية

الكلمات الأساسية: الصدفية - الفيزيولوجيا المرضية - العلاجات - السبل العلاجية - النصيحة

الصدفية مرض التهابي مزمن يصيب الجلد يتطور في حالات النوبات الجلدية. يتم تمثيله بأفة حمامية حرشفية ، وهي عبارة عن لويحة حمراء واضحة المعالم ، وهو مرض جهازى مع العديد من الأمراض المصاحبة الخطيرة المعروفة ، بما في ذلك التهاب المفاصل الصدفي ، بالإضافة إلى أن الصدفية مرتبطة بالاكتئاب والقلق، مما يتسبب في إصابة المرضى. للحد من تفاعلاتهم الاجتماعية ومنعهم من تكوين علاقات وثيقة وحميمة مع الآخرين. يمكن أن تبدأ الصدفية في أي عمر. ومع ذلك، يبدو أن ظهور المرض يتبع توزيعاً ثنائياً الشكل، يبلغ ذروته في سن 20-30 عامًا ومرة أخرى في سن 50-60 عامًا. يحدث ظهوره في موضوعات مهياة وراثيا بسبب عوامل بيئية مختلفة. من الشائع وجود تاريخ عائلي للمرض. في الوقت الحالي ، لا يوجد علاج لهذا المرض ، لكن العلاجات يمكن أن تخفف الأعراض وتحسن نوعية الحياة. تصيب الصدفية ما يقرب من 125 مليون شخص في جميع أنحاء العالم، أي 2.2٪ من سكان العالم. الدعم النفسي المناسب يجعل من الممكن التعامل مع المرض. للصيدلي دور حقيقي في علاج الصدفية. خلال فترة صرف الأدوية ، مهمته هي ضمان التقيد الجيد والاستخدام الجيد للعلاجات. يجب أن يكون الصيدلي يقظاً ، ومطمئناً ، وتقديم النصيحة ، ولديه معرفة جيدة بمختلف الأدوات الموجودة للتحدث عنها مع مريضه.



Références



- [1]. [https://www.news-medical.net/health/Psoriasis-Epidemiology-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Psoriasis-Epidemiology-(French).aspx). (consulté le 25/08/2020).
- [2]. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*. 2013;133(2):377–85.)
- [3]. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13(3):450–6.
- [4]. Andressen C, Henseler T [Inheritance of psoriasis. Analysis of 2035 family histories]. *Hautarzt*. 1982;33(4):214–7.
- [5]. Lebwohl MG, Bachelez H, Barker J, Girolomoni G, Kavanaugh A, Langley RG, Paul CF, Puig L, Reich K, van de Kerkhof PC. Patient perspectives in the management of psoriasis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(5):871–881.e871–830.
- [6]. Agarwal S, Krishnamurthy K. Histology, Skin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cité le 15/09/2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537325/>
- [7]. Histologie de la peau et des follicules pileux, Catherine Prost-Squarcioni, *Med Sci (Paris)* 2006 ; 22 : 131–137
- [8]. Murphrey MB, Miao JH, Zito PM. Histology, Stratum Corneum. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cité le 01/10/2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513299/>
- [9]. Sandrine Ellero-Simatos biologiedelapeau : <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?rubrique35> (consulté le 10/10/2020).
- [10]. <https://sante.lefigaro.fr/mieux-etre/beaute/structures-roles-peau/comment-se-renouvelle-peau> (consulté le 13/10/2020).
- [11]. P.C.M. van de Kerkhof, Chapter 1, Textbook of Psoriasis SECOND EDITION, Edited by P.C.M. van de Kerkhof, 360 pages, © 2003 by Blackwell Publishing Ltd, ISBN 1-4051-0717-0, P 3-29
- [12]. <http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article9> (consulté le 01/11/2020).
- [13]. <http://www.huidziekten.nl/zakboek/dermatosen/ptxt/Psoriasis.htm> (consulté le 14/11/2020).
- [14]. <http://fr.slideshare.net/gcfaure/psoriasis-2014> (consulté le 20/11/2020).

