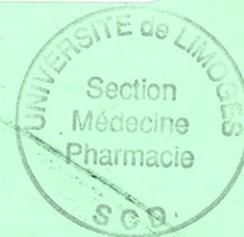




UNIVERSITE de LIMOGES
Faculté de Pharmacie



ANNEE 2002

THESE N° 336.

LE PSORIASIS : GUIDE PRATIQUE

THESE

POUR LE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 6 décembre 2002

Par

Stéphanie BOUILLOT

Née le 5 décembre 1976 à Guéret (Creuse)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur BUXERAUD.....	PRESIDENT
Madame COOK-MOREAU, <i>maître de conférences</i>	DIRECTEUR DE THESE
Monsieur le Professeur BEDANE.....	JUGE
Monsieur LASFARGEAS, <i>pharmacien</i>	JUGE

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard

ASSESEURS

Madame le Professeur **CHULIA** Dominique

Monsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences

PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean-Louis

BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE

BOSGIRAUD Claudine

BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE - PARASITOLOGIE

BOTINEAU Michel

BOTANIQUE - CRYPTOLOGAMIE

BROSSARD Claude

PHARMACIE GALENIQUE

BUXERAUD Jacques

CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE THERAPEUTIQUE

CARDOT Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

CHULIA Albert

PHARMACOGNOSIE

CHULIA Dominique

PHARMACIE GALENIQUE

DELAGE Christiane

CHIMIE GENERALE - CHIMIE MINERALE

DREYFUSS Gilles

PARASITOLOGIE

DUROUX Jean-Luc

PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE

GHESTEM Axel

BOTANIQUE - CRYPTOLOGAMIE

HABRIOUX Gérard

BIOCHIMIE FONDAMENTALE

LACHATRE Gérard

TOXICOLOGIE

MOESCH Christian

HYGIENE - HYDROLOGIE - ENVIRONNEMENT

LOUDART Nicole

PHARMACODYNAMIE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

Madame **ROCHE** Doriane

Je remercie,

Monsieur Jacques Buxeraud, Professeur de chimie organique et de chimie thérapeutique, pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury. Je suis très sensible à l'intérêt que vous avez manifesté pour ce travail et aux conseils que vous m'avez prodigués.

Madame Jeanne Cook-Moreau, maître de conférences en immunologie, pour avoir pris en charge la direction de cette thèse. Votre disponibilité et vos précieux conseils ont permis la réalisation de ce travail.

Monsieur le Professeur Christophe Bedane, pour avoir accepté de juger cette thèse.

Monsieur André Lasfargeas, pharmacien, pour avoir accepté d'être membre de ce jury. Je tenais tout particulièrement à vous remercier pour votre présence et vos conseils tout au long de mes années d'études.

A mes parents,
A Sylvain,
A mes amis,

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : acide désoxyribonucléique
ARN : acide ribonucléique
ARNm : acide ribonucléique messenger
AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM : autorisation de mise sur le marché
AMPc : adénosine monophosphate cyclique
APLCP : association pour la lutte contre le psoriasis
CMH : complexe majeur d'histocompatibilité
EGF : epidermal growth factor
E/H : émulsion eau dans huile
FGF : fibroblast growth factor
GM-CSF : granulocyte macrophage colony stimulating factor
GMPc : guanosine monophosphate cyclique
HDL : high density lipoprotein
HLA : human leukocyte antigen
HTA : hypertension artérielle
IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion
IFN : interféron
Ig : immunoglobuline
IGF : insulin-like growth factor
IL : interleukine
J : jour
Kg : kilogrammes
LDL : low density lipoprotein
Mg : milligrammes
NFS : numération formule sanguine
ORL : oto-rhino-laryngologie
PASI : psoriasis area and severity index

PCNA : antigène nucléaire de prolifération cellulaire
PDGF : platelet derived growth factor
PUVA : PUVAthérapie ; procédé thérapeutique utilisant les psoralènes et les rayons ultraviolets A
PVH : papillomavirus humain
RAR : récepteurs à l'acide rétinoïque
RAX : récepteurs X aux rétinoïdes
SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise
SPOT : étude sur le suivi du psoriasis : observation et thérapeutique
TCR : récepteur de l'antigène des cellules T
TGF : transforming growth factor
TNF : tumor necrosis factor
UP : unité phalangienne
UVA : rayons ultraviolets A
UVB : rayons ultraviolets B
µg : microgrammes
VEGF : vascular endothelial growth factor
VIH : virus de l'immunodéficience humaine
VLDL : very low density lipoprotein

PLAN

INTRODUCTION

PARTIE I : GENERALITES

I. Définition

- A. Clinique
- B. Histologie
- C. Biologie
- D. Au total

II. Historique

III. Etiologie

- A. Epidémiologie
- B. Psoriasis : maladie génétique ?
- C. Facteurs environnementaux
 - 1. Agents infectieux
 - 2. Médicaments
 - 3. Conditions de vie

PARTIE II : CLINIQUE

Les différentes formes cliniques

- A. La forme typique : le psoriasis vulgaire
- B. Le psoriasis selon la localisation
 - 1. Le psoriasis palmoplantaire
 - 2. Le psoriasis unguéal
 - 3. Le psoriasis du cuir chevelu et du visage
 - 4. Le psoriasis des muqueuses
 - 5. Le psoriasis des plis
- C. Le psoriasis de l'enfant
- D. Les psoriasis graves
 - 1. Le rhumatisme psoriasique
 - 2. Le psoriasis pustuleux généralisé
 - 3. Le psoriasis érythrodermique
- E. Atteintes viscérales

PARTIE III : PHYSIOPATHOLOGIE

I. Structure de la peau normale

- A. L'épiderme
 - 1. La couche basale
 - 2. La couche de Malpighi
 - 3. La couche granuleuse
- B. Le derme
- C. L'hypoderme
- D. Les organes annexes
 - 1. L'appareil pilo-sébacé
 - 2. Les glandes sudoripares

II. Histopathologie

III. Génétique

IV. Anomalies biochimiques

V. Immunologie

PARTIE IV : THERAPEUTIQUE

I. Traitements

- A. Stratégie thérapeutique
- B. Traitements locaux
 - 1. Les dermocorticoïdes
 - 2. Les kératolytiques
 - 3. Les réducteurs
 - a) Le goudron de houille
 - b) L'huile de cade
 - c) Le dithranol
 - 4. Les rétinoïdes locaux
 - 5. Les dérivés de la vitamine D
 - a) Le calcipotriol
 - b) Le tacalcitol
- C. Traitements systémiques
 - 1. Le méthotrexate
 - 2. Les rétinoïdes systémiques

3. La ciclosporine
 - a) Données pharmacologiques et pharmacocinétiques
 - b) Indications
 - c) Mécanisme d'action
 - d) Recommandations pour l'utilisation de la ciclosporine
 - e) Efficacité dans le traitement du psoriasis
- D. Les photothérapies
 1. La photothérapie proprement dite
 2. La PUVAthérapie
- E. La climatothérapie ou l'héliothérapie et les cures thermales
- F. Les traitements combinés
- G. Les nouvelles recherches
 1. Les anticorps antiTNF
 2. Les protéines de fusion
 3. Les anticorps antiCD11 α

II. Aspect psychologique de la maladie

- A. Le retentissement sur la vie des patients psoriasiques
- B. L'association pour la lutte contre le psoriasis

CONCLUSION

INTRODUCTION

Le psoriasis est une dermatose relativement fréquente touchant de 2 à 5 % de la population mondiale.

C'est une maladie chronique dont la lésion typique est composée d'une plaque inflammatoire, rouge, surmontée de squames blanchâtres se détachant pour former des pellicules. De nombreuses formes cliniques sont possibles et les lésions psoriasiques peuvent toucher tout ou une partie seulement du tégument et des muqueuses orales et génitales. Dans la majorité des cas, le psoriasis est une maladie bénigne, qui ne met que très rarement le pronostic vital en jeu, mais qui peut entraîner une invalidité à la fois physique et psychologique, en altérant la qualité de vie des sujets atteints tant quotidienne que professionnelle. C'est ainsi que l'aspect inesthétique de cette dermatose prend toute son importance et peut avoir un retentissement psychologique désastreux sur la vie des patients. Chez 10 % des patients, le psoriasis est grave, soit parce que son étendue est incompatible avec une vie socio-professionnelle et familiale, soit en raison des complications dont certaines peuvent devenir mortelles.

Si la cause précise de la maladie est toujours imparfaitement connue, l'hypothèse selon laquelle le psoriasis pouvait être assimilé à une maladie auto-immune, survenant sur un terrain génétique particulier semble être confirmée. L'hérédité est importante dans le psoriasis sous forme de la transmission des parents aux enfants d'une susceptibilité à développer la maladie. Les lésions n'apparaîtront alors que si une réaction immunitaire médiée par des lymphocytes T est capable de se développer au niveau de la peau.

Les antigènes du psoriasis ne sont pas encore connus mais le rôle des infections bactériennes dans le développement de psoriasis chez l'enfant suggère que des antigènes environnementaux puissent induire une réponse immunitaire capable de créer des lésions psoriasiques. Le stress est un facteur aggravant ou déclenchant bien connu.

Le psoriasis est une maladie pour laquelle il existe un ensemble de traitements locaux ou systémiques, si bien qu'à l'heure actuelle la majorité des patients peut être soignée de façon efficace. Cependant, ces traitements sont uniquement capables de faire disparaître les lésions cutanées, qui réapparaîtront lors de l'arrêt de la thérapeutique. Il n'existe pas encore de traitement curatif qui pourrait « guérir » définitivement la maladie. Nul doute que les travaux de recherche en cours permettront de mieux comprendre les facteurs génétiques et immunitaires en jeu dans la maladie et ouvriront de nouvelles voies thérapeutiques génétiques et immunologiques.

GENERALITES

I. DEFINITION

Définir une pathologie aussi protéiforme que le psoriasis est plus délicat qu'il n'y paraît, d'autant plus que cette pathologie apparaît de plus en plus comme multisystémique, pouvant toucher non seulement la peau, les muqueuses et les articulations mais aussi semble-t-il les plaquettes sanguines (modifications de l'agrégation plaquettaire), le tube digestif (présence d'infiltrats pariétaux à éosinophilies) ou le foie, et cette liste n'est peut-être pas close.(58)

En fait, la difficulté provient essentiellement de notre méconnaissance des mécanismes pathogéniques de cette affection. On sait tout au plus qu'il s'agit d'une maladie en grande partie génétique et qui naît de la rencontre de hasard entre ce terrain héréditaire et des facteurs environnementaux. (58)

Par conséquent toute définition ne pourra être que sémiologique et donc forcément incomplète, approximative, insatisfaisante.(58)

A. Clinique

C'est une dermatose érythémato-squameuse le plus souvent en plaques bien limitées, fréquemment familiale. Ces plaques se localisent généralement aux zones de friction (coude, genou, cuir chevelu). Leur couleur rosé périphérique et les squames blanchâtres micacées sont caractéristiques bien que le diagnostic ne soit pas toujours aussi évident à faire.

B. Histologie

La triade prolifération-inflammation-troubles de différenciation est assez particulière.(58)

C'est une inflammation chronique et bénigne qui gêne par son aspect inesthétique et par la difficulté de vivre avec cette affection au quotidien.(77)

On peut observer une prolifération et une différenciation accrue des cellules épidermiques : les kératinocytes associées à une infiltration du derme et de l'épiderme par les lymphocytes T et des polynucléaires neutrophiles. (67)

Ces squames blanchâtres sont dues à l'accumulation des cellules mortes car, alors que le renouvellement des cellules épidermiques s'effectue en moyenne en 28 jours, lors d'un psoriasis elles se renouvellent beaucoup plus rapidement.(67)

Cette prolifération de l'épiderme est bénigne, elle n'est donc pas responsable du développement d'un cancer cutané. (49)

C. Biologie

Aucun élément biologique ou immunologique n'est spécifique du psoriasis. La présence du groupe tissulaire HLA Cw-6 est certes fréquente mais ni nécessaire ni suffisante pour développer la maladie. Les multiples anomalies identifiées dans les lésions ont pour l'instant un intérêt surtout scientifique et bon nombre d'entre elles sont probablement secondaires à l'inflammation et à l'hyperprolifération kératinocytaires.

En revanche, une accélération très importante du renouvellement des kératinocytes ou une baisse de l'expression de *c-fos* ou *c-jun* ne sont guère rencontrées en dehors du psoriasis. Toutefois, les techniques utilisées pour les mettre en évidence sont lourdes.(58)

Si l'événement cellulaire final en cause dans la lésion du psoriasis est une hyperprolifération des kératinocytes associée à un trouble de la différenciation épithéliale, les mécanismes biologiques initiaux sont encore mal précisés.(67)

D. Au total

On peut définir le psoriasis comme étant une maladie souvent génétique, mi-inflammatoire, mi-proliférative, caractérisée par une accélération importante du renouvellement épidermique associée à une inflammation dermique surtout mononuclée. Elle se présente sous la forme de lésions érythémato-squameuses parfois pustuleuses prédominant aux zones de friction, évolue par poussées, et peut s'accompagner d'atteintes extra-cutanées notamment articulaires.(58)

On peut encore la définir comme étant une maladie auto-immune médiée par une activation dans la peau de lymphocytes T spécifiques d'antigènes.(67)

II. HISTORIQUE

Le psoriasis fut décrit pour la première fois en 1805, par Robert Willan.

Le terme grecque *psôria* est dérivé du verbe *psaô* signifiant gratter.(81)

Auparavant, de nombreux textes parlent de peau, mais de façon trop vague pour qu'il soit possible d'y identifier le psoriasis, ni d'ailleurs aucune autre maladie.

La Bible est le plus célèbre de ces textes. Le chapitre 13 du Lévitique est consacré à la lèpre. Ce mot, traduction de l'hébreu « Zaraath » ne désigne pas l'actuelle lèpre (maladie de Hansen) mais une impureté au sens large (le même terme s'applique à la lèpre des vêtements, ou à la lèpre des habitations). Cette impureté, attestée par le prêtre, a un sens très précis :

« Si un homme perd ses cheveux : il a la tête chauve ; il est pur ; s'il perd ses cheveux sur le devant, il a le front dégarni ; il est pur ; mais s'il se forme dans sa calvitie, au sommet de la tête ou sur le front, un mal d'un blanc rougeâtre, c'est une lèpre qui est en train de bourgeonner (...) c'est un lépreux, il est impur ; le prêtre le déclare impur ; le mal l'a frappé à la tête. »

Le lépreux ainsi malade doit avoir ses vêtements déchirés, ses cheveux défaits, sa moustache découverte, et il doit crier : « impur ! impur ! » ; il est impur aussi longtemps que le mal qui l'a frappé est impur ; il habite à part et établit sa demeure hors du camp.(76)

Au-delà de la précision clinique, le plus frappant est la dimension religieuse de la maladie : déclaré impur, le malade est exclu de la vie sociale. Cette idée de culpabilité du malade méritant l'exclusion pèsera longtemps, et continue de peser, sur les malades de la peau.

Qu'appelait-on lèpre ? Au sens biblique, c'était donc une maladie cutanée impure, qui probablement était squameuse (*lepra* ultérieurement chez les Grecs semble avoir désigné les dermatoses squameuses, et/ou prurigineuses) et n'avait rien à voir avec l'actuelle maladie de Hansen, longtemps appelée éléphantiasis des Grecs. Si la lèpre entraîne des paralysies et mutilations spectaculaires, il est exact que certaines lésions cutanées des deux maladies peuvent se ressembler, et, en l'absence d'analyse clinique et de notion étiologique, la confusion est grande. On considère habituellement que de nombreux psoriasiques ont dû subir au Moyen Âge des mesures de ségrégation, voire d'extermination, réservées aux lépreux.(76)

Le psoriasis est fréquent, et a probablement toujours été fréquent. Il est donc particulièrement intéressant de constater qu'il a fallu la mise au point de la méthode sémiologique d'analyse des lésions élémentaires, proposée par Plenck (1735-1807) et appliquée et perfectionnée par Willan pour parvenir à l'individualiser.

Alibert (1768-1837) fondateur de la dermatologie française à l'hôpital Saint-Louis, où les cas de psoriasis devaient être particulièrement nombreux, ne sut pas isoler cette dermatose même après la description de Willan. On peut reconnaître des lésions de psoriasis dans l'herpès furfureux et dans l'herpès squameux, qui appartiennent au groupe des dermatoses dartreuses dans la classification d'Alibert, mais celui-ci ignorait manifestement le psoriasis.

Robert Willan, (1757-1812) fondateur de la dermatologie moderne, décrivit et dénomma le psoriasis en 1805. Ce médecin dans le dispensaire de Carey Street à Londres, entreprit en 1798 une description des maladies de la peau, en les classant à partir de leurs lésions élémentaires, comme l'avait proposé vingt ans plus tôt l'Autrichien Jacob Plenck.

Le fascicule consacré au premier ordre des dermatoses, celui des lésions papuleuses, parut en 1798.

Le fascicule consacré au second ordre, celui des lésions squameuses, parut en 1805. Dans ce deuxième ordre, Willan inclut quatre maladies : la lèpre, le psoriasis, le pityriasis et l'ichtyose.

Le psoriasis se trouve en réalité décrit à la fois dans le chapitre psoriasis et dans celui intitulé lèpre, sous le terme *lepra vulgaris*.

Il s'agit là de la première description reconnaissable du psoriasis, même si, selon Pusey, dans l'Antiquité Celse en décrivit le tableau clinique et si Galien utilisa le terme, pour décrire sans doute une dermite séborrhéique.

Mais, la *lepra vulgaris* de Willan était donc aussi un psoriasis ; les deux dermatoses différaient seulement par le caractère plus ou moins arrondi des lésions. Cette confusion, plus sémantique que médicale, n'eut probablement pas beaucoup d'importance : Willan puis son élève Bateman (1778-1821), puis les willanistes comme Rayer (1793-1867) ne confondaient pas la lèpre et le psoriasis comme on le lit parfois, mais avaient donné ces deux noms à des maladies squameuses très proches.(76)

D'autres auteurs comme Plumbet et Duffin, puis dès 1834 Gibert (1797-1866), willaniste lui-aussi, proposèrent que la lèpre et le psoriasis de Willan étaient une seule maladie.(76)

Les mots *psoriasis* et *lepra* doivent s'appliquer à des affections cutanées de la même nature, et qui ne diffèrent entre elles que par la forme, en sorte qu'on peut très bien n'en faire que deux variétés d'une même maladie. En conséquence, réunissant ensemble le *psoriasis* et le genre *lepra* (séparé par Bateman) ; nous donnerons comme caractères de la maladie squameuse dont ils constituent deux variétés, les signes suivants : plaques rosées et légèrement élevées au-dessus du niveau de la peau, recouvertes de squames minces (d'un blanc argenté, chatoyant, nacré) de forme arrondie et disposées en cercles dans la *lèpre vulgaire*, de forme variable et irrégulière dans le *psoriasis*.

Ferdinand Hebra (1816-1880), chef de file de la dermatologie viennoise, proposa la même opinion en 1841, et l'unicité du psoriasis fut ainsi définitivement admise :

« (...) je reconnais pleinement le mérite de Willan dans la description de cette dermatose ; (...) dès l'année 1841, j'essayai moi-même d'expliquer comment le psoriasis arrive à présenter la forme annulaire, que Willan regardait comme caractéristique de la lèpre. J'ai mis ainsi hors de toute discussion que, entre ces affections, il n'existe aucune distinction, si ce n'est une différence de forme, qui n'a rien d'essentielle. »

Deux leçons peuvent être tirées de cette longue gestation de l'individualisation et de la dénomination du psoriasis :

- L'ontogenèse reproduisant la phylogenèse, chaque débutant en dermatologie passera, plus ou moins vite, par la confusion qui dura plusieurs millénaires et ne doit pas s'en étonner.
- Ce n'est qu'à partir du moment où les cliniciens ont utilisé l'analyse morphologique des lésions élémentaires cliniques (« l'alphabet de la dermatologie ») qu'il a été réellement possible d'étudier les maladies de la peau. Sans cette discipline clinique, les plus grands ne peuvent parvenir à un diagnostic.

Le psoriasis, en tant que maladie décrite et identifiée, naît donc avec la dermatologie moderne au début du XIX^e siècle. Ses différentes formes cliniques seront progressivement précisées. Willan avait décrit outre *lepra vulgaris*, les psoriasis en gouttes, diffus, palmaire, et invétéré. Ultérieurement s'ajoutèrent les formes circinées, lupoides, universelles, aiguës.(76)

Les psoriasis pustuleux furent décrits par Radcliffe-Crocker en 1888, et les formes particulières individualisées par Hallopeau (1890), von Zumbusch (1910) et Barber (1927). Le rhumatisme psoriasique fut, selon R.Degos, signalé pour la première fois par Besnier en 1886.(76)

L'étude histologique fut effectuée dans la seconde partie du XIX^e siècle.

Auspitz, déjà auteur de la description clinique du signe de la rosée sanglante, décrivit l'acanthose et la parakératose. Munro, en 1898, décrivit les micro-abcès à polynucléaires.(76)

Après avoir décrit les diverses formes cliniques, et établi qu'elles ne remettent pas en cause l'unicité du psoriasis, il restait aux dermatologues à comprendre le mécanisme du psoriasis, à en trouver la cause, et à le soigner. Cette période n'est pas encore terminée.

L'histoire des idées concernant la physiopathologie du psoriasis permet d'aborder l'histoire des grandes doctrines médicales.