- [15]. Le Maître, M. Le psoriasis en médecine générale. 1ère édition. Rueil-Malmaison : ARNETTE Ed, 2005. 138p.
- [16]. Bull. Acad. Natle Méd., 2014, 198, no 1, 17-30, séance du 21 janvier 2014
- [17]. https://www.therapeutique-dermatologique.org/IMG/pdf/9635-eadv_psoriasis-7-psoriasis_and_genetics_fr.pdf (consulté le 25/11/2020).
- [18]. Pedersen OB, Svendsen AJ, Ejstrup L, Skytthe A, Junker P. On the heritability of psoriatic arthritis. Disease concordance among monozygotic and dizygotic twins. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(10):1417–1421
- [19]. Chandran V. The genetics of psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013; 44(2):149–156.
- [20]. Remy Pollock and Vinod Chandran, Chapter 2, Psoriasis and psoriatic arthritis : pathophysiology, therapeutic intervention, and complementary medicine, Edited by Siba P. Raychaudhuri, Smriti K. Raychaudhuri & Debasis Bagchi, CRC Press/Taylor & Francis Group, 2018, Published January 24, 368 Pages, International Standard Book Number-13: 978-1-4987-5606-8 (Hardback), P 9-32
- [21]. Winfield JM. Psoriasis as a sequel to acute inflammations of the tonsils: A clinical note. *J Cutan Dis.* 1916;34:441–443.
- [22]. 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;149(3):530–534
- [23]. McFadden JP, Baker BS, Powles AV, Fry L. Psoriasis and streptococci: The natural selection of psoriasis revisited. *Br J Dermatol.* 2009;160(5):929–937.
- [24]. 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;176(11):7104–7111
- [25]. Morar N, Willis-Owen SA, Maurer T, Bunker CB. HIV associated psoriasis: Pathogenesis, clinical features, and management. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(7):470–478
- [26]. Mallon E, Bunker CB. HIV-associated psoriasis. *AIDS Patient Care STDS.* 2000;14(5):239–246.
- [27]. BRIAN KIRBY and ROSALIND HUGHES, Chapter 6, Psoriasis Second Edition, Edited by M. Alan Menter, Caitriona Ryan, CRC Press, Taylor & Francis Group, [2017], 278 pages, ISBN 9781498700528 (hardback : alk. paper), P 39-43.

- [28]. O'Doherty CJ, MacIntyre C. Palmoplantar pustulosis and smoking. *BMJ*. 1985;291(6499):861–864
- [29]. Shahrads MB, Shahrads EB, John YK. Smoking and psoriasis. *Skinmed*. 2005;4(3):174–176.
- [30]. Li W, Han J, Choi HK, Qureshi AA. Smoking and risk of incident psoriasis among women and men in the United States: A combined analysis. *Am J Epidemiol*. 2012;175(5):402–413
- [31]. Tobin A-M, Veale DJ, Fitzgerald O, et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37(7):1386–1394.
- [32]. Beissert S, Schwarz T. Mechanisms involved in ultraviolet light-induced immunosuppression. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 1999;4(1):61–64.
- [33]. Rutter KJ, Watson REB, Cotterell LF, Brenn T, Griffiths CEM, Rhodes LE. Severely photosensitive psoriasis: A phenotypically defined patient subset. *J Invest Dermatol*. 2009;129(12):2861–2867.
- [34]. Frain-Bell W. What is that thing called light? *Clin Exp Dermatol*. 1979;4(1):1–29
- [35]. Ros A-M, Eklund G. Photosensitive psoriasis: An epidemiologic study. An epidemiologic study. *J Am Acad Dermatol*. 1987;17(5):752–758.
- [36]. Doyle JA. Photosensitive psoriasis. *Australas J Dermatol*. 1984;25(2):54–58.
- [37]. Brenaut E, Horreau C, Pouplard C, et al. Alcohol consumption and psoriasis: A systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(Suppl 3): 30–35
- [38]. Tobin A-M, Higgins EM, Norris S, Kirby B. Prevalence of psoriasis in patients with alcoholic liver disease. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(6):698–701
- [39]. Zhu K-J, Zhu C-Y, Fan Y-M. Alcohol consumption and psoriatic risk: A meta-analysis of case-control studies. *J Dermatol*. 2012;39(9):770–773.
- [40]. Farkas Á, Kemény L. Alcohol, liver, systemic inflammation and skin: A focus on patients with psoriasis. *Skin Pharmacol Physiol*. 2013;26(3):119–126.
- [41]. Higgins EM, du Vivier AW. Invited review: Alcohol and the skin. *Alcohol Alcohol*. 1992;27(6):595–602
- [42]. Zaghloul SS, Goodfield MJD. Objective assessment of compliance with psoriasis treatment. *Arch Dermatol*. 2004;140(4):408–414.
- [43]. Köebner H. Zur aetiologie der psoriasis. *Vjschr Dermatol*. 1876;3:1876.