Dès Hippocrate, on considère que les maladies de peau pouvaient avoir une origine soit locale, soit générale ; dans ce cas, elles représentaient une voie d'évacuation des humeurs, qu'il convenait de respecter et que l'on n'étudiait pas particulièrement.(76)

L'existence d'une éruption de psoriasis semble relever à la fois de facteurs généraux et de facteurs locaux.

La prédisposition génétique au psoriasis, attestée par l'existence de cas familiaux, correspondait approximativement à la notion de diathèse, ou de diathèse dartreuse, évoquée dans les années 1860 par Hardy et Bazin (en fait, le concept, difficile à comprendre, de diathèse englobait à la fois le terrain prédisposant et la dissémination systémique des maladies). Actuellement, la connaissance du système HLA fournit une base biologique à cette notion de terrain.

Sur ce terrain prédisposant, le rôle des facteurs déclenchants est apprécié de façon variable :

- les infections ont été longtemps soupçonnées ; on suppose actuellement, pour expliquer leur rôle, un mécanisme de type « superantigénique » ;
- les traumatismes locaux sont capables, sur terrain prédisposé, de provoquer des lésions de psoriasis : c'est le phénomène très important mis en évidence par Koebner en 1872, sous le terme de réponse isomorphique.

L'importance des facteurs psychologiques, mise en avant par P. de Graciansky dans les années 1960, appartient à la fois au terrain et aux facteurs extérieurs.

Aujourd'hui on sait que le psoriasis comporte une accélération du renouvellement de l'épiderme, un trouble de la kératinisation, une inflammation. Mais son mécanisme précis échappe toujours.

Ainsi, deux cents ans après les premières publications de Willan, le psoriasis reste bien, selon la belle formule de Paul Bechet, « un antidote pour l'ego des dermatologistes ».(76)

Nous avons regroupé dans le tableau I les principaux traitements qui, au fil des siècles, ont été proposés pour soigner le psoriasis. La première partie concerne en fait des traitements proposés pour toutes les dermatoses, avant qu'on connaisse le psoriasis.

A partir du XIX^e siècle, des thérapeutiques précises sont proposées, locales ou générales suivant l'idée que les auteurs se faisaient de la maladie.

Le traitement curatif du psoriasis reste à découvrir.

Tableau I : les traitements du psoriasis à travers les âges (58)

	Date d'apparition et principal auteur
I Avant le psoriasis	
Excréments d'animaux	Papyrus Ebers
Oignons + sel de mer + urine	1500 av J.C.
Huile fraîche + huile d'oie + semence	
Excréments de guêpes + lait de sycomore	
Excrément de scribe + lait frais	
Rouge nitreux	Celse (<i>De re medica</i>)
Rouge sulfureux	25 av – 45 ap J.C.
Bouillon de vipère à usage topique	Galien, 133-200
Mercure	Turner, 1723
II Au XIX^e siècle	
Antimoine (tarter stibié, kermès minéral, beurre d'antimoine)	Willan, 1808
Arsenic (solution de Fowler, de Donovan, liqueur de Pearson, pilules asiatiques)	Girdleston, 1806
Soufre	Bateman, 1817 – Biett, 1838
Goudron + teinture de cantharide	Alibert, 1810
Arsenic par voie générale + goudron par voie locale	Devergie, 1854
Baume de Copahu	Squire, 1878
Hydrothérapie	Hardy, 1860
Chrysarobine	Hebra, 1869
Acide chryophanique	Squire, 1878

Acide salicylique	Radcliffe-Crocker, 1895
Rayons X	Sträter, 1900
III Au XXème siècle	
Anthraline	Galewsky, 1910 – Unna, 1916
Ultraviolets	Alderson, 1923
Photocatalyseurs	Goeckerman, 1925
<ul style="list-style-type: none"> • goudron de houille • chrysarobine • anthraline 	Masson, 1928 Ingram, 1953
Psoralènes	
<ul style="list-style-type: none"> • topiques • oraux 	Tronnier, 1973 Parrish et Fitzpatrick, 1974
Corticostéroïdes	
<ul style="list-style-type: none"> • par voie topique • par voie orale 	Spies, 1950 Sulzberger, 1952 Van Scott, 1959
Chlorméthine topique	Edmundson, 1958–Weinstein, 1971
Méthotrexate	Moschella, 1973
Hydroxyurée	Civatte, 1977
Melphalan	Mueller, 1979
Ciclosporine	Orfanos, 1980
Rétinoïdes	
Calcipotriol	Kragballe, 1988

III. ETIOLOGIE

La physiopathologie du psoriasis est encore mal connue, mais des progrès importants ont été réalisés ces dernières années. L'existence de facteurs génétiques est actuellement indiscutable.(58)

Ainsi, le psoriasis serait lié à l'interaction de facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux aboutissant à des modifications caractéristiques des cellules épidermiques.(79, 83)

Le rôle réel des facteurs environnementaux, supposés révéler la maladie et en favoriser les poussées, reste néanmoins plus hypothétique, bien que certains se retrouvent dans de nombreux cas (ex : les états anxieux, la fatigue...)
(58)

Ces facteurs étiologiques, génétiques et environnementaux entraînent des modifications fonctionnelles des cellules de la peau, en particulier des kératinocytes et des fibroblastes, avec une hyperprolifération kératinocytaire qui est une des caractéristiques principales du psoriasis.(58)

Cette prolifération et cette différenciation anormale des kératinocytes, sont associées à une infiltration du derme et de l'épiderme par des lymphocytes T et des polynucléaires neutrophiles qui forment des micro-abcès dans la couche cornée.(67)

La possibilité que le système immunitaire joue un rôle clé a d'abord été suggérée par l'action thérapeutique de la ciclosporine, puis par de nombreux travaux de recherche. Aucun argument ne permet actuellement d'envisager qu'une anomalie primitive du système immunitaire soit l'étiologie du psoriasis.(58) Cependant, les lésions du psoriasis n'apparaîtront que si une réaction immunitaire est capable de se développer au niveau de la peau.(79, 83)

A. Epidémiologie (58, 67, 79, 83)

La prévalence du psoriasis est très variable d'une population et d'une région à l'autre :

- c'est une des dermatoses les plus fréquentes en Europe, touchant 3 à 5 % de la population, y compris les enfants ; cela représente 3 millions de français ; (79)
- elle représente 5 % dans les pays de l'Europe du nord comme la Scandinavie, (79)
- elle touche 1 % de la population asiatique, (79)
- elle touche 0,4 % de la population noire.(79)

L'incidence du psoriasis est la même dans les deux sexes et augmente avec l'âge. Cette dermatose est relativement plus fréquente avant 20 ans et la majorité des patients a des lésions avant 40 ans.(58)

Les premières manifestations surviennent chez l'enfant dans environ 30 % des cas, 15 % avant 10 ans et 15 % entre 10 et 15 ans, avec un maximum lors de la période pubertaire : 20 % entre 15 et 20 ans.(79,83)

B. Psoriasis : maladie génétique ?

Le psoriasis n'est pas contagieux mais il peut être transmis par hérédité sous la forme d'une susceptibilité à développer la maladie.(42)

Selon les études d'agrégation familiale menées à l'aide de questionnaires, 30 à 50 % des patients atteints de psoriasis ont un antécédent familial de psoriasis, chez un parent au 1^{er} ou au 2^e degré.

Le risque de survenue pour un frère ou une sœur est estimé à 6.6 %, soit un risque relatif d'environ 3 par rapport à la population générale. Lorsqu'un des parents a également un psoriasis, ce risque augmente et est de 12 à 14 %.(12)

Par contre, selon une étude menée aux îles Féroé avec examen clinique, 90 % des patients ont un antécédent familial de psoriasis. Le risque pour un frère ou une sœur de développer cette dermatose est de 12 à 14 % quand les parents sont indemnes et d'environ 35 % quand un des parents est atteint. La différence méthodologique peut expliquer ces variations de résultat, puisque un examen clinique est toujours plus fiable qu'un questionnaire pour l'identification des personnes atteintes du psoriasis. De plus, il est possible que la population de cette île ait des caractéristiques génétiques particulières.(58)

Des études de génétique des populations ont permis de mettre en évidence deux grands types de psoriasis :

- *Type I*, la maladie se déclare avant 30 ans avec des antécédents familiaux importants et une évolution assez sévère,
- *Type II*, la maladie se déclare chez le sujet plus âgé, après 40 ans, de façon sporadique, sans antécédents familiaux et avec une évolution plus bénigne.(43,67)

C. Facteurs d'environnement

Ces facteurs sont supposés provoquer l'apparition de novo d'un psoriasis ou l'aggraver. Cependant, le psoriasis est une affection dont l'évolution spontanée se fait par phases de poussées et de rémissions. Il ne faudrait donc retenir comme facteurs que ceux trouvés associés de façon significative au psoriasis dans les études épidémiologiques.

1. Agents infectieux

Les infections streptococciques (bactéries Gram +, à forme arrondie) peuvent déclencher un psoriasis, en particulier un psoriasis en gouttes (lésions punctiformes, de petites tailles et disséminées sur tout le corps). Cette association est fréquente, trouvée à l'interrogatoire de 10 à 16 % des patients selon les séries, surtout lorsqu'il s'agit d'un psoriasis en gouttes de novo chez l'enfant ou l'adolescent. Le mécanisme est inconnu, mais certaines protéines streptococciques pourraient jouer un rôle de superantigène.(58)

Les infections des voies aériennes supérieures (angines, scarlatine...) peuvent aggraver un psoriasis, surtout chez l'enfant.(79, 83)

Une étude avec un suivi de 245 enfants atteints de psoriasis a montré qu'une telle infection entraîne une aggravation de la dermatose dans 54 % des cas.(58)

L'infection par le virus du VIH, le virus de l'immunodéficience humaine, peut aggraver ou induire un psoriasis, mais cette fréquence du psoriasis au cours de l'infection par le VIH est controversée.(67) Le mécanisme est inconnu, mais le risque de survenue augmente lorsque l'immunodéficience progresse.(58)

Le psoriasis au cours du SIDA est volontiers caractérisé par un aspect clinique plus inflammatoire, plus extensif, une évolution plus sévère corrélée avec l'importance du déficit immunitaire, et une prise en charge thérapeutique difficile, les traitements habituels étant en général inefficaces, lorsqu'ils ne sont pas contre-indiqués.(38)

Ceci peut être expliqué par l'immunodéficience, le stress induit par la maladie sous-jacente, les infections systémiques sévères ou certains traitements.(67)

Dans tous les cas, toute apparition ou aggravation récente d'un psoriasis chez un adulte jeune doit faire rechercher une infection par le VIH.(67)

En effet, le VIH est un facteur prédisposant isolément à l'apparition d'un psoriasis et un facteur aggravant les lésions psoriasiques préexistantes. La séropositivité serait également un facteur de risque pour le rhumatisme psoriasique observé chez environ 2 % des malades VIH positifs contre 0.1 % de la population générale.(67)

2. Les médicaments

La prise de certains médicaments peut aggraver un psoriasis :

- en induisant de novo des lésions,
- en exacerbant un psoriasis déjà existant,
- en provoquant une résistance aux traitements usuels,
- en induisant une toxidermie sur laquelle des lésions de psoriasis se grefferont par phénomène de Koebner.(58)

Les médicaments classiquement considérés comme aggravant le psoriasis sont les sels de lithium, indispensable à la prise en charge psychiatrique d'un malade, les antipaludéens de synthèse, comme la chloroquine et l'hydroxychloroquine, les β -bloquants, en particulier les cardiosélectifs, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les cytokines ou facteurs de croissance tels que les interférons α et γ , l' interleukine 2 et GM-CSF.(58, 67, 71)

Les AINS, anti-inflammatoires non stéroïdiens, entraînent exceptionnellement l'aggravation d'un psoriasis. La physiopathologie de l'exacerbation du psoriasis par les AINS serait liée à l'inhibition de la voie de la cyclo-oxygénase orientant les lipides vers la voie des lipoxygénases conduisant aux leucotriènes, éventuellement impliqués dans la survenue des lésions.

En pratique, seule l'indométacine doit être évitée, et on ne doit pas priver un patient souffrant de rhumatisme psoriasique de cette arme précieuse sur simple théorie pathogéniques.(36)

Les corticostéroïdes peuvent conduire à une résistance thérapeutique par tachyphylaxie. La survenue d'érythrodermies pustuleuses à l'arrêt d'une corticothérapie systémique ou exceptionnellement topique, est possible.(17)

Les traitements mêmes du psoriasis, comme les goudrons, les rétinoïdes, la photothérapie, généralement utilisés dans de mauvaises conditions, ont été impliqués.(58)

La terbinafine, antifongique utilisé per os dans le traitement des onychomycoses et des mycoses cutanées étendues, peut déclencher un psoriasis de novo ou exacerber cette dermatose. Dans les 24 cas récemment rapportés, l'arrêt de la terbinafine a entraîné une amélioration du psoriasis.(74)

Huit cas de psoriasis induits par les sartans, inhibiteurs d'un récepteur de l'angiotensine II, ont été rapportés. L'angiotensine II, dont les sartans inhibent sélectivement les récepteurs de type I, stimule la prolifération kératinocytaire par l'intermédiaire d'un autre récepteur non inhibé par les sartans. Or, par une boucle de rétrocontrôle, les sartans augmentent les taux sériques d'angiotensine II. Cette élévation pourrait être responsable du psoriasis par la prolifération kératinocytaire qu'elle induit.(47, 59)

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent être ajoutés à cette liste de médicaments aggravant le psoriasis, bien que l'incidence des lésions psoriasiques induites soit très faible.(47)

Cependant, les critères de distinction ne sont pas clairement définis. Les cas rapportés sont le plus souvent isolés. Les études épidémiologiques larges ne mettent pas en évidence d'associations entre des prises médicamenteuses et le psoriasis.(voir tableau II)

Quand un médicament est suspecté d'aggraver un psoriasis, il est essentiel d'obtenir une histoire chronologique précise entre l'introduction du médicament et l'aggravation ou la résistance au traitement, et ces données seront interprétées en fonction des traitements associés et éventuellement d'autres facteurs déclenchants. Ce travail peut être effectué par un centre de pharmacovigilance. Le médicament sera interrompu en fonction de l'analyse du bénéfice/risque pour le malade.

Tableau II : les médicaments aggravants le psoriasis (58)

Les médicaments dont l'aggravation est documentée	Les médicaments rapportés comme aggravant le psoriasis
<u>Les AINS</u> : indométacine	<u>Les AINS</u> : phénylbutazone, diclofénac, ibuprofène
<u>Les antipaludéens de synthèse</u> : chloroquine et hydroxychloroquine	<u>Les antibiotiques/antifongiques</u> : ampicilline, tétracyclines, nystatine
<u>Les médicaments cardiaques</u> : β -bloquants	<u>Les médicaments cardiaques</u> : pirétanide, digoxine, quinidine, amiodarone, diltiazem, captopril, énalapril, clonidine
<u>Les médicaments psychotropes</u> : les sels de lithium	<u>Les médicaments gastro-intestinaux</u> : gemfibrozil, cimétidine
<u>Divers</u> : les interférons	<u>Divers</u> : interleukine-2, sels d'or, arsenic, iodure de potassium, procaïne
	<u>Traitement du psoriasis</u> : méthotrexate, rétinoïdes
	<u>Médicaments immunosuppresseurs</u> : chlorambucil, ciclosporine
	<u>Médicaments endocrinologiques</u> : somatotropine, corticoïdes, testostérone

3. Conditions de vie

Le tabac est un facteur de survenue d'un psoriasis. Les sujets fumant plus de 15 cigarettes par jour ont un risque de psoriasis estimé être le double de ceux qui n'ont jamais fumé. De plus, il existe une corrélation positive entre la quantité de cigarettes consommées et le risque de psoriasis.(14)

Le rôle étiologique de l'alcool, suspecté par de nombreux cliniciens, est peu probable au vu des données épidémiologiques. Le psoriasis n'est pas plus fréquent chez les consommateurs d'alcool. Par contre, il est souvent plus sévère. Il est possible que cette sévérité soit surtout liée à une mauvaise compliance aux traitements et aux difficultés thérapeutiques dues à l'hépatotoxicité de nombreux médicaments plutôt qu'à un effet direct de l'alcool.(14)

Les aliments qui ont été suspectés soit d'aggraver, soit au contraire d'améliorer, le psoriasis sont le café, la vitamine A et les acides gras essentiels. Il n'existe actuellement aucune preuve d'un lien entre la survenue ou la sévérité d'un psoriasis avec l'alimentation.(14,58)

Il est conseillé tout de même de contrôler son taux de glycémie et de triglycérides, et d'éviter de prendre du poids.(43,79,83)

Le stress est probablement le facteur déclenchant le plus souvent retrouvé à l'interrogatoire des patients. Il n'existe aucune preuve en ce sens, alors qu'il est clairement établi que le psoriasis retentit de façon notable sur la qualité de vie et l'angoisse des patients. Toutefois, cette composante psychologique est dans plus de 40 % des cas retrouvée comme facteur de déclenchement d'une poussée, et dans 80 % des cas comme facteur d'aggravation.(67)

Les expositions solaires aggravent 5 à 10 % des psoriasis, alors qu'elles améliorent la majorité des patients.(58)

Le phénomène de Koebner, tendance qu'ont certaines dermatoses à se développer dans des zones cutanées traumatisées ou irritées, est fréquemment observé dans le psoriasis.(67)

Ce phénomène est dit isomorphique car il suit exactement la forme du traumatisme qui l'a déclenché. Ceci explique les difficultés rencontrées par certains patients dans l'exercice de professions manuelles.

Ainsi, l'ensemble des données épidémiologiques est manifestement très en faveur d'une composante importante dans l'étiologie du psoriasis. L'hypothèse d'une transmission mendélienne simple apparaît peu probable. Les hypothèses d'une transmission polygénique ou oligogénique paraissent mieux expliquer les données observées. Il est possible que les progrès de la génétique, comme l'empreinte génomique et l'instabilité allélique, qui supposent une prémutation instable, puissent également contribuer à une meilleure compréhension de l'étiologie du psoriasis.

Les gènes concernés pourraient entraîner un état de prépsoriasis cliniquement inapparent. Des facteurs d'environnement joueraient alors un rôle déclenchant ou aggravant. Cependant, les études épidémiologiques chez l'adulte ne sont pas en faveur d'un rôle important des facteurs d'environnement suspectés jusqu'à maintenant (de plus, lorsque deux jumeaux monozygotes ont un psoriasis, l'âge d'apparition est sensiblement le même).

Par contre, le rôle des agents infectieux semble mieux documenté chez l'enfant.(7, 58)

CLINIQUE

LES DIFFERENTES FORMES CLINIQUES

A. La forme typique du psoriasis

Le psoriasis peut prendre de très nombreuses formes cliniques avec un aspect différent. Néanmoins, il existe une forme clinique typique (figure 1).

Dans ce cas, le diagnostic clinique ne pose pas de problèmes : présence de lésions érythémato-squameuses, arrondies ou ovalaires, légèrement surélevées, aux limites en général bien nettes.(58, 67)

L'atteinte est habituellement bilatérale et grossièrement symétrique. Ces lésions élémentaires siègent de préférence aux coudes, aux genoux, au niveau du cuir chevelu, au niveau de la région lombo-sacrée. Ces zones sont appelées les bastions du psoriasis.(67, 79, 81)

Les squames sont le plus souvent épaisses, de grande taille, de couleur blanchâtre à gris argenté. Quand l'atteinte est étendue, il existe souvent une tendance à la desquamation spontanée.(58, 67)

L'érythème déborde en général en périphérie de quelques millimètres les squames qui le recouvrent. Il est d'intensité variable, parfois foncé ou au contraire simplement rosé mais peut varier selon les personnes, la localisation et dans le temps.(58, 67)

Cette plaque érythémateuse peut être entourée d'un halo hypochromique baptisé anneau de Woronoff, tout particulièrement après photothérapie ou traitement topique.(58)



Figure 1 : Forme typique du psoriasis en plaque (88)

Le psoriasis peut prendre un aspect de dermatose eczématiforme dans certaines localisations (figure 2). En effet, sur le tronc ou les membres, les plaques peuvent apparaître érythémateuses et excoriées, prurigineuses plus ou moins bien limitées, à type d'eczéma, et répondant mal aux dermocorticoïdes ou rechutant à l'arrêt.

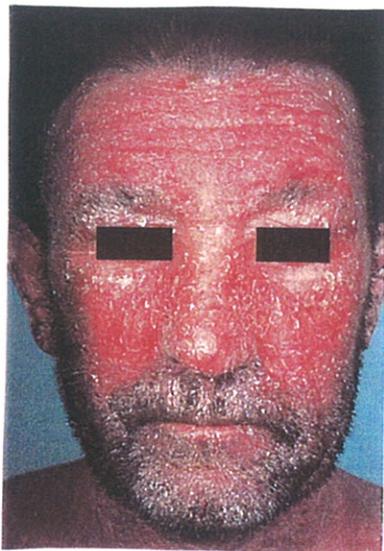


Figure 2 : Psoriasis du visage, eczématifié par un topique (88)

Les lésions psoriasiques peuvent dessiner des figures annulaires et/ou circulaires plus ou moins complètes, avec un centre sain. Elles correspondent à une forme clinique particulière : le psoriasis circiné (figure 3).



Figure 3 : Psoriasis circiné (88)

L'aspect du psoriasis est variable selon la taille, le nombre et le regroupement de cette lésion élémentaire et selon son ancienneté et sa localisation :

- le psoriasis en gouttes (figure 4) est fait de lésions de petite taille, punctiformes, ou lenticulaires, nombreuses et disséminées. Cette forme est généralement observée au cours de psoriasis débutants et éruptifs. D'un point de vue physiopathologique, cette forme fait évoquer le rôle possible du streptocoque du groupe A β hémolytique comme facteur antigénique déclenchant de la poussée du psoriasis. Il y a en effet présence d'un taux élevé d'anticorps antistreptococciques de manière concomitante à la poussée aiguë de psoriasis en gouttes, mise en évidence, au niveau des lésions de lymphocytes T activés contre des antigènes streptococciques au cours des poussées. Cette stimulation antigénique streptococcique est sans doute insuffisante pour déclencher une poussée de psoriasis, mais elle s'imbrique très probablement avec d'autres facteurs notamment des facteurs génétiques de susceptibilité à l'affection. L'évolution est en général favorable spontanément mais, comme elle traduit probablement un terrain génétique prédisposant au psoriasis, il est probable qu'elle soit la forme inaugurale d'une dermatose qui se manifesterà à nouveau.(58)
- Le psoriasis nummulaire est fait de lésions de la taille et de la forme d'une pièce, de plusieurs millimètres à quelques centimètres de diamètre. Il est lui aussi plus fréquent chez les enfants et jeunes adultes.(67)
- Le psoriasis en plaque touche des segments plus vastes. (10)

- *Le psoriasis universalis* (figure 5) est la forme diffuse du psoriasis vulgaire. Le tégument dans sa majorité ou sa totalité est atteint par la lésion élémentaire avec dans la plupart du temps un érythème peu intense, rosé et une desquamation plutôt fine. Les phanères et les muqueuses peuvent être touchés. L'évolution est chronique et la prise en charge reste difficile. Ce type de psoriasis est du ressort des thérapeutiques systémiques.(58)

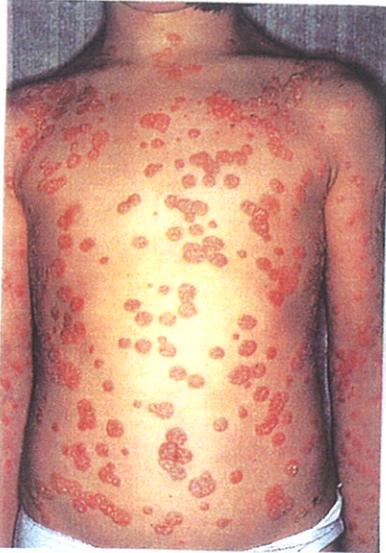


Figure 4 : Psoriasis en gouttes

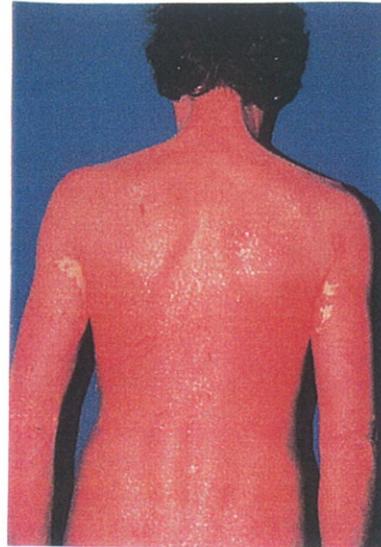


Figure 5 : Psoriasis universalis (88)

Le psoriasis est classiquement non prurigineux. Cependant, le patient peut se plaindre de prurit modéré dans les formes éruptives, évolutives et inflammatoires. Ces démangeaisons rencontrées dans un tiers des cas, peuvent être provoquées par des thérapeutiques externes ou liées à un contexte psychologique particulier.(58, 67)

Le psoriasis est habituellement chronique restant isolé pendant des années voire toute la vie dans une ou plusieurs des localisations classiques. Il peut subir des poussées évolutives ou à l'inverse subir des phases de rémission. Le degré d'étendue ou de gravité du psoriasis a parfois un rythme saisonnier, les lésions régressant sous l'influence de l'exposition solaire estivale pour réapparaître en saison hivernale.(58, 67, 79, 83)

B. Le psoriasis selon la localisation de la lésion

1. Le psoriasis palmo-plantaire (20, 21)

Les mains et les pieds sont des zones particulièrement soumises aux contraintes mécaniques. Cela explique le retentissement fonctionnel et psychologique majeur d'une telle atteinte.

Cette localisation est assez fréquemment retrouvée (jusqu'à 26 % des cas). Le diagnostic est en général aisé lorsque d'autres signes de la maladie lui sont associés mais devient plus ardu lorsque seules ces zones sont atteintes.

Ces régions sont relativement imperméables à l'absorption percutanée des médicaments (avec l'hydrocortisone les paumes sont deux fois moins perméables que le dos, et les plantes douze fois moins perméables que le dos). C'est pourquoi les traitements locaux et en particulier les corticoïdes sont appliqués sous pansements occlusifs qui permettent d'augmenter la diffusion du principe actif. On peut ensuite, lorsque le traitement local a échoué, proposer d'autres traitements : PUVA locale ou générale, acitrétine seule ou associée à la PUVA, colchicine, méthotrexate et ciclosporine. (20)

Il existe cinq formes cliniques principales :

- Les lésions kératosique palmo-plantaires (figure 6)



Figure 6 : Kératodermie de la paume des mains (88)

Il s'agit d'une kératodermie épaisse avec un caractère bien limité et une base rosée. Le débord sur les faces latérales des paumes et des plantes se fait sur un mode essentiellement érythémateux ou érythémato-squameux. En revanche, sur le talon, l'hyperkératose est volontiers très épaisse et fissulaire sur son pourtour, il s'agit de « l'hyperkératose talonnière fissurée ». (20)

- Les pustules (figure 7)

Le psoriasis palmo-plantaire, d'évolution chronique et de traitement difficile, affecte essentiellement l'éminence thénar ainsi que la partie interne de la voûte plantaire. Les pustules sont discrètement saillantes et peuvent se présenter de façon isolée ou confluer sur une nappe érythémato-squameuse. Il existe une sensation de brûlure plus qu'un prurit.(20)

L'acrodermatite continue de Hallopeau n'est sans doute qu'une variante clinique du psoriasis pustuleux palmo-plantaire, qui n'en diffère que par sa localisation (début à l'extrémité d'un doigt souvent en zone péri-unguéale, parfois à la suite d'un traumatisme, avec respect des paumes et des plantes), la fréquence de l'atteinte articulaire sous-jacente et l'évolution parfois mutilante.(20)

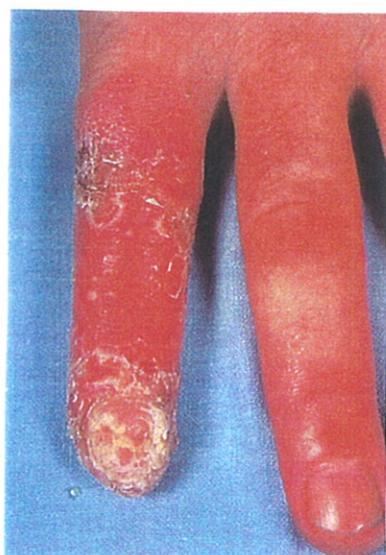


Figure 7 :Pustulose avec atteinte unguéale(88)

- Les clous psoriasiques

Ce sont des papules multiples hyperkératosiques qui s'exfolient en leur centre pour laisser place à une dépression. (20)

- Les macules érythémato-squameuses

Ces macules représentent en fait la localisation palmo-plantaire de lésions de psoriasis vulgaire. De contour arrondi et bien délimité, elles sont recouvertes de squames jaunâtres et débordent souvent sur les poignets où l'aspect de psoriasis est plus caractéristique. (20)

- Les pulpites

Le psoriasis peut se présenter sous forme de pulpite simple, isolée et en l'absence d'autre localisation et d'antécédent familial, le diagnostic est particulièrement difficile. (20)

Un cas de psoriasis pustuleux déclenché par la terbinafine a été observé. La terbinafine est un antifongique à large spectre utilisé per os dans le traitement des onychomycoses et des mycoses cutanées étendues.(74)

2. Le psoriasis unguéal (20, 21,58, 80)

L'atteinte des ongles est très fréquente au cours du psoriasis. Elle concerne 10 à 50 % des malades, sans prédominance de sexe.

L'évolution des lésions est imprévisible. Elle est souvent chronique, avec des rémissions. Des surinfections par *Pseudomonas aeruginosa* et levures surviennent fréquemment.

Les traitements actuels restent décevants.

Les mains sont plus souvent atteintes que les pieds. Il existe différents aspects classiques du psoriasis unguéal, à ne pas confondre avec une onychomycose (lésions produites au niveau des ongles par des champignons parasites) :

- Les dépressions ponctuées (figure 8)

Ces lésions cupuliformes de taille variable sont situées à la surface de l'ongle pouvant lui donner un aspect de « dé à coudre ». Elles sont secondaires à un défaut de kératinisation. (20)



Figure 8 : Dépressions ponctuées (88)

- Les dyschromies

Ce sont des troubles de la pigmentation de l'ongle.(les taches saumon, la leuconychie) (20)

- L'onycholyse

C'est une séparation spontanée de l'ongle et de la pulpe unguéale. Elle commence par le bord libre et s'étend peu à peu parfois jusqu'à la matrice sans amener de réactions inflammatoires. La partie saine est séparée par une bordure érythémateuse et on peut observer sous la partie détachée de la tablette un aspect blanchâtre. (20)

- L'hyperkératose sous-unguéele (figure 9)

La couche cornée sous-unguéele épaissie adhère de façon étroite à la tablette, qui devient dure, épaisse et surélevée. A un stade avancé cela peut aboutir à la destruction presque complète de l'ongle, qui est remplacé par des squames hyperkératosiques. (20)



Figure 9 : Hyperkératose sous-unguéele (88)

- Les dysmorphies de la tablette

On peut constater des lignes transversales (ligne de Beau) ou une hyperstriation longitudinale donnant un aspect sale à la lame. (20)

- Les hématomes filiformes

Ce sont des lésions hémorragiques brun-rouge, longitudinales et linéaires.

3. Le psoriasis du cuir chevelu et du visage

Cette localisation fréquente entraîne chez le patient psoriasique, par leur caractère affichant et inesthétique, une modification de l'image corporelle avec des conséquences psychiques et sociales, surtout si les lésions évoluent vers la chronicité. Ces deux localisations sont ainsi des enjeux thérapeutiques majeurs pour les malades. (58, 79, 80)

- Psoriasis du cuir chevelu (figure 10)

Il se présente classiquement sous la forme de plaques érythémato-squameuses non alopéciantes de nombre variable (allant de la plaque isolée à l'atteinte de la totalité du cuir chevelu).

La vitesse de pousse des cheveux n'est pas diminuée. Avec le temps, l'aspect des lésions varie. A partir de quelques plaques localisées surtout au niveau de la nuque, du front, et des zones rétro- et sus-auriculaires, les lésions peuvent gagner en casque l'ensemble du cuir chevelu.

Au début, le psoriasis du cuir chevelu prend souvent l'allure de placards squameux non alopéciantes, peu érythémateux et mal délimités, évoquant un simple état pelliculaire, une dermite séborrhéique. Les lésions se modifient ensuite pour devenir plus typiques. Sur des lésions anciennes le grattage peut entraîner une raréfaction des cheveux. (7, 58)



Figure 10 : Psoriasis du cuir chevelu (88)

- Psoriasis du visage

Contrairement au cuir chevelu, le visage est une des localisations les plus rares du psoriasis, vraisemblablement car exposé régulièrement aux ultraviolets dont on connaît les bénéfices sur le psoriasis. Cette atteinte est rarement isolée. Le psoriasis du visage est deux fois plus fréquent chez l'enfant que chez l'adulte (40 % versus 15 %). (7, 58, 67)

A tout âge, l'atteinte du visage aura un retentissement psychique important. (7)

L'atteinte du visage est synonyme de gravité et plus de la moitié des psoriasis suffisamment graves pour être hospitalisés, ont une atteinte du visage. Chez l'adulte, le psoriasis du visage est très difficilement distinguable d'une dermatite séborrhéique et les formes frontières sont fréquentes.

4. Le psoriasis des muqueuses (58)

Le psoriasis peut atteindre la muqueuse buccale, la muqueuse génitale masculine et la muqueuse génitale féminine. Il est néanmoins rarement rencontré de façon isolée au niveau des muqueuses, en l'absence d'autres manifestations cutanées. En cas de localisation isolée, le diagnostic peut être difficile et doit parfois reposer sur l'examen histologique.

La prise en charge thérapeutique du psoriasis des muqueuses génitales masculines ou féminines fait le plus souvent appel aux dermocorticoïdes alors que pour les lésions buccales dans la plupart des cas, l'abstention thérapeutique est l'attitude la plus raisonnable.

5. Le psoriasis des plis (58)

Un intertrigo psoriasique est caractérisé par un érythème vif plus ou moins prurigineux et parfois douloureux, couvrant les deux versants du pli ainsi que le fond. Dans les cas typiques, le caractère squameux est retrouvé sur les bordures du pli atteint mais ceci est inconstant. Son aspect peut être modifié par :

- la surinfection bactérienne ou fongique ;
- l'eczématisation qui s'accompagne d'un suintement et d'un renforcement du prurit ;
- la prescription de traitements inadaptés qui peuvent être à l'origine d'une dermite caustique ou d'une atrophie cutanée lors de l'utilisation inadéquate de dermocorticoïdes.

Tous les plis peuvent être touchés mais certaines localisations sont plus fréquentes : l'ombilic, le pli interfessier, les plis sous-mammaires, les plis inguinaux et les plis axillaires (figure 11).

Le traitement du psoriasis des plis nécessite l'utilisation prudente des différentes thérapeutiques disponibles et doit toujours prendre en compte la macération et l'irritation qui aggravent ou relancent le processus psoriasique des plis.



Figure 11 : Intertrigo axillaire psoriasique(88)

C. Le psoriasis de l'enfant (7)

Le psoriasis est une affection relativement rare chez l'enfant et qui pose parfois, lors de son apparition, des problèmes diagnostiques. Il représente environ 5 % des affections dermatologiques de l'enfant et semble plus fréquent dans le sexe féminin.

La physiopathologie et les aspects histologiques sont identiques à ceux de l'adulte.

Les premières manifestations surviennent chez l'enfant dans environ 30 % des cas avec un maximum lors de la période pubertaire. Une atteinte durant la période néonatale est possible.

Les manifestations cliniques du psoriasis de l'enfant sont habituellement similaires à celle de l'adulte avec des lésions possibles au niveau des muqueuses (langue), des ongles (dans un tiers des cas), et du cuir chevelu (ressemblant à une fausse teigne).

La survenue d'un psoriasis chez un enfant n'a pas de caractère particulièrement péjoratif. Il n'évoluera pas vers une forme grave à l'âge adulte. L'évolution est cependant chronique avec des poussées successives suivies de phase de rémission.

Le traitement n'est pas très différent de celui de l'adulte, mais des principes thérapeutiques généraux, comme l'importance du rapport poids/surface doivent être pris en compte, tant dans l'administration des médicaments par voie générale, se distribuant ensuite à la peau, que dans la prévision des effets secondaires sur les autres organes des médicaments absorbés par voie cutanée.

Dans le cas de la voie générale, il faut rappeler que pour obtenir le même effet thérapeutique sur la peau, il est nécessaire d'augmenter les doses chez l'enfant.

Dans le cas d'une application topique, il faut savoir que le médicament appliqué sur toute la surface cutanée d'un enfant, peut, s'il est absorbé exercer des effets secondaires à distance. Chez le nouveau-né prématuré ces risques sont maximaux. (7, 17, 49)

Certains effets indésirables sont spécifiques à l'enfant, par exemple l'inhibition de la croissance induite par les corticoïdes. D'autres effets secondaires limitent la prescription chez les enfants : l'effet mutagène induit par la puvarthérapie, ou l'ossification des ligaments provoquée par les rétinoïdes.

D. Les psoriasis graves

1. Le rhumatisme psoriasique

Classé parmi les spondylarthropathies, il s'agit d'un rhumatisme inflammatoire chronique touchant les articulations périphériques et/ou l'axe pelvi-rachidien. Son évolution est difficilement prévisible mais dans l'ensemble, le pronostic est moins sévère que celui de la polyarthrite rhumatoïde.

Dans 75 % des cas, le psoriasis cutané précède les signes articulaires dans un délai de 10 à 12 ans. Le diagnostic est plus difficile quand l'atteinte articulaire apparaît avant les signes cutanés (10 à 15 % des cas).(58)

L'âge du début se situe le plus souvent entre 35 et 45 ans.

Les deux sexes sont également touchés avec cependant une prédominance de l'atteinte rachidienne pour les hommes.

Le mode d'apparition du rhumatisme est variable, allant du mode aigu à un mode plus lent.

Sur le plan clinique, pour le rhumatisme psoriasique périphérique on remarque une atteinte des petites articulations des mains et des pieds avec notamment un tropisme particulier pour les interphalangiennes distales, une atteinte du gros orteil et l'aspect clinique dit « en saucisse » des orteils atteints, une atteinte asymétrique des grosses articulations et la fréquence des talalgies.

Le rhumatisme psoriasique pelvi-rachidien est caractérisé par une atteinte axiale rencontrée dans 30 % des cas allant des simples douleurs lombo-fessières, radiculalgies, rachialgies jusqu'à l'ankylose rachidienne.

Chez les patients atteints de psoriasis cutané, la présence de l'antigène HLA B27 favorise la survenue d'un rhumatisme psoriasique, notamment axial. L'HLA DR4, également mis en cause dans la polyarthrite rhumatoïde, prédispose à l'atteinte des articulations périphériques. (58)

Il a été mis en évidence la présence, dans le sérum des malades, de signes d'activation du complément et d'un dysfonctionnement des lymphocytes T. (58)

Le rhumatisme psoriasique est un rhumatisme généralement peu invalidant, bien maîtrisé par les traitements actuels. L'existence d'une dermatose associée influence le choix et les modalités thérapeutiques car cette dermatose nécessite elle-même un traitement spécifique pouvant interférer avec le traitement antirhumatismal.

Dans cette forme particulière du psoriasis, on utilisera :

- Des antalgiques utilisés à visée symptomatique.
- Des AINS traitement de base du rhumatisme. Toutefois, en théorie, les AINS, inhibiteurs de la cyclo-oxygénase, entraînent une synthèse accrue de leucotriènes dont l'accumulation dans la peau peut exacerber les lésions psoriasiques. En fait aucune aggravation sévère (érythrodermie) n'a été signalée.(36)
- La corticothérapie par voie générale, uniquement dans certaines formes très sévères et rebelles car elle est habituellement contre-indiquée exposant au risque de déstabilisation du psoriasis.
- Des traitements de fond : sels d'or injectables, la sulfasalazine (effet positif en 4 à 8 semaines mais possibilité de toxidermie grave), la colchicine, et les immunosuppresseurs réservés au forme graves et rebelles (méthotrexate et ciclosporine).

2. Le psoriasis pustuleux généralisé

Il est caractérisé cliniquement par la présence de pustules à contenu stérile, correspondant histologiquement à un infiltrat de polynucléaires neutrophiles dans l'épiderme.(43, 58, 67)

Le psoriasis pustuleux peut être localisé, (palmo-plantaire), ou généralisé, forme clinique sévère de la maladie pouvant compromettre le pronostic vital.

Il partage avec le psoriasis vulgaire, avec lequel il est volontiers associé, le même terrain génétique (avec toutefois une plus grande fréquence de l'hapotype HLA B27), la possibilité de récives et les facteurs déclenchants qui sont : les infections, la grossesse, l'hypocalcémie, les médicaments.(58)

Le début est brutal avec altération de l'état général, fièvre et apparition de placards érythémateux de grande taille, sur peau saine ou par transformation de plaques psoriasiques préexistantes. Ils sont de couleur rouge vif et légèrement œdémateux peu ou pas squameux, se recouvrant progressivement de pustules. Les ongles s'épaississent avec des zones purulentes. La muqueuse buccale et la langue peuvent être touchées. Il existe un prurit important. Après quelques jours survient la phase desquamative annoncée par la défervescence thermique.

Les psoriasis pustuleux étendus peuvent aussi prendre un aspect annulaire : on parle de psoriasis pustuleux annulaire ou circiné.

La grossesse peut parfois influencer l'évolution du psoriasis en bien comme en mal. On peut voir ainsi apparaître un psoriasis pustuleux généralisé de la grossesse ou impétigo herpétiforme, complication exceptionnelle (moins de 200 cas publiés). La physiopathologie est encore incomprise : rôle des hormones sexuelles, des perturbations immunitaires liées à la grossesse et/ou de l'hypocalcémie ?(48)

3. Le psoriasis érythrodermique (38, 58)

Cette forme particulière du psoriasis (figure 12) est rare, grave et représente une complication potentielle de tout psoriasis.

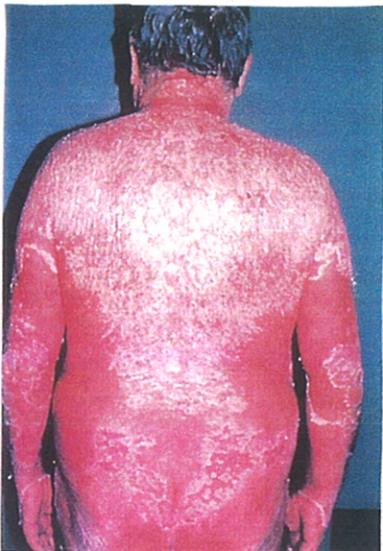


Figure 12 : Erythrodermie (88)

L'érythrodermie peut survenir à n'importe quel moment évolutif du psoriasis. L'épisode peut être isolé ou récidiver. Il s'agit le plus souvent de psoriasis instables, sévères, chez un sujet dont l'adhérence aux traitements est mauvaise.