- [44]. Weiss G, Shemer A, Trau H. The Köebner phenomenon: Review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002;16(3):241–248.
- [45]. Arias-Santiago S, Espiñeira-Carmona MJ, AneirosFernández J. The Köebner phenomenon: Psoriasis in tattoos. *CMAJ*. 2013;185(7):585. doi:10.1503/cmaj.111299
- [46]. Wolfram Sterry, Chapter 6, Psoriasis: Diagnosis and Management, First Edition. Edited by Wolfram Sterry, Robert Sabat, and Sandra Philipp. © 2015 John Wiley & Sons, Ltd. Published 2015 by John Wiley & Sons, Ltd. Pages 57-75
- [47]. Jennifer Soung, Mark Lebwohl, Chapter V, Psoriasis And Psoriatic Arthritis: An Integrated Approach. Edited by Kenneth B. Gordon, Eric M. Ruderman, Illustrated edition (16 février 2005), 252 pages, ISBN 3-540-21280-9 Springer Berlin Heidelberg New York, page 67-72
- [48]. Grace W. Kimmel and Mark Lebwohl, Chapter 1, Evidence-Based Psoriasis: Diagnosis and Treatment (Updates in Clinical Dermatology Tina Bhutani, Edited by Wilson Liao, Mio Nakamura, 1st ed. 2018 édition, 158 pages, © Springer International Publishing AG, part of Springer Nature 2018, https://doi.org/10.1007/978-3-319-90107-7_1, pages 1-16
- [49]. Sandra Philipp, Chapter 9, Psoriasis: Diagnosis and Management, First Edition. Edited by Wolfram Sterry, Robert Sabat, and Sandra Philipp. © 2015 John Wiley & Sons, Ltd. Published 2015 by John Wiley & Sons, Ltd. Pages 84-91
- [50]. Marina Backhaus, Chapter 11, Psoriasis: Diagnosis and Management, First Edition. Edited by Wolfram Sterry, Robert Sabat, and Sandra Philipp. © 2015 John Wiley & Sons, Ltd. Published 2015 by John Wiley & Sons, Ltd. Pages 98-107
- [51]. Georgios Kokolakis, Chapter 12, Psoriasis: Diagnosis and Management, First Edition. Edited by Wolfram Sterry, Robert Sabat, and Sandra Philipp. © 2015 John Wiley & Sons, Ltd. Published 2015 by John Wiley & Sons, Ltd. Pages 108-111.
- [52]. Sandra Philipp, Chapter 13, Psoriasis: Diagnosis and Management, First Edition. Edited by Wolfram Sterry, Robert Sabat, and Sandra Philipp. © 2015 John Wiley & Sons, Ltd. Published 2015 by John Wiley & Sons, Ltd. Pages 112-125.
- [53]. PETER FOLEY, Chapter 12, Psoriasis Second Edition, Edited by M. Alan Menter, Caitriona Ryan, CRC Press, Taylor & Francis Group, [2017], 278 pages, ISBN 9781498700528 (hardback : alk. paper), P 89-132.
- [54]. Caleb Jeon, Sahil Sekhon, Tina Bhutani, and John Koo, Chapter 2, Evidence-Based Psoriasis: Diagnosis and Treatment (Updates in Clinical Dermatology Tina Bhutani, Edited by Wilson Liao, Mio Nakamura, 1st ed. 2018 édition, 158 pages, © Springer