La peau est atteinte en totalité, sans zone saine. Elle est rouge vif et recouverte de squames.

Il existe un œdème important, diffus, infiltrant tout le tégument.

Les ongles et le cuir chevelu sont également atteints.

Les paupières inférieures peuvent être éversées (ectropion).

Les muqueuses sont indemnes.

L'ensemble du tégument est soit sec, lié à la desquamation, soit humide et fissuré, ce qui confère une odeur désagréable.

On retrouve une fièvre élevée, une sensation de malaise et des frissons.

Les articulations sont fréquemment douloureuses.

La rupture de la barrière cutanée entraîne des anomalies de la thermorégulation, des troubles hémodynamiques, des troubles nutritionnels et des complications infectieuses généralisées.(58)

L'hospitalisation est le plus souvent nécessaire avec des traitements locaux de confort indispensables (bains aseptiques et émollients), utilisation de l'acitrétine, du méthotrexate et de la ciclosporine.(38)

E. Les atteintes viscérales (58)

Les atteintes viscérales sont exceptionnelles au cours du psoriasis. On peut retrouver :

- des atteintes oculaires au cours des formes graves de la maladie ; blépharo-conjonctivites, xérose (sécheresse) oculaire, kératite...

- des atteintes rénales ; glomérulonéphrite, insuffisance rénale chronique ;
- des atteintes hépatiques directement liées à la toxicité des traitements ;
- une amylose secondaire qui est une complication des processus infectieux ou inflammatoires chroniques. Elle est exceptionnellement rapportée au cours du psoriasis (23 cas) ; (58)
- des troubles de la coagulation et de la fibrinolyse ;
- des affections associées multiples ; les désordres métaboliques, le diabète de type II et les hyperlipidémies de type IV qui sont responsables de la grande fréquence des lésions cardiovasculaires et d'hypertension artérielle observées en association aux diverses formes de psoriasis.

Le diagnostic du psoriasis est relativement aisé dans la plupart des cas car les différentes formes cliniques que peut prendre cette dermatose sont bien décrites actuellement mais le mécanisme d'apparition est encore mal connu.

PHYSIOPATHOLOGIE

Le psoriasis est une pathologie multifactorielle comportant de multiples causes à la fois génétiques, immunologiques, biochimiques et environnementales. Ces facteurs entraînent des modifications des cellules de la peau, notamment des kératinocytes et des fibroblastes.(79, 80, 83)

La pathogénie du psoriasis, bien qu'incomplètement élucidée, comporte au moins deux mécanismes fondamentaux vraisemblablement reliés entre eux.

Le psoriasis est une maladie inflammatoire cutanée chronique caractérisée par :

- une prolifération accrue et une différenciation anormale des kératinocytes de l'épiderme. Ils se divisent plus rapidement et de façon massive par rapport à la peau normale. Ces cellules atteignent la surface cutanée en 7-10 jours, donc beaucoup plus rapidement que dans l'épiderme normal (28-50 jours), d'où leur maturation incomplète.
- une infiltration du derme et de l'épiderme par des cellules inflammatoires, lymphocytes T, polynucléaires neutrophiles et cellules dendritiques, qui semblent exercer une influence importante sur les kératinocytes et les autres types de cellules du derme (cellules endothéliales, fibroblastes).(6, 27, 70)

L'activation des plaquettes pourrait aggraver le processus d'inflammation de la peau chez les psoriasiques. Un risque accru de pathologie vasculaire obstructive a également été lié à l'activation des plaquettes. De plus, une étude épidémiologique suédoise au niveau national a montré une association entre un psoriasis sévère et un risque deux fois plus important de maladie cardiovasculaire létale.(79, 80, 83)

On retrouve dans la maladie un certain nombre d'anomalies biochimiques touchant en particulier le métabolisme de l'acide arachidonique et des nucléotides cycliques intracellulaires.(57)

I. STRUCTURE DE LA PEAU

La peau est l'enveloppe la plus externe de l'organisme constituant une barrière protectrice contre les agressions quotidiennes.(26, 45, 56, 65)

Elle joue un grand rôle au sein de l'organisme :

- c'est un organe de protection contre les agressions extérieures qu'elles soient de type mécanique, chimique (cela est assuré par toutes les couches de la peau mais essentiellement par la couche cornée et les dispositifs d'union des cellules malpighiennes), calorique (contribuant ainsi à maintenir constant la température de l'organisme : thermorégulation), ou microbienne (grâce au film lipidique de surface) ;

- elle assure la protection contre les rayonnements solaires qui provoquent à la longue des altérations épidermiques irréversibles responsables du vieillissement cutané et de la survenue de cancer. Cette protection est surtout assurée par le système mélanocytaire dont les cellules élaborent le pigment mélanique et le cèdent aux kératinocytes voisins pour former à la base de l'épiderme une nappe pigmentée ;

- elle a des fonctions métaboliques et nourricières. En effet, la synthèse de la vitamine D se fait au niveau de la peau grâce à la présence des UVB (ultraviolets B) . De plus, l'hypoderme est une réserve importante d'énergie et de nutriments ;

- c'est un organe de réception des sensations ;

- elle assure une fonction essentielle de barrière limitant les échanges avec le milieu extérieur. Lorsqu'elle est atteinte d'une dermatose, la peau est une cible thérapeutique et le dermatologue souhaite pouvoir y appliquer un traitement local. Faire pénétrer un médicament à travers cette barrière peut alors devenir une véritable gageure. Heureusement, lorsqu'elle est malade, sa fonction barrière est altérée, permettant d'obtenir une diffusion suffisante des principes actifs appliqués localement. Le retour à la normale de la fonction barrière est corrélé avec la guérison. La peau est aussi une voie d'administration de médicaments dont la cible est extra-cutanée (oestradiol dans le traitement substitutif de la ménopause, trinitrine dans l'angine de poitrine, scopolamine dans le mal des transports, fentanyl dans l'analgésie). Cette méthode d'administration vise à se répandre de plus en plus en vue des nombreux avantages.(suppression de l'effet de premier passage hépatique, libération constante et prolongée du principe actif, absence de dégradation des médicaments par le tractus digestif)
(45, 65)

La peau est constituée de trois couches successives : l'épiderme, le derme et l'hypoderme et d'organes annexes.(figure 13)

A. L'épiderme

C'est la plus externe.

C'est un épithélium de revêtement pluristratifié recouvert d'un film hydrolipidique. L'épiderme est un système cinétique où les cellules naissent et migrent avec un turn-over de 30 à 40 jours dont 14 jours au niveau de la couche cornée, alors que dans le psoriasis, les cellules se reproduisent à un rythme beaucoup plus rapide.(79,83)

Il est constitué de quatre couches cellulaires successives :

- la couche basale ou stratum germinatum,
- la couche de Malpighi ou stratum spinosum,
- la couche granuleuse ou stratum granulosum,
- la couche cornée ou stratum cornéum.

1. La couche basale

C'est la couche constituant la jonction dermo-épidermique, formée d'une seule assise de cellules cylindriques ou cuboïdes, reposant sur une membrane basale.(26, 56)

Cette couche génératrice est le siège d'une forte activité mitotique.

Il existe trois sortes de cellules à ce niveau :

- les kératinocytes (80%), cellules naissant, se divisant, migrant vers les autres couches, et fabriquant la kératine, protéine fibreuse qui confère la protection de la peau,
- les mélanocytes cellules de grande taille avec des dendrites et des mélanosomes, responsables de la mélanogenèse,
- les cellules de Merckels ayant un rôle de récepteur sensoriel.

2. La couche de Malpighi

C'est la couche la plus épaisse. Elle est formée de 3 à 10 assises de cellules polygonales, les kératinocytes qui ont migré de la couche basale et qui ont tendance à s'aplatir vers la surface. Ces cellules sont associées aux cellules de Langerhans, jouant un rôle immunitaire dans les affections microbiennes et fongiques.

Elles captent en surface les allergènes qu'elles transportent au niveau des lymphocytes T du derme. Cela déclenche la réaction immunitaire contre l'allergène, contre la cellule lésée qui libère ainsi son contenu enzymatique, en partie responsable de la réaction tissulaire inflammatoire.(26, 45, 56)

3. La couche granuleuse

Elle comporte 2 à 3 assises de cellules très aplaties et se chargeant de kératohyaline, précurseur de la kératine.(26, 45, 56)

Elle est constituée de 20 à 30 couches de cornéocytes, cellules dépourvues de noyaux, allongées et kératinisées. Ces cellules sont liées entre elles par un complexe glucido-lipido-protéique résistant aux kératolytiques, aux acides et bases et aux protéases.

Elle se divise en trois sous couches :

- *le stratum lividum* ou *la couche claire*, présente au niveau de la paume des mains et des pieds ;
- *le stratum compactum*, assurant la fonction protectrice ;
- *le stratum disjunctum*, où a lieu la dégénérescence des cellules.

Un film hydrolipidique recouvre de façon plus ou moins continue la couche cornée. C'est une émulsion E/H (Eau dans Huile), de pH acide, et constituée des cellules mortes, de la sueur, d'acides aminés, de sels minéraux, de sébum et de cholestérol. Il permet de maintenir l'hydratation cutanée.(45, 65)

B. Le derme

C'est un tissu conjonctif fibreux, de soutien constitué par les fibroblastes élaborant l'élastine et le collagène responsables de la souplesse et de l'élasticité de la peau.

On retrouve à ce niveau des vaisseaux sanguins, des vaisseaux lymphatiques, des lymphocytes et des macrophages.

Il est divisé en trois parties distinctes :

- *le corps capillaire*, partie du derme en contact avec la face interne de la membrane basale, riche en élastine et en collagène ;
- *le derme moyen ou chorion*, réservoir d'humidité de la peau grâce à la présence de glycoprotéines et protéoglycanes dont l'acide hyaluronique ;
- *le derme profond*, dernière partie du derme.

C. L'hypoderme

C'est un tissu adipeux formé d'adipocytes, divisé en lobules par des travées conjonctives.

D. Les organes annexes

1. L'appareil pilo-sébacé

Le poil est implanté dans une invagination de l'épiderme.

Il est associé :

- à une glande sébacée, en forme de grappe, qui produit le sébum, et qui participe à la formation du film hydrolipidique,
- à un muscle arrecteur,
- à un vaisseau nourricier,
- et à un nerf.

La pénétration des principes actifs lipophiles s'effectue par la voie du follicule pileux.(45, 65)

2. Les glandes sudoripares

Elles sont en forme de tube s'enroulant pour former un glomérule, et secrètent la sueur, participant à la thermorégulation.

Il existe deux types :

- les glandes apocrines au niveau des aisselles et du périné,
- les glandes écrines présentes sur l'ensemble du corps.(45, 65)

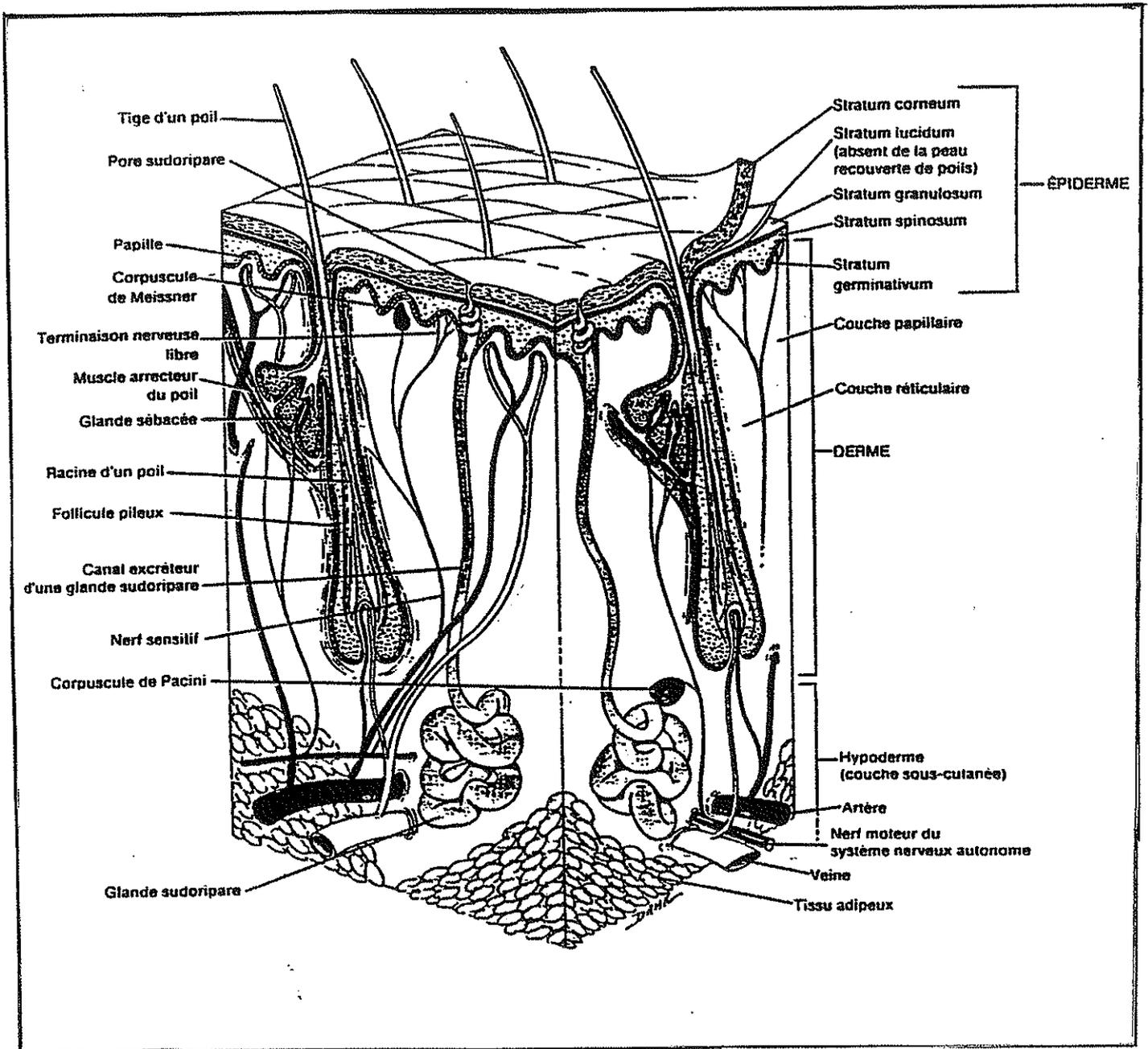


Figure 13 : Structure de la peau (56)

II. HISTOPATHOLOGIE

L'aspect histologique peut varier en fonction de différents facteurs, notamment l'ancienneté des lésions et la forme clinique du psoriasis.(58)

Sur la figure 14, on peut observer une vue d'ensemble de l'aspect histologique du psoriasis : parakératose, acanthose, papillomatose, exocytose de polynucléaires neutrophiles tendant à se regrouper dans les couches superficielles de l'épiderme (micro-abcès de Munro-Sabouraud).

Sur la figure 15, lors d'un psoriasis pustuleux, on observe une accumulation de polynucléaires neutrophiles dans le corps muqueux ; en périphérie de la pustule, ils s'insinuent individuellement entre les kératinocytes, réalisant l'aspect de pustule spongiforme de Kogoj.

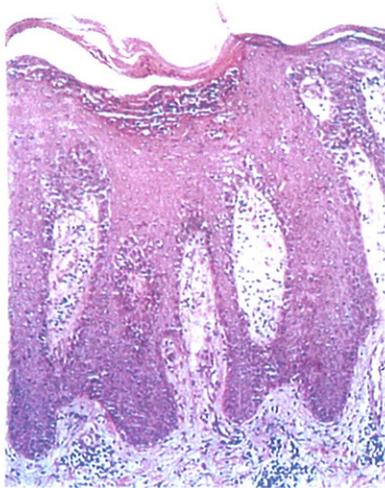


Figure 14 : Aspect histologique typique du psoriasis(89)

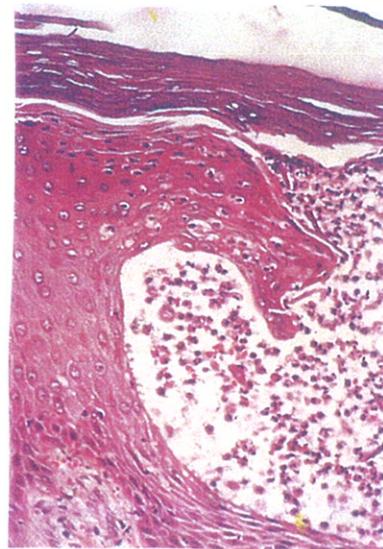


Figure 15 : Psoriasis pustuleux(89)

L'aspect histologique typique du psoriasis est observé dans des plaques érythémato-squameuses d'apparition récente et associée, à des degrés variables, les altérations suivantes : (58, 79, 80, 83)

- une acanthose, épaissement du corps muqueux, la couche la plus épaisse de l'épiderme normale ; celle-ci est due à l'augmentation du nombre des kératinocytes. L'acanthose intéresse essentiellement le corps muqueux entre les papilles dermiques, où l'épiderme est aminci. Ainsi, au grattage, après élimination de l'hyperkératose de surface, on met rapidement à nu le sommet des papilles dermiques et fait apparaître des hémorragies punctiformes dues à la décapitation des vaisseaux capillaires. Les bourgeons interpapillaires sont allongés de façon égale, ont des sommets étroits et des extrémités massuées. Il en résulte une nette accentuation de l'ondulation de la jonction dermo-épidermique appelée papillomatose.
- une exocytose, c'est-à-dire la présence dans les espaces intercellulaires de l'épiderme, d'un nombre variable de cellules inflammatoires, lymphocytes et polynucléaires neutrophiles. Ces cellules ont tendance à se regrouper au niveau des couches superficielles, sous la cornée, formant les « micro-abcès de Munro-Sabouraud » ; lorsqu'elles sont abondantes, elles forment de véritables collections ovalaires, disposées parallèlement à la surface cutanée (pustules intra-épidermiques).

- une hyperkératose, épaissement de la couche cornée, la plus superficielle de l'épiderme. Il s'agit d'une hyperkératose sèche, feuilletée, plus ou moins parakératosique, donc contenant des noyaux des kératinocytes à cause de la maturation incomplète. Le plus souvent il y a alternance de zones parakératosiques et de zones orthokératosiques (forme normale de la peau).
- une agranulose, absence de la couche granuleuse, couche intermédiaire entre la couche cornée et le corps muqueux contenant des grains de kératohyaline. Elle est liée à la parakératose et traduit la maturation incomplète de l'épiderme.
- au niveau de la couche basale, il existe un nombre augmenté de kératinocytes en division multiplié par 10-30 par rapport à une peau normale. Des kératinocytes en mitose peuvent être observés aussi dans les premières couches suprabasales. L'activité proliférative est encore mieux visualisée par des techniques immunohistochimiques démontrant un pourcentage élevé de kératinocytes exprimant des antigènes dépendant du cycle cellulaire, comme l'antigène Ki67 ou la PCNA/cycline (antigène nucléaire de prolifération cellulaire).
- les papilles dermiques, sont allongées et œdémateuses. On y observe de nombreux capillaires sanguins allongés, sinueux dilatés arrivant très près de la jonction dermo-épidermique et contenant des hématies et des polynucléaires neutrophiles.

Les capillaires du derme superficiel sont entourés d'un infiltrat inflammatoire, essentiellement composé de lymphocytes T (pour la plupart auxiliaires, CD4+) auxquels s'ajoutent quelques polynucléaires neutrophiles (surtout dans les lésions jeunes).

Le nombre de dendrocytes dermiques exprimant le facteur XIIIa est augmenté. Au contact de la jonction dermo-épidermique, il existe des mastocytes qui pourraient, par l'intermédiaire de leurs enzymes (notamment la tryptase) provoquer des micro-brèches de la membrane basale et ainsi favoriser la pénétration de médiateurs (cellulaires ou non) dans l'épiderme.

Le diagnostic histologique du psoriasis est relativement aisé lorsque toutes les altérations microscopiques sont présentes, ce qui n'est pas très fréquent.(58)

III. GENETIQUE

Le psoriasis survient sur un terrain génétique particulier. En effet, un psoriasis ne pourrait, vraisemblablement, se développer que chez des individus ayant des gènes de susceptibilité.(27)

Les cellules psoriasiques réagissent aux facteurs de l'environnement en exprimant les gènes de défense de façon exagérée. C'est une réaction d'hyper-réactivité aux facteurs de l'environnement.(27, 66)

Certaines études montrent en effet que le psoriasis est associé à une atteinte familiale dans 30 à 50 % des cas selon les études.(27, 32, 66)

Cependant, des recherches menées sur des jumeaux monozygotes ont mis en évidence une concordance pour la survenue de psoriasis allant jusqu'à 70 % avec des âges de survenue semblables. Or, si l'hérédité était l'unique cause de la maladie, il y aurait 100 % de concordance. Ces résultats montrent donc que le psoriasis est aussi sous la dépendance d'autres facteurs.(27, 79, 80, 81)

La prévalence du psoriasis chez les sujets apparentés à un patient psoriasique est supérieure à la prévalence moyenne observée dans la population. Par ailleurs, les parents au premier degré de sujets psoriasiques ont 3 fois plus de risques de développer la maladie.(58)

Il y a un phénomène d'empreinte génétique, avec une transmission du psoriasis plus importante lorsque c'est le père qui est atteint.(32)

Une étude génétique a été entreprise depuis 1996 afin de localiser les locus de prédisposition et d'identifier les gènes impliqués dans le psoriasis. La première partie de l'étude a été réalisée en deux étapes : une campagne médiatique afin de sensibiliser les patients atteints de psoriasis et les inciter à appeler un numéro vert ; une deuxième étape est la validation des diagnostics. La deuxième partie de l'étude est l'analyse génétique à partir des prélèvements sanguins.(46)

Selon ces études, 30 à 50 % des patients atteints de psoriasis ont un antécédent familial. Le risque de survenue d'un psoriasis pour un frère ou une sœur est estimé à 6,6 % soit un risque relatif d'environ 3 par rapport à une population générale.(46, 58)

De plus, certaines populations (Indiens des Andes, Esquimaux) ne souffrent pas de psoriasis. Des différences de terrain génétique conjuguées à des facteurs d'environnement pourraient expliquer cette variabilité.(79, 80, 81)

Les connaissances actuelles sont encore parcellaires mais la maladie paraît oligogénique voire polygénique, plutôt qu'associée à un seul gène de susceptibilité.(1)

Deux groupes de psoriasis peuvent être individualisés en fonction de l'âge du début de la maladie :

- Le type I se manifeste tôt dans la vie, atteint d'autres membres de la famille et présente une forte association avec les antigènes HLA Cw6 (CMH de classe I), et à un moindre degré avec les HLA B13 et Bw57 du complexe majeur d'histocompatibilité.(57)

Le HLA CW6 est présent chez 70 % des patients psoriasiques et seulement dans 10 % des cas dans la population normale.(57)

- Le type II débute plus tardivement dans la vie de l'individu sans antécédent familial habituellement et présente une association moins forte avec les antigènes HLA Cw2 et B27 du CMH.(57)

Les antigènes HLA de classe I sont présents à la surface de la plupart des cellules de l'organisme, en particulier les kératinocytes, et les antigènes HLA de classe II sur des cellules présentatrices d'antigène, en particulier sur les cellules dendritiques épidermiques, cellules de Langerhans et cellules dermiques. Ils permettent à ces cellules de présenter des petits fragments de protéines (peptides) aux lymphocytes.(21)

A l'heure actuelle, les connaissances concernant les gènes en rapport avec la maladie sont encore imparfaites.

Mais, l'importance de la région HLA a été remise en cause depuis le développement des projets d'étude du génome humain. En effet, l'étude des liaisons génétiques avec le phénotype psoriasique n'a montré aucun lien avec le chromosome 6 sur lequel se situent les groupes HLA. Ces groupes HLA n'indiqueraient qu'une susceptibilité à un facteur d'environnement.(58)

Les études de liaison génétique entre le phénotype psoriasique et des marqueurs polymorphes couvrant tout le génome ont montré une liaison significative avec 2 régions :

- le chromosome 4q
- l'extrémité distale du bras long du chromosome 17, sur lequel se trouve le gène de l'IDF, (jouant un rôle dans la transcription du gène codant l'interleukine-2, cytokine essentielle pour la prolifération des lymphocytes).(58, 79, 80, 81)

Les cytokines sont des glycoprotéines de faible masse moléculaire qui permettent aux cellules du système immunitaire d'échanger entre elles des informations. Elles interviennent dans la régulation de la réponse immunitaire à la fois pour déterminer l'intensité de cette réponse et pour l'orienter dans un sens particulier, qui dépend de l'origine de l'agent l'ayant déclenchée.(6, 61)

Les gènes codant pour le facteur de nécrose tumorale, (TNF α), l'interféron (IFN γ), l'IL-6 et les gènes impliqués dans la transduction intracellulaires des signaux, comme l'adénylate cyclase, les protéines G, les phosphatidyl inositol pourraient intervenir dans la définition du terrain génétique de la maladie.(1)

Le TNF α est au cœur de la réaction inflammatoire en activant les polynucléaires neutrophiles et joue un rôle fondamental dans la prolifération de kératinocytes et leur différenciation anormale qui caractérisent cette maladie.(82, 83)

Les inhibiteurs du TNF α ont une efficacité remarquable dans les psoriasis graves avec des blanchiments rapides et prolongés.(82, 83) Ainsi, on pourrait utiliser une nouvelle molécule ayant un intérêt thérapeutique important : l'infliximab (voir nouvelles recherches).

De plus, il pourrait y avoir un lien entre le psoriasis et un gène de prédisposition à l'infection par les papillomavirus humains, PVH, impliqués dans l'épidermodysplasie verruciforme. La présence d'ADN du PVH5 a été détectée dans les lésions de 90 % des individus souffrant de psoriasis. Ainsi, le psoriasis pourrait être un réservoir de ce virus. L'institut Pasteur s'attache à savoir désormais si le PVH5 intervient dans la pathogenèse du psoriasis.(63)

Le développement de l'utilisation d'animaux transgéniques et l'étude du génome humain permettront très certainement de mieux connaître la génétique complexe du psoriasis et donc de mieux comprendre la physiopathologie de la maladie.

IV. ANOMALIES BIOCHIMIQUES

Le psoriasis est une accélération du processus de renouvellement de l'épiderme avec une augmentation du nombre de cellules prolifératives et un raccourcissement de la durée de leur cycle cellulaire. Mais, on ne sait pas si cette prolifération provient d'une stimulation par des facteurs extérieurs, d'un défaut primitif du kératinocyte psoriasique ou des deux.

Plusieurs anomalies biochimiques du kératinocyte ont été identifiées.

L'IGF1 (insuline like growth factor) : il existerait une altération de la réponse à l'IGF1 par augmentation de la biodisponibilité de son récepteur au cours du psoriasis. La somatostatine qui diminue les taux d'IGF1 a d'ailleurs une certaine efficacité dans le traitement du psoriasis.(58)

L'EGF (epidermal growth factor) : le nombre de récepteurs de l'EGF/TGF (transforming growth factor) est également augmenté dans l'épiderme. La PUVAthérapie entraîne d'ailleurs une diminution du nombre des récepteurs de l'EGF.(58)

Le rôle d'autres facteurs de croissance comme le FGF (fibroblast growth factor), le PDGF (platelet derived growth factor) et le TGF a été également proposé. Il existe aussi une augmentation de l'expression du récepteur aux lipoprotéines de faible densité.(58)

Le VEGF (vascular endothelial growth factor) est une cytokine angiogénique produite par des kératinocytes et surexprimée dans les lésions psoriasiques.(80)

Il a plusieurs rôles biologiques importants : il limite la prolifération des cellules endothéliales, active la formation de nouveaux vaisseaux sanguins et accroît la perméabilité vasculaire.

Ce faisant, il contribue au maintien d'une peau saine et favorise la cicatrisation. Au cours du psoriasis, sa production est supérieure à la normale et il joue un rôle actif dans le déclenchement de la maladie en augmentant la perméabilité des vaisseaux sanguins qui irriguent la peau, et en attirant les cellules inflammatoires et les cellules endothéliales dans la peau.

Une étude menée sur huit patients, atteints de psoriasis vulgaire étendu à plus de 40 % de la surface corporelle, a permis d'évaluer le taux circulant de VEGF avant et après photothérapie. Il n'a pas été mis en évidence d'élévation du taux circulant de VEGF dans les formes étendues de psoriasis ni de variation de ce taux avant et après photothérapie. Ces résultats plaident donc en faveur d'une action locale du VEGF.(80)

Des anomalies, portant sur l'expression de protéines de liaison cellulaires et nucléaires, des dérivés de la vitamine A qui jouent un rôle fondamental dans le contrôle de la prolifération et de la différenciation des kératinocytes, ont été décrites.(58, 80)

Des anomalies du système nucléotides cycliques-protéine kinase A, ont été démontrées. Le niveau de GMPc serait augmenté par rapport à celui de l'AMPc et ceci pourrait être responsable de l'hyperprolifération psoriasique. Une diminution de l'activité de la protéine kinase A (AMPc dépendante) a été retrouvée dans la peau et dans les cellules circulantes et ce déficit peut également être retrouvé chez les membres non atteints de familles psoriasiques.(58, 80)

Des anomalies de la voie du phosphatidyl inositol phosphate ont également été décrites et pourraient aboutir à une activation de la protéine kinase C.(80)

Il existe des anomalies du métabolisme de l'acide arachidonique et des leucotriènes avec une diminution de la voie de la cyclo-oxygénase et augmentation des voies des 5 et 12 lipoxygénases entraînant une nette augmentation des leucotriènes B4 et du 12 HETE à activité à la fois promotrice et pro-inflammatoire.(58)

La distribution du calcium intracellulaire, caractéristique en fonction de l'état de différenciation de la cellule serait anormale au cours du psoriasis. La 1,24-OH vitamine D3, forme active de la vitamine D synthétisée par l'épiderme, est diminuée au cours du psoriasis et augmenterait après photothérapie.(58)

Les intégrines sont des glycoprotéines membranaires impliquées dans l'adhésion des kératinocytes aux protéines de la matrice extracellulaire et dans la différenciation épidermique. Leur expression est prolongée dans la lésion psoriasique.(58)

Les activateurs du plasminogène interviennent dans le remodelage des tissus et dans les processus de prolifération et de différenciation cellulaires. Ainsi, l'augmentation de l'activité de l'activateur du plasminogène pourrait jouer un rôle important dans la physiopathologie de la lésion psoriasique.(58)

Il a été montré une diminution de l'expression de l'oncogène *c-fos*. Cette diminution serait en rapport avec le rôle spécifique de ce gène dans le contrôle de la différenciation kératinocytaire, altérée dans cette maladie.(58)

V. IMMUNOLOGIE

Si l'événement cellulaire final en cause dans la lésion psoriasique est une hyperprolifération des kératinocytes associée à un trouble de la différenciation épithéliale, les mécanismes biologiques initiaux à l'origine de l'inflammation sont cutanés, mais encore mal connus.(57)

L'hypothèse immunologique du psoriasis a été suggérée dès 1978 par J-J Guilhou. Les progrès récents en dermoimmunologie ont confirmé cette hypothèse et permettent de définir le psoriasis comme une maladie inflammatoire chronique, ou une maladie auto-immune, médiée par une activation dans la peau de lymphocytes T spécifiques d'antigènes.(57)

En effet, les lymphocytes T occupent une place prépondérante dans l'initiation et le maintien de l'inflammation au cours du psoriasis.(57)

Les lésions précoces de psoriasis sont dominées par un infiltrat dermique de lymphocytes T CD4+, de type mémoire CD45RO+.(57)

L'interaction lymphocytes T-kératinocytes aboutit à l'activation lymphocytaire et à la prolifération kératinocytaire. En effet, des travaux in vitro montrent que les lymphocytes obtenus à partir des plaques de psoriasis sont capables d'induire une prolifération kératinocytaire, et que les cellules épidermiques des plaques de psoriasis sont capables d'induire in vitro une prolifération lymphocytaire.(58)

On ne connaît pas à l'heure actuelle les agents qui activent les lymphocytes T au cours du psoriasis.

Puisque l'inflammation est localisée au niveau de la peau, il est logique de penser que l'antigène est un constituant cutané normal. Deux possibilités peuvent expliquer l'existence de lymphocytes T spécifiques d'antigènes épidermiques :

- le terrain génétique aboutit à une reconnaissance par les lymphocytes T d'antigènes normalement non reconnus par les sujets normaux ;
- la réponse lymphocytaire est dirigée contre un antigène du soi modifié par un agent de l'environnement.(58)

D'une manière générale, les antigènes reconnus de manière spécifique par le lymphocyte T peuvent être de deux types :

- des antigènes dits « classiques » de nature peptidique, qui sont présentés aux lymphocytes CD4 par l'intermédiaire des antigènes de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et qui sont en contact avec les parties les plus polymorphiques du CMH. Le complexe peptide-CMH est également en contact avec une région hypervariable du TCR (récepteur de l'antigène des cellules T) appelée CDR3.
- des antigènes reconnus sous forme native appelés aussi « superantigènes », de nature protéique et souvent d'origine bactérienne, qui entrent en contact avec des résidus moins polymorphiques de la molécule du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II. Ces superantigènes ont la propriété de stimuler la totalité des lymphocytes T exprimant une même région variable V β du TCR, indépendamment de la séquence de leur région CDR3.

A la différence d'un peptide stimulant toutes les cellules T, qui dérivent d'un même clone et partagent donc les mêmes parties hypervariables, une stimulation superantigénique entraîne la stimulation, la libération de cytokines et la prolifération de cellules dérivant de très nombreux clones lymphocytaires.(57)

L'activation des lymphocytes T nécessite une co-stimulation. Une première stimulation fait intervenir des cellules présentatrices (cellules de Langerhans), présentant l'antigène aux lymphocytes T. Ces cellules T reconnaissent l'antigène grâce à un récepteur spécifique, le TCR (T Cell Receptor). La seconde stimulation, nécessaire à l'activation des cellules T, consiste en l'intervention des récepteurs CD2, situés sur la membrane des lymphocytes T. Ces récepteurs CD2 reconnaissent une protéine LFA3, protéine de la membrane des cellules présentatrices de l'antigène. Une fois les deux stimulations de la cellule T effectuées, on assiste à une libération de cytokines de type I (IFN γ , IL-2) entraînant la prolifération de kératinocytes.(6, 18, 28)

Il est ainsi admis que la prolifération kératinocytaire et les anomalies de différenciation sont directement sous la dépendance de cytokines délivrées par des lymphocytes activés.(18, 28)

Le rôle de l'IL-1 qui active la présentation antigénique, de l'IL-8 qui recrute les polynucléaires neutrophiles et du TGF α qui stimule la prolifération kératinocytaire a été souligné.(58)

Les kératinocytes du sommet des papilles dermiques expriment les antigènes membranaires HLA-DR et ICAM-1 qu'ils n'expriment pas normalement chez un sujet sain, comme dans la peau non lésionnel de patients psoriasiques.(57)

Les kératinocytes activés vont augmenter l'expression des molécules du CMH de classe I et exprimer des molécules du CMH de classe II, leur permettant peut-être de jouer un rôle dans la présentation de certains antigènes impliqués dans la maladie. Les kératinocytes vont aussi produire un ensemble de cytokines inflammatoires et de β -chémokines qui permettront le recrutement des cellules inflammatoires.(6, 18, 28)

L'activation des cellules endothéliales des veinules postcapillaires a pour conséquence une vaso-dilatation permettant un retentissement du flux sanguin dans les veinules. Ceci autorise l'interaction des leucocytes circulants avec les cellules endothéliales par l'intermédiaire de molécules d'adhérence, interaction dont les conséquences sont l'extravasation des cellules inflammatoires dans le derme.(58)

De plus, en faveur du rôle des lymphocytes CD4+ dans la pathogénie du psoriasis, on retrouve l'efficacité des immunosuppresseurs. En effet, le rôle des lymphocytes T est souligné par l'effet spectaculaire des immunothérapies capables de bloquer leur activation, et la production de cytokines activant ces cellules T.(18, 28, 58) C'est ainsi que la ciclosporine A agit pour lutter contre les lésions du psoriasis. Le traitement par des anticorps antiCD4 serait aussi bénéfique.(57)

Ce rôle clé des lymphocytes T est aussi mis en avant par l'aggravation du psoriasis sous l'effet de cytokines capables de les activer.

Cette implication certaine des lymphocytes CD4 dans la pathogénèse du psoriasis constitue une base physiopathologique pour l'utilisation d'anticorps monoclonaux anti-CD4. Une étude effectuée sur 6 patients présentant un psoriasis en plaques d'évolution chronique a montré que ce traitement par anticorps anti-CD4 est bien toléré, mais on n'observe aucune diminution notable des lymphocytes CD4 sanguins. Par contre, les lésions psoriasiques semblent être atténuées.(2,84)

Il est concevable qu'au cours du psoriasis, une stimulation superantigénique dans certains cas, ou antigénique dans d'autres cas, puisse être à l'origine d'une dérégulation des mécanismes assurant l'homéostasie cutanée, en initiant une réponse immune avec libération de cytokines pro-inflammatoires et stimulant la prolifération épidermique. L'association à une déficience génétiquement déterminée dans les mécanismes contrôlant cette réponse pourrait expliquer la pérennisation de l'inflammation cutanée.(84)

La physiopathologie du psoriasis est représentée par la figure 16.

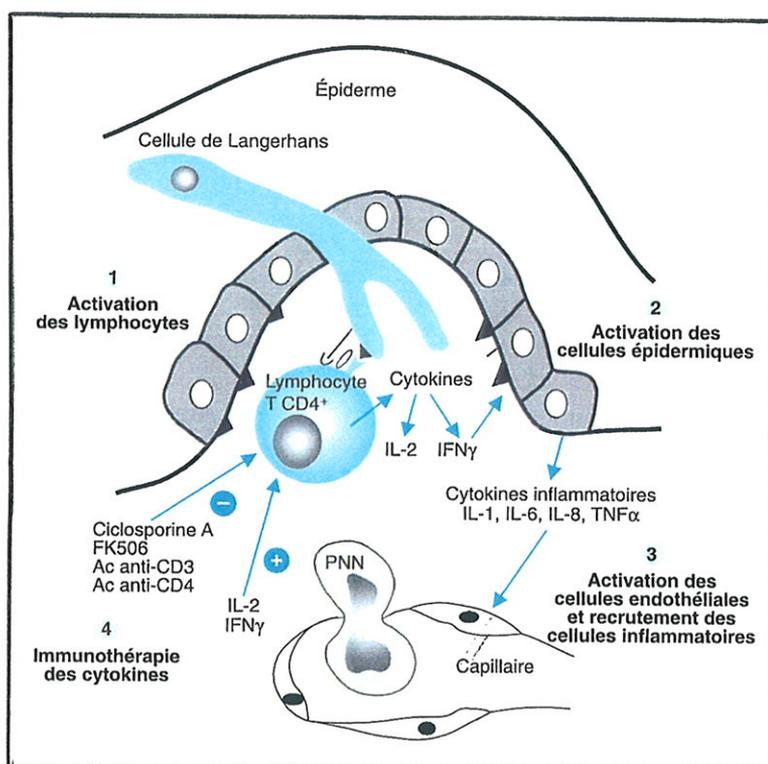


Figure 16 : Physiopathologie du psoriasis (58)

On peut distinguer quatre étapes :

Étape 1 : Les lymphocytes T présents dans le derme et l'épiderme sont activés par la présentation d'un antigène par les cellules de Langerhans. Cette activation produit des cytokines de type 1, en particulier de l'interleukine-2 et l'interféron γ , et des chémokines. Les deux types de lymphocytes T, CD4 et CD8, sembleraient impliqués.

Étape 2 : Les kératinocytes activés par le biais des cytokines vont augmenter l'expression des molécules du CMH, leur permettant peut être de jouer un rôle dans la présentation de certains antigènes impliqués dans la maladie. Ils vont produire un ensemble de cytokines inflammatoires et de β -chémokines qui permettront le recrutement des cellules inflammatoires.

Étape 3 : L'activation des cellules endothéliales des veinules postcapillaires a pour conséquence une vasodilatation permettant un ralentissement du flux sanguin dans les veinules. Ceci autorise l'interaction des leucocytes circulants avec les cellules endothéliales par l'intermédiaire de molécules d'adhérence, interaction dont les conséquences sont l'extravasation des cellules inflammatoires dans le derme.

Étape 4 : Les lymphocytes T jouent un rôle important dans cette physiopathogénèse.

THERAPEUTIQUE

I. TRAITEMENTS

Le psoriasis est une maladie d'évolution le plus souvent chronique mais sans caractère de gravité pour laquelle aucun traitement définitivement curateur n'est actuellement disponible. Cette notion de chronicité de la maladie est particulièrement importante à bien faire comprendre aux malades qui, lors de la première consultation, espèrent généralement que le traitement proposé les guérira définitivement. L'absence d'informations sur ce point est une source de déceptions et d'échecs thérapeutiques ultérieurs.

Comme cette maladie n'altère pas le pronostic vital, le rapport bénéfice/risque du traitement doit être soigneusement évalué à toutes les étapes de la décision thérapeutique. Le but est clairement l'amélioration de la qualité de vie des malades et pas forcément le blanchiment complet des lésions.

A. Stratégie thérapeutique

Le traitement du psoriasis reste symptomatique et suspensif. Nous ne savons pas guérir le psoriasis mais seulement blanchir plus ou moins les lésions psoriasiques.(67)

Cependant, les moyens d'y arriver sont multiples, lents ou rapides, anodins ou dangereux pour le malade, coûteux ou bon marché, locaux ou généraux, contraignants ou extrêmement simples dans leur réalisation.(38)

La stratégie thérapeutique envisage toujours deux phases de traitement : le traitement d'attaque et le traitement d'entretien.

Le traitement d'attaque a pour but d'obtenir un blanchiment des lésions, complet ou partiel. Il s'envisage localement ou par voie systémique et doit être relativement court pour entraîner le moins d'effets indésirables possibles.

Le traitement d'entretien a pour but de maintenir le plus longtemps possible le blanchiment et d'éviter les récurrences. Il doit être poursuivi pendant une longue période.(12, 67)

Le choix de la stratégie à adopter va dépendre essentiellement de deux facteurs :

- Le premier est lié au type de psoriasis (étendue, localisation, caractère sémiologique, chronologie des lésions).
- Le deuxième reste essentiellement lié et est donc particulier pour chaque cas clinique. La stratégie dépendra ici de facteurs personnels comme le désir ou non de blanchiments, la disponibilité, la capacité d'observance du traitement, l'état général du patient, les risques encourus avec certaines thérapeutiques générales, et de facteurs liés à la vie sociale et professionnelle du patient.(38, 67)

Il faut toujours tenir compte de *la disponibilité* du patient surtout pour la photothérapie qui nécessite des déplacements fréquents. Ainsi, chez le sujet âgé, on pourra préférer une injection hebdomadaire de méthotrexate à ces déplacements répétés suivis d'une station debout inconfortable dans une cabine.