- [55]. Shannon Famenini, Eric Y. Sako, and Jashin J. Wu, Chapter 3, Mild to Moderate Psoriasis, Third Edition, Edited by Koo, John; Levin, Ethan; Leon, Argentina; Wu, Jashin; Lebwohl, Mark, 3e édition (22 avril 2014), 233 pages , International Standard Book Number-13: 978-1-4822-1509-0 (eBook - PDF) , pages 9-19
- [56]. Pearce DJ, Stealey KH, Balkrishnan R, ABJ F, Feldman SR. Psoriasis treatment in the United States at the end of the 20th century. *Int J Dermatol.* 2006;45(4):370–4
- [57]. Leung DY, Bloom JW. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:3–22.
- [58]. Kragballe K. Topical corticosteroids: mechanisms of action. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1989;151:7–10
- [59]. van de Kerkhof PCM, Vissers WHPM. The topical treatment of psoriasis. *Skin Pharmacol Appl Ski Physiol.* 2003; 16(2):69–83
- [60]. Almawi WY, Saouda MS, Stevens AC, Lipman ML, Barth CM, Strom TB. Partial mediation of glucocorticoid antiproliferative effects by lipocortins. *J Immunol.* 1996;157(12):5231–9
- [61]. Cornell RC, Stoughton RB. Correlation of the vasoconstriction assay and clinical activity in psoriasis. *Arch Dermatol.* 1985;121:63–67
- [62]. Ani L. Tajirian and Leon Kircik, Chapter 6, Advances in Psoriasis A Multisystemic Guide, Edited by Jeffrey M. Weinberg, Mark Lebwohl, Springer-Verlag London 2014, 350 pages, ISBN 978-1-4471-4431-1, DOI 10.1007/978-1-4471-4432-8_6, pages 63-72
- [63]. Argentina Leon, Chai Sue Lee, and John Y. M. Koo, Chapter 5, Mild to Moderate Psoriasis, Third Edition, Edited by Koo, John; Levin, Ethan; Leon, Argentina; Wu, JAashin; Lebwohl, Mark, 3e édition (22 avril 2014), 233 pages , International Standard Book Number-13: 978-1-4822-1509-0 (eBook - PDF) , pages 37-48
- [64]. Krueger GG, Drake LA, Elias PM, Lowe NJ, Guzzo C, Weinstein GD, et al. The safety and efficacy of tazarotene gel, a topical acetylenic retinoid, in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol.* 1998;134(1):57–60
- [65]. Duvic M, Asano AT, Hager C, Mays S. The pathogenesis of psoriasis and the mechanism of action of tazarotene. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39(4 Pt 2):S129–33
- [66]. Hecker D, Worsley J, Yueh G, Lebwohl M. In vitro compatibility of tazarotene with other topical treatments of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42(6):1008–11

- [67]. Veraldi S, Caputo R, Pacifico A, Peris K, Soda R, Chimenti S. Short contact therapy with tazarotene in psoriasis vulgaris. *Dermatology*. 2006;212(3):235–7.
- [68]. Lyn C. Guenther, Chapter 7, *Advances in Psoriasis A Multisystemic Guide*, Edited by Jeffrey M. Weinberg, Mark Lebwohl, Springer-Verlag London 2014, 350 pages, ISBN 978-1-4471-4431-1, DOI 10.1007/978-1-4471-4432-8_7, pages 73-89
- [69]. Tien V. Nguyen and John Y. M. Koo, Chapter 8, *Advances in Psoriasis A Multisystemic Guide*, Edited by Jeffrey M. Weinberg, Mark Lebwohl, Springer-Verlag London 2014, 350 pages, ISBN 978-1-4471-4431-1, DOI 10.1007/978-1-4471-4432-8_8, pages 91-110
- [70]. Robyn S. Fallen, Anupam Mitra, Laura Morrissey Rogers and Hermenio Lima, Chapter 6, *Psoriasis - Types, Causes and Medication*, Edited by Hermenio Lima, First published April, 2013, 182 pages, <http://dx.doi.org/10.5772/53759>, pages 121-139
- [71]. James L. Griffith, Allison J. Zarbo, and Henry W. Lim, Chapter 3, *Evidence-Based Psoriasis: Diagnosis and Treatment (Updates in Clinical Dermatology Tina Bhutani*, Edited by Wilson Liao, Mio Nakamura, 1st ed. 2018 édition, 158 pages, © Springer International Publishing AG, part of Springer Nature 2018, https://doi.org/10.1007/978-3-319-90107-7_3, pages 31-53
- [72]. FARHAAD R. RIYAZ and HENRY W. LIM, Chapter 21 , *Psoriasis Second Edition*, Edited by M. Alan Menter, Caitriona Ryan, CRC Press, Taylor & Francis Group, [2017], 278 pages, ISBN 9781498700528 (hardback : alk. paper), P 203-217.
- [73]. Gunnarskog JG, Kallen AJ, Lindelof BG, Sigurgeirsson B. Psoralen photochemotherapy (PUVA) and pregnancy. *Arch Dermatol*. 1993;129:320–323.
- [74]. Pham CT, Koo JY. Plasma levels of 8-methoxypsoralen after topical paint PUVA. *J Am Acad Dermatol*. 1993;28:460–466
- [75]. Stern RS, Nichols KT. Therapy with orally administered methoxsalen and ultraviolet A radiation during childhood increases the risk of basal cell carcinoma. *J Pediatr*. 1996;129:915–917
- [76]. Pasic A, Ceovic R, Lipozencic J, et al. Phototherapy in pediatric patients. *Pediatr Dermatol*. 2003;20:71–77.
- [77]. Amylynn J. Frankel and Ellen Henrie Frankel, Chapter 9, *Advances in Psoriasis A Multisystemic Guide*, Edited by Jeffrey M. Weinberg, Mark Lebwohl, Springer-Verlag London 2014, 350 pages, ISBN 978-1-4471-4431-1, DOI 10.1007/978-1-4471-4432-8_9, pages 111-115