La capacité d'observance est également un élément à considérer : donner une thérapeutique locale biquotidienne qui doit parfois être modulée en fonction de l'évolution journalière des lésions à des sujets négligents, peu motivés ou incapables de comprendre les modalités du traitement, est tout à fait illusoire et même dangereux.

Certains traitements (méthotrexate, ciclosporine) nécessitent un suivi régulier avec des contrôles cliniques et biologiques spécialisés et ne peuvent être prescrits à des malades dont le comportement est imprévisible ou incohérent.

L'état général conditionne aussi la stratégie thérapeutique. Pour un psoriasis grave, l'existence d'altérations hépatiques fera récuser le méthotrexate et les rétinoïdes, la présence d'une insuffisance rénale fera éviter la ciclosporine qui sera prescrite avec réticence et prudence s'il existe une hypertension artérielle. Lors d'une sérologie VIH positive, la ciclosporine est formellement contre-indiquée, le méthotrexate peut se discuter dans des psoriasis graves, la photothérapie malgré son caractère immunosuppresseur ne semble pas aggraver l'évolution du SIDA, et les rétinoïdes peuvent être administrés mais on sait que leur efficacité est limitée dans le psoriasis vulgaire.(38)

Certaines personnes, en contact avec le public dans leur profession ou gênés fonctionnellement dans leurs activités journalières, souhaitent un blanchiment rapide et total de leur lésions, ce qui peut amener le médecin à prescrire un traitement d'attaque plus intensif.

Mais il n'est pas toujours indispensable de traiter de façon active un psoriasis. Lorsque les lésions sont limitées et bien acceptées par le malade, il est inutile de vouloir les faire disparaître à tout prix. Par ailleurs, le psoriasis est une maladie à évolution sinusoïdale et il faut essayer de ne pas traiter lorsque la maladie est en phase descendante puisque la rémission ne manquera pas de se produire spontanément.(38)

La coopération du malade est importante pour le succès des thérapeutiques. Il faut donc prévenir des avantages mais aussi des inconvénients du traitement préconisé et des risques éventuels lors d'une thérapeutique systémique.(38, 67)

Dans tous les cas, il faut essayer de supprimer les facteurs déclenchants : traitement rapide des infections, lutte contre les irritations cutanées, suppression ou remplacement des médicaments responsables de poussées, relaxation en cas de trop grand stress.(67)

Lors d'un psoriasis pustuleux, la recherche d'un foyer infectieux, notamment ORL, est toujours réalisé et justifie un traitement antibiotique. Pour certains auteurs, l'amygdalectomie est recommandée, mais ne permet pas la guérison de la dermatose. Certains auteurs proposent des tétracyclines per os à 250 mg 2 fois par jour.(20)

Le traitement du psoriasis de l'enfant ne diffère pas beaucoup de celui de l'adulte.

Le rapport poids/surface est un critère important à prendre en compte lors de l'administration de médicaments à un enfant. Pour obtenir le même effet thérapeutique sur la peau, il est nécessaire d'augmenter les doses lors de l'administration de médicaments par voie orale. Mais, le médicament appliqué sur toute la surface cutanée d'un enfant peut, s'il est absorbé, exercer des effets secondaires à distance plus fréquemment. De plus, certains effets indésirables sont spécifiques à l'enfant comme l'inhibition de la croissance induite par les corticoïdes. Certains autres effets secondaires limitent la prescription : l'effet mutagène induit par la PUVAthérapie ou l'ossification des ligaments provoquée par les rétinoïdes, qui ont un intérêt lors de psoriasis sévères chez l'enfant mais à des doses ne dépassant pas 0,5 mg/kg/jour.(7, 10)

Lors d'un psoriasis chez un enfant, il est indispensable que les parents acceptent le diagnostic et qu'ils n'en surestiment pas l'importance afin que l'enfant n'attribue pas à une maladie asymptomatique un poids démesuré qui dépend essentiellement de celui ressenti par les parents.(7)

Les traitements peuvent être seulement locaux. Par exemple, quand la maladie se limite à quelques lésions ou en cas de contre-indication aux traitements systémiques.

Les traitements généraux sont destinés aux cas de psoriasis étendus ou chez les personnes pour lesquelles le traitement local est trop contraignant, inefficace ou impossible.

Les photothérapies ont leur intérêt et leurs limites sont actuellement mieux appréciées.(67)

B. Traitements locaux

Ils tiennent une place essentielle dans les formes non compliquées, peu étendues et dans les localisations particulières comme le cuir chevelu.

Ils peuvent être associés entre eux ou à un traitement général. Ils sont envisagés dans le respect des deux phases de traitement : phase d'attaque et phase d'entretien.

Jusqu'à l'introduction du calcipotriol, le traitement classique comportait l'application de kératolytiques pour décaper les squames puis celle de réducteurs ou de corticoïdes pour traiter l'inflammation.

Actuellement, on utilise aussi les dérivés de la vitamine D3 et les rétinoïdes locaux.(58)

D'autres traitements topiques sont en cours d'évaluation et semblent avoir des résultats prometteurs (antimitotiques locaux, acide fumarique, tacrolimus).(58)

Les émoullients ont un rôle important dans la prévention des rechutes du psoriasis, d'autant que beaucoup de traitements utilisés sont irritants. Ils luttent contre la sécheresse cutanée (xérose) qui favorise le prurit. Ils sont utiles après la toilette chaque jour sur tout le corps, pour aider à la bonne tolérance d'un traitement par rétinoïde ou pour remplacer peu à peu une corticothérapie locale. Ils sont intéressants chez la femme en début de grossesse et lors d'une poussée de psoriasis en gouttes chez un enfant.(58, 68)

Quel que soit le topique choisi, les seules garanties d'efficacité sont une technique d'application irréprochable et une bonne observance du traitement.

Il faut appliquer une noisette de principe actif au centre de la lésion et la faire pénétrer par un mouvement circulaire du doigt. Pour quantifier « cette noisette » on peut utiliser l'unité phalangette (UP). C'est la quantité de produit sorti d'un tube d'un orifice de 5 mm de diamètre et déposé sur la longueur de la phalangette entre le pli de flexion distal et l'extrémité de l'index.

On utilisera donc 2,5 UP pour la tête et le cou, 1 UP pour les mains, 2 UP pour les pieds, 3 UP pour les membres supérieurs et 6 UP pour les membres inférieurs.(17)

Habituellement, on utilisera en traitement :

- pour le psoriasis vulgaire peu étendu : calcipotriol en première intention, association classique kératolytique/corticothérapie locale, ou réducteurs (goudrons et anthraline) de moins en moins utilisés.(38)
- pour le psoriasis du cuir chevelu : corticothérapie locale de préférence de classe forte en lotion ou calcipotriol.(58)
- pour le psoriasis des plis : corticothérapie locale de classe II ou III.(58)
- pour le psoriasis palmo-plantaire : association kératolytiques/corticothérapie de classe I, parfois sous occlusion, en première intention.(20)
- pour le psoriasis unguéal : corticothérapie locale de classe I éventuellement sous occlusion en première intention, ciclosporine dans les formes très invalidantes,(10, 20, 37) calcipotriol
- pour le psoriasis vulgaire étendu : le traitement local est insuffisant.(38)

1) Les dermocorticoïdes

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

Les corticoïdes locaux ont des effets anti-inflammatoires, antiprurigineux, et cytostatiques sur les kératinocytes et les fibroblastes.

Ils sont indiqués dans toutes les formes de psoriasis vulgaire et sont intéressants en particulier dans les atteintes au niveau des plis et du cuir chevelu.(67)

Ils sont répartis en 4 classes en fonction de leur niveau d'action et se présentent sous différentes formes galéniques à des concentrations variables.

Leur association à l'acide salicylique est classique : elle apporte une action kératolytique au produit topique et pourrait potentialiser les effets anti-inflammatoires.(58)

Ils peuvent être également associés aux goudrons, à l'anthraneline, au calcipotriol et aux traitements généraux. L'association à la photothérapie est plus discutée.(67)

Ils sont répertoriés dans le tableau III et IV ci-dessous.

Tableau III : Classification actuelle des dermocorticoïdes (22, 24)

Niveau	Dénomination commune	Spécialité	Présentation
Niveau 1	-Clobétasol propionate	Derموال®	Crème, gel
	-Bétaméthasone dipropionate	Diprolène®	Crème, pde
Niveau 2	Bétaméthasone valérate	Betneval®	Crème, pde, lotion
		Célestoderm®	Crème, pde
	Bétaméthasone dipropionate	Diprosone®	Crème, pde, lotion
	Acéponate d'hydrocortisone	Efficort®	Crème hydrophile
			Crème lipophile
	Difluprednate	Epitopic® 0,05	Crème, gel
	Désonide	Locatop®	Crème
Hydrocortisone 17-butyrate	Locoïd®	Crème, lotion, pde	
		Crème épaisse	
	Diflucortolone valérate	Nérisone®	Crème, pde
			Pde anhydre (gras)
Niveau 3	Alclométasone	Aclosone®	Crème, pde
	Bétaméthasone valérate	Célestoderm	Crème
		Relais®	
	Difluprednate	Etitopic® 0,02	Crème
	Désonide	Locapred®	Crème
	Fluocinolone acétonide	Synalar®	Lotion
	Désonide	Tridésoneit®	Crème
Fluocortolone	Ultralan®	Pde	
Niveau 4	Hydrocortisone	Hydracort®	Crème
	Hydrocortisone	Hydrocortisone	Crème
		kérapharm®	

Tableau IV : Association locale acide salicylique + corticoïde (22, 24)

Nom	Acide salicylique	Corticoïde
Betnesalic®	3 %	Bétaméthasone 1 ‰
Diprosalic® pommade	3 %	Bétaméthasone 0,5 ‰
Diprosalic® lotion alcoolique	2 %	Bétaméthasone 0,5 ‰
Nérisalic® crème	3 %	Diflucortolone 0,1 ‰
Localone® lotion alcoolique	0,1 %	Triamcinolone 0,2 ‰
Kenalcol® solution pour application locale	2 %	Triamcinolone 0,2 ‰

Il existe divers facteurs influençant la pénétration cutanée des dermocorticoïdes : des facteurs liés aux dermocorticoïdes, des facteurs liés à la peau, et des facteurs liés au mode d'application. (58, 67)

Les facteurs liés aux dermocorticoïdes :

- La liposolubilité de la molécule : la pénétration est favorisée par une forte liposolubilité.
- La concentration : l'augmentation de la concentration entraîne une augmentation de la pénétration.
- La nature de l'excipient : la pénétration est favorisée par la forme pommade, moins confortable d'emploi, par la présence de propylène glycol (solubilisant), et par la présence d'adjuvants comme l'urée.

Les facteurs liés à la peau :

- Le site anatomique : la couche cornée est une barrière inégale suivant les différentes parties du corps, entraînant des variations d'absorption dans un rapport de 1 à plus de 40. Par ordre croissant d'absorption, on trouve les paumes, les plantes des pieds ainsi que les faces d'extension des coudes et des genoux, puis les plus grandes parties des membres et du tronc, ensuite les plis, le cou, le cuir chevelu et enfin les zones de plus grande absorption le visage et le scrotum.
- L'altération de l'épiderme : si une peau altérée est plus perméable, la présence de squames importantes est par contre un frein à la diffusion des traitements topiques et donc à leur efficacité.
- Le degré d'hydratation : la diffusion est meilleure dans un épiderme bien hydraté.
- L'âge du patient : l'absorption est plus importante chez le sujet âgé et surtout chez le prématuré. Chez l'enfant, le problème est surtout lié à un rapport surface corporelle/poids élevé.
- La température cutanée : il y a augmentation de la pénétration avec l'augmentation de la chaleur locale.

Les facteurs liés au mode d'application

- La surface d'application.
- La durée de contact.
- L'occlusion : elle multiplie l'absorption cutanée par un facteur de 10 en augmentant le degré d'hydratation de la couche cornée, la température locale et le temps de contact. Mais son emploi doit rester limité en raison de son inconfort et de ses complications (folliculite, miliaire sudorale, risque infectieux accru).

Les dermocorticoïdes ont pour eux une facilité et un confort d'utilisation : non irritants, inodores, incolores. Mais, ces avantages doivent être tempérés par la possibilité :

- d'effets secondaires (voir tableau V) ;
- d'une baisse de leur efficacité après des applications fréquentes et répétées alors que les effets indésirables persistent (phénomène de tachyphylaxie) ;
- de phénomène de rebond correspondant à la réapparition, voire à l'aggravation des lésions à l'arrêt du traitement.(67)

Tableau V : Les principaux effets secondaires des corticoïdes (22, 24)

<u>EFFETS LOCAUX</u>	<u>EFFETS SYSTEMIQUES</u> lors d'une corticothérapie locale intense
<i>Atrophie</i> cutanée d'autant plus importante que l'activité du produit est forte, que son application est fréquente et prolongée que la zone d'application est fragile ; réversibles.	<i>Syndrôme cushingoïde</i>
<i>Vergetures</i> non réversibles.	<i>Freination de l'axe corticotrope</i>
<i>Dermite périorale</i> , faite de papulopustules nécessitant un sevrage très progressif associé à la prescription de cyclines.	<i>Cassure de la courbe de croissance</i> chez l'enfant, entraînant un retard de croissance.
<i>Troubles pigmentaires</i> réversibles.	
<i>Hypertrichose</i> réversible.	
<i>Eczémas de contact</i>	
<i>Infections</i> bactériennes ou mycosiques	
<i>Psoriasis pustuleux généralisé</i> en cas d'arrêt brutal.	
<i>Granulome glutéal infantile</i> plus rare et surtout au niveau du siège et des racines des cuisses.	
<i>Rosacée</i>	

La stratégie d'utilisation des dermocorticoïdes doit être très rigoureuse et bien expliquée au malade.

La prescription doit débiter par un traitement d'attaque puissant puis on passe progressivement à un traitement dégressif d'entretien poursuivi sur une peau apparemment normale pour éviter les rechutes. Un arrêt brutal ou un espacement trop rapide des applications peut induire une rechute.(67)

Les pommades sont utilisées de préférence sur des lésions sèches ou squameuses, les lotions sur les zones pileuses, les crèmes et les gels sur les lésions aiguës suintantes et au niveau des plis.

2) Les kératolytiques (22, 24, 58, 67)

L'acide salicylique est un topique kératolytique qui assure le décapage des squames dans les psoriasis avec composante parakératosique importante. Il est utilisé sous la forme de crème : vaseline salicylée, cold-cream salicylé.

Il réduit les plaques épaisses et résistantes, et facilite l'élimination des squames aux concentrations de 2 à 10 %.

Il peut être associé dans certaines spécialités à un dermocorticoïde afin de potentialiser son effet anti-inflammatoire.(voir le tableau IV)

Il ne doit pas être appliqué au niveau de l'œil, sur les muqueuses ou sur des surfaces étendues, surtout chez l'enfant. En effet, il y a un risque d'intoxication salicylée lors de prescription à des concentrations élevées ou, donc, sur des larges surfaces corporelles.

Son principal effet secondaire est l'irritation locale, notamment à des concentrations élevées et lors de l'application au niveau des plis.

3) Les réducteurs

Le dithranol (anthraline) et les goudrons sont un traitement très prisés chez les Anglo-Saxons, mais leur utilisation en France devient problématique puisque la plupart des spécialités sont retirées du marché, à cause de leur caractère cancérigène.(38)

Ils ont une activité antiproliférative et kératolytique, faiblement antiseptique et antiprurigineuse pour les goudrons. Dépourvus d'effets systémiques, ils n'entraînent ni atrophie cutanée, ni tachyphylaxie.(58)

Ils sont employés en traitement d'appoint après décapage par les kératolytiques pour réduire la vitesse de renouvellement épidermique et essayer d'éviter la récurrence. Ils sont contre-indiqués dans les psoriasis pustuleux ou inflammatoires et ne doivent jamais être appliqués sur les muqueuses et au niveau des yeux.(67)

Ils peuvent être associés à d'autres traitements : corticoïdes locaux, UVB, thérapeutiques systémiques.(58)

a) Le goudron de houille

Le goudron de houille ou le coaltar est un antiprurigineux et réducteur. Sa teneur en benzopyrènes en fait aujourd'hui réserver son utilisation à un usage hospitalier. Il entre dans la composition de Alphosyl® crème à 5 %. Les effets secondaires possibles sont les folliculites, les éruptions acnéiformes, les réactions phototoxiques et l'eczéma.(22, 24, 58, 67)

b) L'huile de cade

Le goudron de bois de genévrier ou huile de cade s'utilise en bain ou en lotion (Caditar® solution) ou comme savon liquide et shampooing. Il existe aussi une pommade à base d'huile de cade : Laccoderme®.(22, 24)

c) Le dithranol

Le dithranol est utilisé en traitement local des psoriasis en plaques du cuir chevelu et du corps (Anaxéryl® pommade). Sa concentration efficace est proche de la concentration toxique. Il est inutile de l'associer aux dermocorticoïdes. Il est hypersensible à l'oxydation : il tache la peau saine et les vêtements et doit être appliqué en protégeant les mains par des gants. L'adjonction d'acide salicylique permet la stabilisation de ce produit.(58, 67)

Il est irritant et ne doit pas être employé ni sur des zones à peau fragile (visage, cou, plis cutanés, organes génitaux), ni chez l'enfant, ni chez la femme enceinte. Il est contre-indiqué dans le psoriasis pustuleux et inflammatoire.

Les formules présentes sur le marché français ne permettent que « la short contact thérapie » : application sur des courtes durées en augmentant progressivement la concentration du produit (0,1 % à 3 %) ou le temps de pause (10 à 20 min/jour), en raison des concentrations élevées, des formulations et excipients présents.

L'Anaxéryl®, outre le dithranol, a pour composant de l'ichtyolammonium, de l'acide salicylique, du résorcinol, du baume du Pérou. Il s'applique une fois par jour en respectant les temps d'application. Puis, on essuie la pommade et on lave avec un savon acide.

Associé à l'acitrétine per os, il augmente l'efficacité et la durée de rémission et permet de réduire la dose de rétinoïde.(3)

4) Les rétinoïdes locaux(10, 67)

Le tazarotène est un nouveau rétinoïde acétylénique destiné au traitement topique du psoriasis en plaques de sévérité légère à modérée.

Il est rapidement distribué dans les couches cutanées après application locale. Puis, il est transformé en un métabolite actif, l'acide tazaroténique, peu lipophile limitant ainsi l'accumulation dans les tissus graisseux. L'élimination rapide du tazarotène et de l'acide tazaroténique limite le risque de distribution et d'accumulation systémique, responsables des effets indésirables des rétinoïdes.

Dans notre organisme, les rétinoïdes agissent par l'intermédiaire de récepteurs nucléaires spécifiques. Leur liaison aux récepteurs entraîne une modification ou une induction de l'expression de certains gènes.

Deux familles de récepteurs nucléaires aux rétinoïdes ont été mises en évidence :

- les récepteurs à l'acide rétinoïque ou RAR,
- les récepteurs X aux rétinoïdes ou RXR.

Ces deux types de récepteurs sont eux-mêmes divisés en trois sous-classes (α , β et γ) dont l'expression variable d'un tissu à l'autre explique la variété des effets biologiques des rétinoïdes. Notre épiderme exprime surtout les récepteurs RAR γ qui constituent vraisemblablement la cible essentielle de l'action dermatologique des rétinoïdes.(3)

L'acide tazaroténique agit après fixation sélective sur les récepteurs nucléaires aux rétinoïdes (RAR γ et β) présents dans les cellules de l'épiderme en modulant l'expression des gènes de la différenciation, de la prolifération et de l'inflammation. En effet, ces récepteurs, activés par la fixation du rétinoïde, vont moduler l'expression de séquences spécifiques de l'ADN situées en amont des gènes cibles permettant ou non leur transcription à l'origine des effets biologiques observés.

C'est ainsi qu'il exerce une triple action sur les mécanismes pathogéniques du psoriasis :

- restauration de la différenciation kératinocytaire, en réduisant l'hyperkératose et en restaurant la couche granuleuse.
- réduction de l'hyperprolifération kératinocytaire ;
- inhibition de l'expression des protéines inflammatoires.