- [78]. Kristen M. Beck, Eric J. Yang, Ladi Afifian, Di Yan, and Tina Bhutani, Chapter 4, Evidence-Based Psoriasis: Diagnosis and Treatment (Updates in Clinical Dermatology Tina Bhutani, Edited by Wilson Liao, Mio Nakamura, 1st ed. 2018 édition, 158 pages, © Springer International Publishing AG, part of Springer Nature 2018, https://doi.org/10.1007/978-3-319-90107-7_4, pages 55-71
- [79]. Jeffrey M. Weinberg, Chapter 9, Treatment of Psoriasis, Edited by Jeffrey M. Weinberg, 2008e édition, Birkhauser Verlag AG Basel – Boston – Berlin, 183 pages, ISBN: 978-3-7643-7722-9, pages 141-158
- [80]. Sahil Sekhon, Caleb Jeon, and Wilson Liao, Chapter 5, Evidence-Based Psoriasis: Diagnosis and Treatment (Updates in Clinical Dermatology Tina Bhutani, Edited by Wilson Liao, Mio Nakamura, 1st ed. 2018 édition, 158 pages, © Springer International Publishing AG, part of Springer Nature 2018, https://doi.org/10.1007/978-3-319-90107-7_5, pages 73-92
- [81]. Gottlieb AB, Lowe NJ, Matheson RT et al. Efficacy of etanercept in patients with psoriasis. Presented at the American Academy of Dermatology, New Orleans, LA, USA, 22–27 February 2002.
- [82]. Leonardi C, Powers J, Matheson R, Goffe B, Zitnik R, Wang A, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med.* 2003;349(21):2014–22.
- [83]. Papp K, Tying S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths C, Nakanishi A, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol.* 2005;152(6):1304–12.
- [84]. Gordon K, Gottlieb A, Leonardi C, Elewski B, Wang A, Jahreis A, et al. Clinical response in psoriasis patients discontinued from and then reinitiated on etanercept therapy. *J Dermatol Treat.* 2006;17(1):9–17.
- [85]. Bagel J, Tying S, Rice K, Collier D, Kricorian G, Chung J, et al. Open-label study of etanercept treatment in patients with moderate to severe plaque psoriasis who lost a satisfactory response to adalimumab. *Br J Dermatol.* 2017;177:411
- [86]. Shivani P. Reddy, BS, Vidhi V. Shah, BA, Elaine J. Lin, MD, Jashin J. Wu, MD, CHAPTER 8, Therapy for Severe Psoriasis , Edited by JASHIN J. WU, MD, STEVEN R. FELDMAN, MD, PhD, MARK G. LEBWOHL, MD, 1er édition (5 janvier 2017), Elsevier - Health Sciences Division, 216 pages, ISBN: 978-0-323-44797-3, pages 83-96
- [87]. Shivani P. Reddy, BS, Elaine J. Lin, MD, Vidhi V. Shah, BA, Jashin J. Wu, MD, CHAPTER 9, Therapy for Severe Psoriasis , Edited by JASHIN J. WU, MD, STEVEN R. FELDMAN, MD, PhD, MARK G. LEBWOHL, MD, 1er édition (5 janvier 2017), Elsevier - Health Sciences Division, 216 pages, ISBN: 978-0-323-44797-3, pages 111-126

- [88]. Reich K, Nestle F, Papp K, Ortonne J, Evans R, Guzzo C, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet*. 2005;366(9494):1367–74.
- [89]. Krueger J, Fretzin S, Suárez-Fariñas M, Haslett P, Phipps K, Cameron G, et al. IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(1):145–154.e9.
- [90]. Canavan T, Elmets C, Cantrell W, Evans J, Elewski B. Anti-IL-17 medications used in the treatment of plaque psoriasis and psoriatic arthritis: a comprehensive review. *Am J Clin Dermatol*. 2015;17(1):33–47.
- [91]. Elaine J. Lin, MD, Shivani P. Reddy, BS, Vidhi V. Shah, BA, Jashin J. Wu, MD, MD, CHAPTER 12, Therapy for Severe Psoriasis , Edited by JASHIN J. WU, MD, STEVEN R. FELDMAN, MD, PhD, MARK G. LEBWOHL, MD, 1er édition (5 janvier 2017), Elsevier - Health Sciences Division, 216 pages, ISBN: 978-0-323-44797-3, pages 139-151
- [92]. Campa M, Menter A. A review of emerging IL-17 inhibitors in the treatment of psoriasis focusing on preclinical through phase II studies. *Expert Opin Investig Drugs*. 2016;25(11):1337–44. DOI: 10.1080/13543784.2016.1237502
- [93]. Owczarczyk-Saczonek, A., Krajewska-Włodarczyk, M., Kruszewska, A., Placek, W., Maksymowicz, W., & Wojtkiewicz, J. (2017). Stem Cells as Potential Candidates for Psoriasis Cell-Replacement Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(10), 2182. doi:10.3390/ijms18102182
- [94]. Adkins, D., Abidi, M., Brown, R., Khoury, H., Goodnough, L., Vij, R., ... DiPersio, J. (2000). Resolution of psoriasis after allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia: late complications of therapy. *Bone Marrow Transplantation*, 26(11), 1239–1241. doi:10.1038/sj.bmt.1702703
- [95]. Woods, A. C. (2006). *Amelioration of severe psoriasis with psoriatic arthritis for 20 years after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation*. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 65(5), 697–697. doi:10.1136/ard.2005.039479
- [96]. Abigail Cline, Kayla H. Felix, Elias Oussedik, Leah A. Cardwell, and Steven R. Feldman, Chapter 6, Evidence-Based Psoriasis: Diagnosis and Treatment (Updates in Clinical Dermatology Tina Bhutani, Edited by Wilson Liao, Mio Nakamura, 1st ed. 2018 édition, 158 pages, © Springer International Publishing AG, part of Springer Nature 2018 https://doi.org/10.1007/978-3-319-90107-7_6, pages 93-112
- [97]. Uva L, Miguel D, Pinheiro C, Antunes J, Cruz D, Ferreira J, et al. Mechanisms of action of topical corticosteroids in psoriasis. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:1–16. DOI: [10.1155/2012/561018](https://doi.org/10.1155/2012/561018)