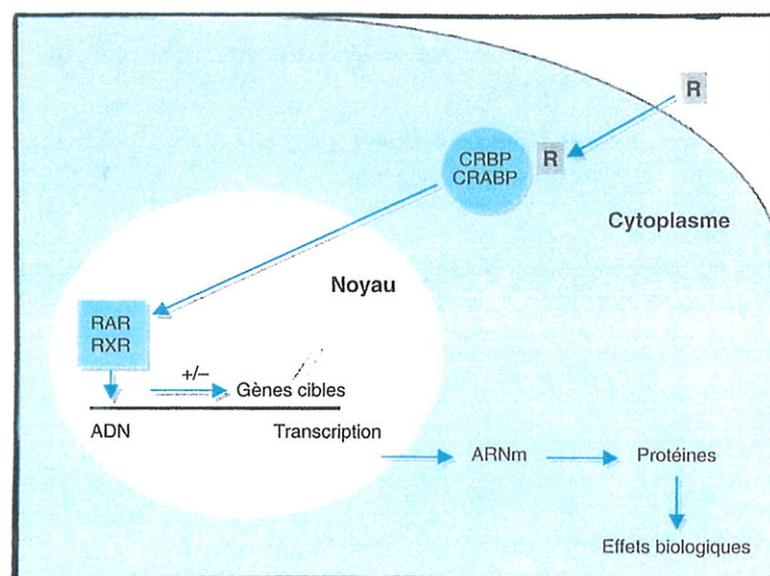


Figure 17 : Mécanismes d'action intracellulaire des rétinoïdes. R : rétinol, CRBP/CRABP : protéines de liaison cytosoliques, RAR/RXR : récepteurs spécifiques nucléaires.(58)

Le tazarotène est commercialisé en Europe sous le nom Zorac®, inscrit en liste I et se présentant sous la forme d'un gel aux concentrations de 0,05 % et de 0,1 %. L'état clinique du patient doit guider le choix quant à la concentration minimale efficace : le gel à 0,1 % entraîne une réponse thérapeutique plus rapide et plus importante que le gel à 0,05 % mais les effets secondaires locaux sont moindres.(22, 24)

Il est efficace en monothérapie à raison d'une application par jour. L'amélioration débute dès la première semaine. Après douze semaines de traitement, le taux de succès est de l'ordre de 60 à 70 % selon les localisations.(10)

L'efficacité est rémanente douze semaines après l'arrêt du traitement et il existe une synergie d'activité avec les corticoïdes.

Zorac® a une tolérance acceptable. Les principaux effets secondaires sont en rapport avec la dose et la durée du traitement.

Ils consistent en un prurit (20 à 25 % des patients), une sensation de brûlures, une irritation (10 à 20 %), un érythème, une desquamation, une éruption cutanée non spécifique.

Une aggravation passagère du psoriasis a été constatée chez 1 à 3 % des patients.

Dans tous les essais cliniques concernant 2000 patients, il n'a pas été observé de sensibilisation de contact ou de photoallergie, ni d'effets systémiques secondaires ou de modifications biologiques significatifs.(10)

Zorac® est contre-indiqué chez la femme enceinte ou chez la femme envisageant une grossesse et chez la femme allaitant. Les applications doivent être interrompues lorsqu'une grossesse se déclare.(48)

Conseils pratique d'utilisation de Zorac®

- ✓ Appliquer une fois par jour de préférence le soir au coucher (1/2 heure avant le coucher afin de laisser sécher le gel). La durée du traitement est ajustée en fonction des améliorations constatées et est généralement de douze semaines.
- ✓ L'application se fait sur une peau propre et soigneusement séchée, et uniquement sur les lésions.

- ✓ On applique une petite quantité de gel (l'équivalent d'un petit pois suffit à couvrir une surface comparable à celle d'une paume de main) au centre de chaque plaque et on étale progressivement le produit, en couche mince jusqu'aux bords avec un mouvement de spirale.
- ✓ Il ne faut pas appliquer sur la peau saine et éviter les plis, le visage, le cuir chevelu. En cas de projection, le gel doit être éliminé rapidement à l'aide d'une compresse humide. Ne pas oublier de se laver les mains après l'application.
- ✓ Le gel doit être parfaitement sec avant de se revêtir ou de se coucher.
- ✓ Des picotements ou une légère sensation de brûlure peuvent se rencontrer transitoirement en début de traitement.

5) Les dérivés de la vitamine D

La vitamine D3 a représenté une révolution thérapeutique dans ces dernières années. On a pu démontré l'intérêt thérapeutique dans le psoriasis pour plusieurs molécules analogues. Elle augmente la différenciation kératinocytaire et diminue la prolifération épidermique.(1)

a) Le calcipotriol (8, 19, 37, 58, 67)

C'est un dérivé de la 1,24-dihydroxy-vitamine D3, commercialisé en France sous le nom de Daivonex®.(22, 24)

Son mode d'action est identique à celui de la 1,25-vitamine D3 (calcitriol), et il agit essentiellement par le contrôle de l'activité de gènes capables de répondre à la vitamine D.

Au niveau des lésions psoriasiques, il corrige la prolifération et la différenciation épidermique. Il a également des fonctions immuno-modulatrices : altération de la fonction présentatrice de cellules dendritiques, inhibition de la prolifération des lymphocytes T, réduction du taux de nombreuses cytokines, en particulier de l'IL-6 et de l'interféron γ . Ces effets peuvent expliquer l'intérêt thérapeutique du calcipotriol dans diverses dermatoses à participation immunitaire (sclérodermies, vitiligo...).

Il est essentiellement utilisé par voie locale mais peut être administré per os, surtout lors d'hypocalcémie associée.

Les études contre placebo comportant deux applications par jour sur une durée de 6 à 8 semaines, chez l'adulte, ont montré une nette supériorité du calcipotriol.(8, 37)

Les études contre dermocorticoïdes de classe 2 ont, pour la plupart montré une supériorité parfois modérée, du calcipotriol. (37)

Les études comparatives avec les réducteurs sont nettement en faveur du dérivé de la vitamine D.(37)

Le calcipotriol peut être associé avec les différents traitements du psoriasis. Cela permet de diminuer les doses cumulatives et d'obtenir une amélioration plus nette avec moins d'effets irritants.(19, 37)

L'application alternée de calcipotriol et de dermocorticoïdes (une application par jour de chaque topique) est légèrement plus efficace et mieux tolérée que le calcipotriol en monothérapie.

L'adjonction de calcipotriol à un traitement par faibles doses de ciclosporine entraîne une augmentation du pourcentage de rémission complètes à six semaines et une diminution nettement supérieure du PASI moyen.

L'association à une photothérapie par UVA ou UVB présente aussi un meilleur résultat. Toutefois, l'association pose des problèmes.

En effet, les UVA peuvent dégrader le calcipotriol et les UVB sont arrêtés par la crème ou la pommade si l'application a lieu moins de deux heures avant la séance d'irradiation.

De plus, il semblerait que les UVB augmentent l'effet irritatif du calcipotriol avec des phénomènes de photo-sensibilité lorsque le traitement topique est introduit en cours de photothérapie.

Les contre-indications sont les hypercalcémies, la grossesse et l'allaitement. (22, 24)

On retrouve peu d'effets secondaires systémiques : il peut survenir lors de surdosage ou de non respect des contre-indications une hypercalcémie réversible en quelques jours.

Des effets indésirables locaux sont retrouvés dans 10 à 34 % des cas mais sont pour la plupart bénins, transitoires et réversibles à l'arrêt du traitement ou à l'espacement des applications. (22)

Il s'agit essentiellement de phénomènes irritatifs, lésionnels avec possibilité de desquamation. Quelques cas d'eczéma de contact ont été documentés.

Daivonex® existe sous trois formes galéniques différentes, à une concentration de 0,005 % :

- lotion qui permet le traitement du psoriasis du cuir chevelu ;
- crème ;
- pommade. (22, 24)

La crème et la pommade sont indiquées dans le traitement du psoriasis en plaques affectant jusqu'à 40 % de la surface corporelle. L'utilisation du calcipotriol dans le psoriasis des plis (au prix d'irritation mineure) et de l'ongle peut s'avérer bénéfique.

Conseils pratique d'utilisation de Daivonex®

- ✓ Ne pas dépasser la dose maximale de 100 g/semaine que l'on utilise la forme pommade ou crème.
- ✓ Ne pas dépasser la dose maximale de 60 ml/semaine si on utilise la lotion, c'est-à-dire un flacon. Lors d'utilisation concomitante avec la crème ou la pommade, la dose maximale ne doit pas être supérieure à 5 mg/semaine soit par exemple 60 ml de lotion plus un tube de 30 g de crème ou pommade, ou 30 ml de lotion plus 60 g de crème ou pommade.
- ✓ En monothérapie, appliquer la crème 2 fois/jour, matin et soir, et la pommade 1 à 2 fois/jour. La crème peut remplacer la pommade le matin lorsque celle-ci est mal acceptée du fait de son caractère gras.
- ✓ Bien se laver les mains après chaque utilisation afin d'éviter tout transfert accidentel sur le visage. En effet, les applications sur le visage peuvent entraîner des irritations et sont donc discutées mais ne sont pas formellement contre-indiquées.

b) Le tacalcitol (1, 37, 58)

Il s'agit du 1,24-dihydroxycholécalférol, commercialisé sous le nom d'Apsor® et présenté sous la forme d'une pommade à 4 µg/g. (22, 24)

C'est un analogue structurel du calcipotriol, métabolite actif de la vitamine D3.

Une seule application par jour est nécessaire, de préférence le soir, sans dépasser la dose quotidienne maximale recommandée de 5 g.

Les études in vivo et in vitro ont montré son action sur la différenciation kératinocytaire, sur l'inhibition de la prolifération kératinocytaire et sur le processus inflammatoire.

Par ailleurs, le tacalcitol apparaît 4 fois moins actif que le calcipotriol sur le métabolisme phosphocalcique, donc il présenterait des effets hypercalcémiantes moindres.

L'efficacité clinique d'Apsor®, appliqué une fois par jour a été démontrée de façon significative dans une étude versus excipient chez 122 patients dès la deuxième semaine, puis au delà, sans effet plateau à la huitième semaine de traitement, et sans effet rebond à son arrêt.(1)

Une étude tacalcitol appliqué deux fois par jour chez 287 patients a montré une efficacité statistiquement supérieure à celle du calcipotriol.(37) Cependant, les améliorations du prurit et de la desquamation ont été équivalentes avec les deux produits. Mais, dans d'autres études, la comparaison tacalcitol appliqué une fois par jour avec calcipotriol appliqué deux fois par jour a montré que le calcipotriol avait une efficacité supérieure et cela dès la deuxième semaine.(37) Il est cependant reconnu que le calcipotriol aurait une efficacité thérapeutique supérieure.

L'efficacité d'Apsor® est apparue équivalente à celle de la bétaméthasone appliquée une fois par jour pendant six semaines, et supérieure à celle du dithranol en « short contact thérapie » sur le score PASI (Psoriasis Area and Severity Index).

Deux autres études montrent l'intérêt de l'association tacalcitol et photothérapie permettant d'améliorer plus rapidement les lésions et de réduire la dose d'UVB administrée.

La tolérance étudiée chez les 648 patients ayant participé aux essais cliniques de phase I à III a montré 8,8 % d'effets secondaires locaux : prurit, brûlures, érythèmes transitoires et réversibles à l'arrêt du traitement.

Aucun effet clinique systémique imputable au traitement n'a été rapporté.

C. Traitements systémiques

Les traitements systémiques sont indiqués dans le psoriasis diffus, inflammatoire, grave et/ou rebelle. Ainsi, ils seront utilisés pour le psoriasis pustuleux généralisé, les érythrodermies psoriasiques, le rhumatisme psoriasique et pour les autres formes moins sévères quand les nécessités professionnelles et l'état psychologique du patient l'exigent. Leurs indications doivent être rigoureusement pesées à cause des différents effets secondaires importants que l'on peut rencontrer lors de la prescription de ces médicaments.

1) Le méthotrexate (9, 58, 67)

Le méthotrexate est un antimétabolite, analogue structural de l'acide folique, qui bloque la synthèse de l'acide désoxyribonucléique des chromosomes. A fortes doses, il peut être utilisé dans les chimiothérapies anticancéreuses ; à faibles doses, il est utilisé dans le traitement du psoriasis, mais malgré son efficacité, son utilisation est limitée par ses importants effets secondaires potentiels et la nécessité d'une surveillance très stricte.

Il est commercialisé en France sous divers noms : Novatrex® comprimé, Ledertrexate® solution injectable, et Méthotrexate Roger Bellon® comprimé à 2,5 mg ou solution injectable, réservé à l'usage hospitalier. (22, 24)

Il est réservé pour le traitement des psoriasis de l'adulte en grandes plaques, étendus (supérieurs à 50 % de la surface corporelle) après échec des thérapeutiques classiques (topiques médicamenteux, PUVAthérapie, rétinoïdes). Il peut être utilisé dans les érythrodermies psoriasiques, le psoriasis pustuleux généralisé et le rhumatisme psoriasique. (9)

La posologie est progressive par paliers de 2,5 mg à 5 mg par semaine en 4 à 6 semaines pour aboutir à la dose d'entretien de 7,5 à 25 mg par semaine en 1 prise ou en 3 prises à 12 heures d'intervalle. La dose maximale est de 30 mg par semaine. Lorsque l'amélioration du psoriasis est obtenue, les doses sont progressivement diminuées par paliers de 2,5 mg par semaine. (9, 22)

Le méthotrexate a un rôle anti-inflammatoire direct par l'intermédiaire d'une diminution de l'action des leucotriènes B₄, de la synthèse de l'interleukine-1, et de l'afflux des polynucléaires neutrophiles. Il peut jouer un rôle immunosuppresseur en diminuant l'action de certains lymphocytes. De plus, les kératinocytes psoriasiques, plus sensibles au méthotrexate que les kératinocytes normaux, vont avoir une multiplication ralentie.

Les effets secondaires, en général bénins et réversibles, expliquent l'importance de la surveillance dont font l'objet les patients :

- les troubles gastro-intestinaux surviennent dans 20 à 70 % des cas sous forme de nausées, vomissements, douleurs abdominales, anorexie, stomatite avec ou sans ulcération buccale. L'augmentation des transaminases, l'effet secondaire le plus fréquent, peut être modérée et transitoire ou aboutir à une fibrose hépatique et à une cirrhose. Il reste cependant l'effet secondaire important à ne pas oublier et à prendre en compte.
- Des éruptions cutanées avec exanthème maculo-papuleux, et de très rares vascularites sont parfois observées.
- L'atteinte pulmonaire est assez fréquente. Il s'agit le plus souvent d'une toux, d'une dyspnée d'effort régressant à l'arrêt du traitement, mais on note aussi des pneumopathies et des fibroses pulmonaires.

- Des troubles hématologiques peuvent survenir comme les thrombopénies, les leucopénies ou les pancytopénies.
- On retrouve aussi une légère immunodépression avec risque accru d'infections (pneumopathie à *Pneumocystis carinii*), un retard de cicatrisation, des troubles de l'humeur, une gynécomastie, et une impuissance. Tous ces effets sont réversibles à l'arrêt du traitement.
- Il n'existe pas de preuves formelles que le risque de développement d'un cancer solide ou d'un lymphome soit accru lors d'un traitement prolongé, mais cet effet oncogène ne pouvant pas être totalement exclu, la prescription de méthotrexate sera évitée chez l'adulte jeune.
- Il est tératogène et entraîne donc, lors de l'utilisation chez une femme en âge de procréer, la prescription obligatoire d'une contraception efficace.

Les contre-indications du méthotrexate découlent des effets secondaires.

Les contre-indications absolues sont : insuffisance respiratoire, insuffisance rénale chronique, atteinte herpétique évolutive, leucopénie, thrombopénie ou anémie, infection aiguë et chronique comme le VIH, grossesse, allaitement, absence de contraception efficace, alcoolisme chronique, cancer ou hémopathie associés.(22)

Les contre-indications relatives sont : tabagisme, affections hépatiques, pulmonaires, rénales ou hématologiques, obésité, diabète insulino-dépendant, ulcère gastro-duodénal évolutif.(22)

Les précautions d'emploi sont :

- Supplémentation en acide folique ou en acide folinique souhaitable, sauf le jour de la prise du méthotrexate, en raison des troubles gastro-intestinaux pouvant être associés.
- Contrôle de l'état hématologique (NFS, plaquettes) toutes les semaines puis tous les mois.
- Surveillance mensuelle de l'état rénale (urée, créatinine) et hépatique (albumine, transaminases, bilirubine).
- Pratique d'une radiographie pulmonaire tous les ans.
- Eviter, pour les hommes, la procréation pendant et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement.
- Un bilan préthérapeutique important doit être effectué afin de vérifier toutes les éventuelles contre-indications.

L'association méthotrexate/ciclosporine est dangereuse, mais possible avec une surveillance accrue, lors de psoriasis sévères, quand ces deux traitements utilisés à dose élevée sont inefficaces ou entraînent des effets indésirables importants.

L'association méthotrexate /rétinoïdes est aussi possible.(9, 25)

La PUVAthérapie ne peut être associée à un traitement par méthotrexate car ce dernier est photosensibilisant.

Il existe certaines interactions médicamenteuses : l'association est interdite avec les autres antimétabolites, les pyrazolés et salicylés, la probénécide, le triméthoprime, et une surveillance accrue doit se faire avec les sulfamides, les AINS non pyrazolés et non salicylés, la phénytoïne et le phénobarbital.

2) Les rétinoïdes per os (3, 58, 67)

L'acitrétine est un analogue aromatique de synthèse de l'acide rétinoïque, commercialisé en France sous le nom de Soriatane®, gélule à 10 ou 25 mg.(22, 24)

Son mode d'action est encore mal connu mais serait très proche de celui de l'acide rétinoïque (voir les rétinoïdes locaux). Elle établit une liaison cytosolique avec deux types de protéines cytoplasmiques qui joueraient le rôle de transporteurs entre le cytoplasme et le noyau. Puis, elle exercerait ses effets biologiques par l'intermédiaire de récepteurs nucléaires spécifiques (RAR et RXR). En effet, ces récepteurs, activés par la fixation du rétinoïde, vont moduler l'expression de séquences spécifiques de l'ADN situées en amont des gènes cibles permettant ou non leur transcription à l'origine des effets biologiques observés.

Ainsi, l'action de l'acitrétine dans le psoriasis résulte de ses propriétés pharmacologiques : réduction de l'hyperprolifération épidermique, retour à une différenciation épidermique normale, diminution de la cohérence de la couche cornée qui facilite l'élimination des squames, immunomodulation au niveau des lymphocytes, mais également des polynucléaires neutrophiles. Son action est purement symptomatique.

Les effets bénéfiques se développent lentement. Il faut souvent attendre un an pour obtenir un blanchiment.

L'acitrétine est efficace en monothérapie dans le psoriasis grave à la posologie de 25 à 30 mg/j avec une réduction significative du PASI de 80 %. Ce traitement est surtout indiqué dans les formes sévères, inflammatoires, pustuleuses généralisées ou palmo-plantaires, et érythrodermiques, où l'acitrétine doit être maniée avec précaution.

Elle peut être utilisée en association avec la PUVAthérapie ou avec les autres traitements locaux (traitement d'entretien avec traitement local lors des poussées) afin de potentialiser l'efficacité. En effet, l'association rétinoïdes/PUVAthérapie s'est montrée plus efficace que celle placebo/PUVAthérapie dans une étude randomisée, tandis que l'intérêt d'administrer les rétinoïdes deux semaines avant la PUVAthérapie n'a pas été confirmé.(3)

L'association avec la ciclosporine est réservée aux formes particulièrement sévères et rebelles. (3, 25)

La ciclosporine et l'étrétinate (acide rétinoïque) ont été comparées dans une étude (31) : les deux traitements se sont avérés actifs. Toutefois, la fréquence des résultats favorables est légèrement plus élevée chez les patients traités par la ciclosporine : 96 % par rapport à 90 % des patients traités par l'étrétinate. La rapidité de la réponse est également plus marquée dans le groupe ciclosporine : à la 4^{ème} semaine, 56 % de résultats favorables par rapport à 4 % dans le groupe étrétinate.

Chez l'adulte, le traitement d'attaque est débuté à une posologie de 25 mg/j, augmentée par paliers hebdomadaires de 10 mg jusqu'à une posologie maximale de 75 mg/j ; le traitement d'entretien étant poursuivi ensuite à une posologie aussi faible que possible (en moyenne 25 à 30 mg/j).

Chez l'enfant, la survenue possible d'effets secondaires graves sur le développement osseux lors des traitements à long terme impose de n'utiliser l'acitrétine que comme ultime recours, lors de psoriasis sévères, à une posologie ne dépassant pas 0,5 mg/kg/j. (7)

Les effets secondaires cliniques et biologiques retrouvés sont communs à tous les rétinoïdes systémiques.(22)

Ils sont doses-dépendants et réversibles à l'ajustement de la posologie ou à l'arrêt du traitement.

Ce sont essentiellement des effets cutanéomuqueux :

- chéilite desquamative sèche ;
- desquamations des paumes et des plantes de pied ;
- prurit cutané et xérose cutanée ;
- conjonctivite ;
- épistaxis ;
- dystrophies unguéales ;
- chute des cheveux.

Plus rarement, on retrouve des arthralgies, des myalgies, une hypertension intracrânienne bénigne, des nausées et vomissements, une baisse de la vision crépusculaire, et, en cas de traitement prolongé à forte dose, des signes de déminéralisation osseuse.

Au niveau biologique, le Soriatane® n'est pas considéré comme hépatotoxique. Cependant, il n'est pas rare de noter une augmentation des transaminases sous traitement, qui doit être interrompu si l'élévation est persistante.

Dans 25 % des cas, on note une hypercholestérolémie ou une hypertriglycémie.

La tératogénicité est le problème majeur posé par l'acitrétine, d'où la contre-indication absolue chez la femme enceinte. Cet effet impose chez la femme en âge de procréer une contraception fiable, mise en place un mois avant le début du traitement, poursuivie pendant toute la durée, et maintenue deux ans après l'arrêt du traitement. En raison des risques d'inactivation des contraceptifs hormonaux, la prise simultanée d'inducteurs enzymatiques (barbituriques, phénytoïne, primidone, carbamazépine, rifampicine, griséofulvine) est fortement déconseillée.