- [98]. Lowe, M. N., & Plosker, G. L. (2000). Bexarotene. *American Journal of Clinical Dermatology*, 1(4), 245–250. doi:10.2165/00128071-200001040-00006
- [99]. Zanin-Zhorov, A., Weiss, J. M., Nyuydzefe, M. S., Chen, W., Scher, J. U., Mo, R., ... Waksal, S. D. (2014). Selective oral ROCK2 inhibitor down-regulates IL-21 and IL-17 secretion in human T cells via STAT3-dependent mechanism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(47), 16814–16819. doi:10.1073/pnas.1414189111
- [100]. NCI Thesaurus-Alitretinoin
a. https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/ConceptReport.jsp?dictionary=NCI_Thesaurus&ns=ncit&code=C1574. (consulté le 01/04/2021).
- [101]. Irla, N., Navarini, A. A., & Yawalkar, N. (2012). Alitretinoin abrogates innate inflammation in palmoplantar pustular psoriasis. *British Journal of Dermatology*, 167(5), 1170–1174. doi:10.1111/j.1365-2133.2012.11063.x
- [102]. NCIThesaurus-Baricitinib,
https://ncitterms.nci.nih.gov/ncitbrowser/ConceptReport.jsp?dictionary=NCI_Thesaurus&version=21.02d&ns=ncit&code=C127012 (consulté le 01/04/2021).
- [103]. Papp, K. A., Menter, M. A., Raman, M., Disch, D., Schlichting, D. E., Gaich, C., ... Janes, J. M. (2016). A randomized phase 2b trial of baricitinib, an oral Janus kinase (JAK) 1/JAK2 inhibitor, in patients with moderate-to-severe psoriasis. *British Journal of Dermatology*, 174(6), 1266–1276. doi:10.1111/bjd.14403
- [104]. Sofen, H., Smith, S., Matheson, R. T., Leonardi, C. L., Calderon, C., Brodmerkel, C., ... Krueger, J. G. (2014). Guselkumab (an IL-23-specific mAb) demonstrates clinical and molecular response in patients with moderate-to-severe psoriasis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 133(4), 1032–1040. doi:10.1016/j.jaci.2014.01.025
- [105]. Kopp, T., Riedl, E., Bangert, C., Bowman, E. P., Greisenegger, E., Horowitz, A., ... Khalilieh, S. (2015). Clinical improvement in psoriasis with specific targeting of interleukin-23. *Nature*, 521(7551), 222–226. doi:10.1038/nature14175
- [106]. Papp, K., Thaçi, D., Reich, K., Riedl, E., Langley, R. G., Krueger, J. G., ... Shames, R. (2015). Tildrakizumab (MK-3222), an anti-interleukin-23p19 monoclonal antibody, improves psoriasis in a phase IIb randomized placebo-controlled trial. *British Journal of Dermatology*, 173(4), 930–939. doi:10.1111/bjd.13932
- [107]. Krueger, J. G., Ferris, L. K., Menter, A., Wagner, F., White, A., Visvanathan, S., ... Scholl, P. (2015). Anti-IL-23A mAb BI 655066 for treatment of moderate-to-severe psoriasis: Safety, efficacy, pharmacokinetics, and biomarker results of a

single-rising-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 136(1), 116–124.e7. doi:10.1016/j.jaci.2015.01.018

- [108]. Papp, K. A., Blauvelt, A., Bukhalo, M., Gooderham, M., Krueger, J. G., Lacour, J.-P., ... Padula, S. J. (2017). *Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis*. *New England Journal of Medicine*, 376(16), 1551–1560. doi:10.1056/nejmoa1607017
- [109]. Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER), 1998-2021. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/psoriasis/diagnosis-treatment/drc-20355845?p=1> (consulté le 28/04/2021).
- [110]. EUROPEAN ACADEMY OF DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY, Livret d'information pour les patients , Date de publication : 2019, https://www.therapeutique-dermatologique.org/IMG/pdf/9635-eadv_psoriasis-3-chronic_disease_chronic_frustrations_fr.pdf (consulté le 29/04/2021).
- [111]. Dorset Medicines Advisory Group: May 2018, THE MANAGEMENT OF PSORIASIS IN ADULTS, <https://www.dorsetccg.nhs.uk/Downloads/aboutus/medicines-management/Other%20Guidelines/Psoriasis%20Management%20May%202018.pdf> (consulté le 04/05/2021).
- [112]. Cacciapuoti, S., Luciano, M. A., Megna, M., Annunziata, M. C., Napolitano, M., Patruno, C., ... Fabbrocini, G. (2020). The Role of Thermal Water in Chronic Skin Diseases Management: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Medicine*, 9(9), 3047. doi:10.3390/jcm9093047
- [113]. Association France Psoriasis, <https://francepsoriasis.org/la-maladie/soigner/le-psoriasis/cures-thermales/> (consulté le 07/05/2021).
- [114]. Jacobi, A., Mayer, A., & Augustin, M. (2015). Keratolytics and Emollients and Their Role in the Therapy of Psoriasis: a Systematic Review. *Dermatology and Therapy*, 5(1), 1–18. doi:10.1007/s13555-015-0068-3
- [115]. Association France Psoriasis, Fiche conseil Hygiène et hydratation, Décembre 2016, https://francepsoriasis.org/wp-content/uploads/2016/12/France-psoriasis-fiche-hygiene-hydratation_12_2016.pdf (consulté le 12/05/2021).
- [116]. EADV LIVRET D'INFORMATION POUR LES PATIENTS | PSORIASIS, CONSEILS POUR LES SOINS DE LA PEAU DANS LE PSORIASIS, Date de publication : 2019, https://www.therapeutique-dermatologique.org/IMG/pdf/9635-eadv_psoriasis-2-skin_care_tips_for_psoriasis_fr.pdf (consulté le 15/05/2021).

- [117]. FICHE CONSEILS DERMATO : PRISE EN CHARGE DU PSORIASIS À L'OFFICINE,https://astera.coop/wp-content/uploads/2020/02/Astera_fiche_PSORIASIS_MD.pdf (consulté le 19/05/2021).
- [118]. <https://medicament.ma> (consulté le 11/06/2021).



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجهد وأبقى دوماً وفياً لتعاليمهم.

أن أزال مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأنا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترف.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

① D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

② D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

③ D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

④ De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.



رقم الأطروحة: 072

المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



سنة : 2021

الصدفية: علاجات ونصائح في الصيدلية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف:

السيد دحاني يونس

المزاد في 05 فبراير 1996 بالرباط

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الصدفية - الفيزيولوجيا المرضية - العلاجات - السبل العلاجية - النصيحة

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

مشرف

عضو

عضو

السيد محمد بوي

أستاذ في الأمراض الجلدية

السيد ياسر بوسليمان

أستاذ في علم السموم

السيد سفيان الدراجي

أستاذ في علم الأدوية والصيدلة السريرية

السيد جواد الحارثي

أستاذ في الكيمياء العلاجية