Conseils pratique d'utilisation de Soriatane®

- ✓ L'acitrétine étant une molécule lipophile, l'absorption digestive est meilleure pendant les repas.
- ✓ En vue des effets secondaires importants, une surveillance biologique sera effectuée. Un bilan hépatique et lipidique doit être pratiqué avant toute prescription, puis régulièrement pendant toute la durée du traitement avec un contrôle des taux de transaminases, de triglycérides et de cholestérol.
- ✓ La surveillance radiographique ne sera effectuée que lors de traitements prolongés sur plusieurs années ou chez l'enfant en période de croissance.
- ✓ Un test de grossesse qualitatif pour les femmes doit être réalisé mensuellement.
- ✓ Il convient d'éviter la prise concomitante de l'acitrétine et de médicaments considérés comme hépatotoxiques ou d'alcool.

Chez la femme en âge de procréer, le traitement par acitrétine ne peut être envisagé que si la patiente remplit les conditions suivantes :

- capacité à comprendre l'importance du risque tératogène, la mise en garde sur les possibilités d'échec (rares) et à suivre les précautions d'emploi ;
- capacité à comprendre les obligations à respecter : se soumettre à une contraception efficace et fiable, même en cas d'antécédent de stérilité, commencée un mois avant le début du traitement et poursuivie pendant deux ans après l'arrêt ;
- test de grossesse à effectuer dans les deux semaines avant le début du traitement et à repratiquer chaque mois ;
- début du traitement à partir du deuxième ou troisième jour des prochaines règles.(3, 48)

Les interactions médicamenteuses concernent les autres rétinoïdes avec lesquels on peut rencontrer en cas d'usage simultané une hypervitaminose A et les tétracyclines avec des risques d'élévation de la pression intracrânienne. Il faut savoir que l'acitrétine diminue la liaison de la phénytoïne aux protéines plasmatiques et nécessite donc une adaptation des posologies.

3) La ciclosporine (25, 30, 40, 52, 53, 71)

La ciclosporine A, polypeptide cyclique constitué de 11 acides aminées découvert en 1969 à partir de la fermentation d'un champignon *Tolypocladium inflatum Gams*, a des propriétés immunosuppressives, puissantes et sélectives, mises en évidence dès 1972. Elle a alors joué un rôle majeur dans le succès des transplantations d'organes, pour prévenir les rejets, et a été utilisée dans le traitement de nombreuses affections dysimmunitaires.(5) Cependant, sa toxicité potentielle fait de cette molécule un médicament à manier avec précautions et à utiliser dans des indications extrêmement précises.

Elle est actuellement commercialisée par les laboratoires SANDOZ (68) :

- Sandimmun® : solution buvable de 50 ml à 100 mg/ml, et capsules, boîte de 50, dosées à 25, 50, et 100 mg ;
- Néoral® : solution buvable de 50 ml à 100 mg/ml, et capsules dosées à 25, 50, et 100 mg.

La solution buvable et les capsules sont bioéquivalentes. (22, 24)

l'efficacité de ces deux produits est comparable, la réponse étant cependant plus rapide, le taux de rémission plus élevé dans les huit premières semaines avec Néoral®, et la fréquence des effets secondaires à peu près identiques. Par contre, Néoral® a une meilleure biodisponibilité et une moindre variabilité pharmacocinétique que Sandimmun®, ceci permettant de réduire les doses de 10 à 15 %, et donc bien entendu de réduire les effets secondaires.(5, 15, 41)

a. Données pharmacologiques et pharmacocinétiques

- Absorption et biodisponibilité (15, 22, 24, 40, 68)

Les capsules doivent être avalées intactes. La solution buvable doit être diluée, dans un récipient en verre, dans une boisson froide quelconque, sauf le jus de pamplemousse, juste avant l'administration, puis absorbée immédiatement et intégralement après agitation soigneuse. Le rythme d'administration recommandé est de 2 fois par jour.

Généralement, les concentrations sanguines maximales sont obtenues 2 à 4 heures après la prise orale. L'absorption est influencée par différents facteurs tels que la motricité gastro-intestinale, la présence d'aliments, le flux biliaire, la composition de la bile et certains traitements médicamenteux associés.(15)

La biodisponibilité de la ciclosporine est en moyenne supérieure à 29 %. Le pic sérique est atteint plus rapidement (avec une heure de moins) lors de l'utilisation de Néoral®. De plus, la concentration sanguine maximale moyenne après Néoral® est supérieure à celle observée avec Sandimmun®.(15, 29)

- Distribution dans le sang et les autres tissus

La ciclosporine est distribuée pour une grande partie dans l'espace extravasculaire. Fortement lipophile, elle diffuse bien dans la peau, les organes lymphoïdes, le foie, et les reins, où les concentrations sont supérieures aux taux sanguins.(15, 22, 29)

Dans le plasma, 90 % environ de la molécule se lie aux protéines, principalement aux lipoprotéines. Les variations considérables de la fraction des HDL dans la population normale peuvent influencer sur les taux plasmatiques. (29)

- Métabolisme et élimination

La ciclosporine est fortement métabolisée par le foie avec l'implication du cytochrome P450.

Cela conduit à de nombreuses interactions médicamenteuses, pouvant augmenter ou diminuer l'activité de la ciclosporine. (15, 22, 29, 68)

L'élimination est essentiellement biliaire : on ne retrouve que 6 % de la dose administrée dans les urines. L'élimination est biphasique et la demi-vie terminale est dose-dépendante, variant de 8 à 15 heures. Cette lenteur justifie une prescription biquotidienne à 12 heures d'intervalle.(15, 29)

Les enfants éliminant plus rapidement que les adultes la ciclosporine, ils peuvent avoir besoin de doses plus élevées pour obtenir des concentrations sanguines analogues à celles des adultes.(7)

b. Indications

Elle est utilisée dans les formes étendues et sévères de psoriasis, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication des traitements classiques (puvathérapie, rétinoïdes, méthotrexate). Elle peut être utilisée dans les formes sévères de dermatite atopique de l'adulte. D'autres affections dermatologiques peuvent aussi bénéficier de cette thérapeutique : le lupus érythémateux systémique, les sclérodermies, etc....(5, 22, 25)

c. Mécanisme d'action (5, 22, 24, 25, 68)

Bien que son mécanisme d'action exact ne soit pas totalement élucidé, on dispose de preuves nombreuses en faveur d'un blocage des phénomènes immunitaires impliqués dans le psoriasis.

Elle inhibe de façon réversible l'activation des lymphocytes T CD4, diminue ainsi la production de cytokines surtout IL-2, ce qui conduit à une réduction de la réaction inflammatoire. Il en résulte une normalisation de la prolifération des kératinocytes qui, au cours du psoriasis, est responsable de l'accélération du renouvellement et donc de la formation des squames.

Son activité immunosuppressive est assez spécifique sur les lymphocytes T CD4 en épargnant relativement les autres lignées cellulaires : les fonctions macrophagiques, la phagocytose, les monocytes, les polynucléaires neutrophiles sont peu sensibles à la ciclosporine aux doses utilisées.(68, 71)

À un niveau intracellulaire, il se forme un complexe entre la ciclosporine et la protéine du récepteur intracellulaire, la cyclophiline, qui inhibe la transduction du signal mitogène provenant du récepteur de l'antigène, situé sur la surface cellulaire, vers le noyau. Cette inhibition empêche, à son tour, la transcription de l'ARN messager des lymphokines et arrête ainsi leur synthèse. Elle inhibe aussi la transcription d'oncogènes tels que *c-fos*, qui pourrait être impliqué dans la pathogénie du psoriasis.

Un effet direct de la ciclosporine sur les kératinocytes, par inhibition de leur croissance et par inhibition d'un facteur de croissance, dérivé des mononucléaires, a été observé *in vitro*, mais pour des concentrations beaucoup plus élevées que celles obtenues en thérapeutique.

Ce mécanisme d'action est représenté sur la figure 18.

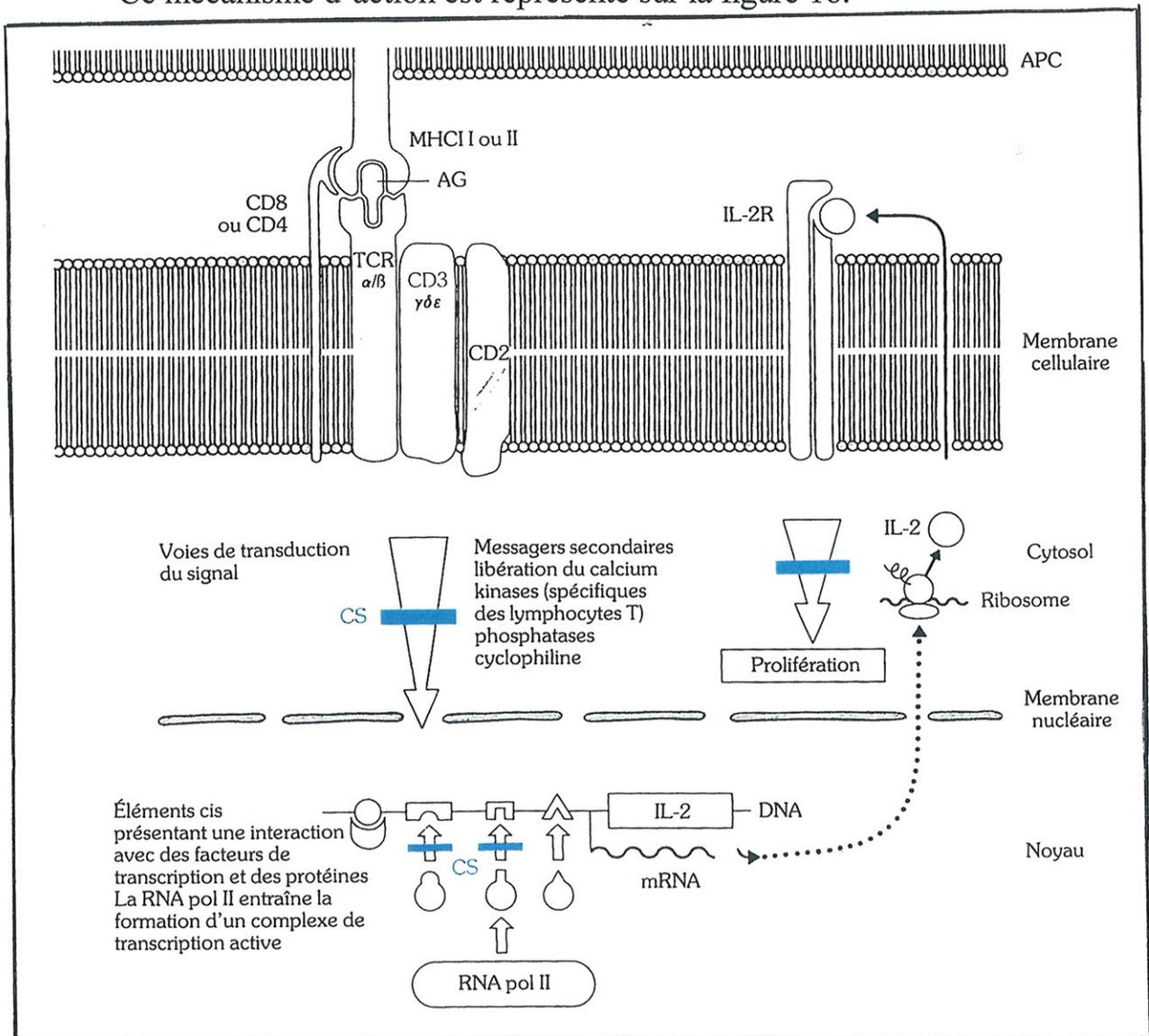


Figure 18 : Mécanisme d'action sur l'activation des lymphocytes T. (68)

d. Recommandations pour l'utilisation de la ciclosporine

• **Conduit du traitement**

La stratégie thérapeutique repose sur 4 principes :

- ✓ rechercher la dose minimale efficace ; l'efficacité étant obtenue par l'obtention d'une rémission et non d'un blanchiment complet ;
- ✓ surveiller étroitement le patient tous les deux mois minimum ;
- ✓ la durée du traitement ne doit pas dépasser 12 mois, voire 18 mois, afin de minimiser le risque d'anomalies rénales morphologiques ;
- ✓ l'adaptation des doses à la tolérance suit le principe de diminution de la posologie déjà définie, c'est-à-dire, fonction de la créatinine (comparée à la créatinine de base et non aux normes des laboratoires).(25, 51, 68)

En vue d'obtenir une rémission, la posologie initiale est de 2,5 mg/kg/jour par voie orale, en 2 prises. S'il n'y a pas d'amélioration au bout d'un mois, la posologie quotidienne peut être progressivement augmentée, sans jamais dépasser 5 mg/kg/jour. Les adaptations posologiques devront se faire par paliers mensuels, de l'ordre de 0,5 mg/kg.(22, 25, 68)

Une posologie de l'ordre de 3,5 mg/kg/jour est souvent idéale pour optimiser le rapport bénéfices/risques. Le traitement sera arrêté, de façon progressive, en diminuant la posologie de 25 % par semaine sur 4 semaines. Le traitement sera arrêté chez les patients qui ne répondent pas après 6 semaines à une posologie de 5 mg/kg/jour, ou ceux chez qui la posologie efficace n'est pas compatible avec la sécurité d'emploi.(22, 25, 68)

Devant la survenue de réactions indésirables et en fonction de leur sévérité, la posologie quotidienne devra être réduite, ou, selon le cas, le traitement éventuellement arrêté.(25, 51, 68)

Les psoriasis sévères ont tendance à récidiver lorsque le traitement par la ciclosporine est suspendu. Le but du traitement d'entretien est de maintenir le patient avec le moins de lésions possibles, à la posologie la plus faible possible.

Si aucune récurrence n'est observée en 6 mois, on peut procéder à une tentative de sevrage de la ciclosporine.

Cependant, de nombreuses études ont comparées un traitement continu, à doses variables, maintenu pendant plusieurs mois, et des cures intermittentes lorsqu'un blanchiment est obtenu, en refaisant ensuite une ou plusieurs cures si nécessaire.(4, 39, 84) Les deux méthodes paraissent efficaces et il n'y a pas de différence très significative ni dans le délai et la fréquence des rémissions, ni dans la survenue des effets secondaires. (4, 39, 84)

La ciclosporine peut être associée lorsqu'elle est insuffisante pour contrôler la maladie ou pour traiter des lésions particulièrement résistantes, sans augmenter la posologie de cette molécule. On retrouve une certaine efficacité de l'association ciclosporine/dermocorticoïdes et ciclosporine/calcipotriol. Il ne paraît pas souhaitable d'associer PUVA et ciclosporine étant donné le risque accru de cancers cutanés. (30, 40, 71)

Avant de débuter un traitement, le patient devra subir un examen non seulement dermatologique mais aussi clinique complet. La prise de la pression artérielle sera effectuée au moins à deux reprises. On devra vérifier l'absence de tumeur et en particulier de tumeur cutanée, en raison des propriétés immunosuppressives de la ciclosporine.(22, 68)

La créatininémie devra être dosée dans le sérum de patients à jeun depuis 12 heures, au moins à deux reprises pour fournir un chiffre de départ précis, permettant ensuite les comparaisons pour le suivi biologique. Les contrôles suivants seront effectués dans le même laboratoire.(22, 68)

Un bilan hépatique, un dosage de la kaliémie, de la magnésémie, de l'uricémie, des lipides sériques sont réalisés en début de traitement puis sont assurés tous les 3 à 6 mois.(22, 68)

Pendant toute la durée du traitement, une surveillance de la pression artérielle et de la créatininémie devra avoir lieu toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois, puis tous les 2 mois minimum.(25, 68)

• Effets secondaires

Les effets secondaires de la ciclosporine peuvent être classés en quatre groupes : le retentissement rénal, l'hypertension artérielle, les risques liés à l'immunosuppression, et les effets indésirables plus bénins, ne conduisant pas à l'arrêt du traitement.

La toxicité rénale constitue le principal frein à l'utilisation prolongée de la ciclosporine.(25)

Les mécanismes sont vraisemblablement dominés par les conséquences de la vasoconstriction des artéioles glomérulaires. Ceci se traduit par une baisse du débit sanguin rénal, précoce, pouvant au maximum conduire à une diminution de la filtration glomérulaire, qui semble néanmoins dose-dépendante. L'élévation de la créatininémie est un reflet indirect de cette baisse des fonctions glomérulaires.(25, 50, 40)

L'action de la ciclosporine étant très faible sur les polynucléaires neutrophiles et sur les cellules macrophagiques, les anomalies immunitaires constatées portent exclusivement sur l'atteinte de l'immunité cellulaire médiée par les lymphocytes T. L'immunité antivirale et antitumorale se trouve diminuée. La synthèse d'anticorps n'est pas modifiée par la ciclosporine, ce qui explique que la fréquence et la gravité des infections ne soient pas supérieures chez les patients traités comparés à un groupe de patients psoriasiques non traités.(57, 67) Le traitement est toutefois contre-indiqué en cas d'infection évolutive, en particulier en cas de séropositivité VIH.(22, 25) Le problème du risque à long terme de proliférations malignes est encore plus difficile à évaluer.

L'hypertension artérielle est une complication possible du traitement : elle survient dans 10 à 22 % des cas suivant les études. Il n'y a pas de relations clairement établie entre l'apparition de cet effet indésirable et les posologies de la ciclosporine, l'existence d'une néphropathie, ou l'âge du patient. Le délai moyen d'apparition est d'un mois, indépendamment de la posologie initiale. Elle n'est jamais considérée comme grave en raison des chiffres tensionnels qui ne sont pas très élevés, et du début non brutal. (25, 50, 71)

Les diurétiques et les β -bloquants doivent être évités car ils tendent à diminuer le débit sanguin rénal.(67) En pratique, la prudence invite à éviter ce traitement chez un patient hypertendu.(22, 40, 50)

Toute une série d'autres effets secondaires ont été décrits, mais ils sont généralement bénins et ne conduisent qu'exceptionnellement à l'arrêt du traitement. Toutes ces anomalies disparaissent à l'arrêt du traitement.(22, 25)

Le plus gênant est l'hyperplasie gingivale favorisée par une mauvaise hygiène buccale. Sa survenue est rare aux posologies habituellement utilisées en dermatologie.(22, 24)

Les autres sont : des céphalées, une fatigue, une hypertrichose, de fins tremblements, des paresthésies pendant le premier mois de traitement et cédant spontanément malgré la poursuite de l'administration de la ciclosporine, des troubles digestifs à type d'épigastalgies, d'anorexie, de nausées, et de vomissements, et un risque accru d'infections du tractus respiratoire supérieur, de pharyngite ou de syndrome de type grippal.

Au niveau biologique, on observe une hyperlipidémie fréquente avec augmentation du cholestérol total et des triglycérides.(22, 24, 25)

• **Précautions d'emploi et contre-indications**

La ciclosporine est sortie de la réserve hospitalière depuis le 15 novembre 1999. La dispensation de ces deux formes est donc exclusivement faite dans les officines pour les malades ambulatoires, ce qui améliore la qualité de vie de ces patients en réduisant leurs déplacements et leurs attentes dans les consultations hospitalières. Cependant, la prescription initiale et son renouvellement tous les six mois restent du domaine du médecin hospitalier spécialisé, qui, en outre, est le seul à pouvoir décider de modifier la prescription. Dans l'intervalle, le renouvellement est possible par tout médecin de ville. Ces modalités de prescription impliquent une nouvelle collaboration entre les différents partenaires de santé.(82)

Avant toute prescription de ciclosporine, les antécédents du patient, ainsi que la prise concomitante de médicaments, devront être soigneusement étudiés.

Les médicaments potentiellement cytotoxiques ou néphrotoxiques, voire ceux qui interfèrent sur la pharmacocinétique de la ciclosporine devront être évités. Les patients recevant un traitement immunosuppresseur concomitant ou un traitement par rayonnements ne devront pas être traités par la ciclosporine en raison de la possibilité d'une immunosuppression excessive, risque d'infections et de développement de tumeur maligne.(25, 68)

Ce traitement sera réservé seulement aux patients ayant une fonction rénale normale, et la prescription se fera avec prudence en cas d'hyperkaliémie ou d'hyperuricémie. Il faudra donc surveiller les apports supplémentaires en potassium, et notamment les apports alimentaires et éviter les diurétiques épargneurs de potassium.(25, 68)

Les contre-indications sont : l'insuffisance hépatique, l'insuffisance rénale, l'hypertension artérielle non contrôlée, les infections mal contrôlées, les antécédents d'affections malignes ou une affection maligne évolutive.(22, 24)

La ciclosporine n'est pas tératogène chez l'animal.(5, 22, 24) Bien qu'elle passe la barrière placentaire, elle ne paraît pas avoir d'effets tératogènes chez l'homme non plus.

La ciclosporine passant dans le lait maternel, son utilisation est déconseillée lors de l'allaitement.(5, 22, 24)

• Interactions médicamenteuses

La ciclosporine étant métabolisée par le foie, par l'intermédiaire du cytochrome P 450, les interactions médicamenteuses sont fréquentes. On remarque, donc, une interaction avec tous les médicaments inducteurs enzymatiques : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifampicine, griséofulvine.(22, 24) Lors de ces associations, on voit apparaître une diminution des taux sériques de la ciclosporine, donc moins d'efficacité.

Lorsque l'association entraîne une augmentation des taux sériques de la ciclosporine, il y a risque accru de voir apparaître un effet secondaire et plus particulièrement une toxicité rénale.

Cela se produit avec : la cimétidine, le diltiazem, la doxycycline, le fluconazole, la furosémide, la josamycine, le kéticonazole, l'itraconazole, la nicardipine, la prednisolone, la pristinamycine, le vérapamil et les diurétiques thiazidiques.

Les associations déconseillées sont : érythromycine, cytostatiques. Les autres interactions, précautions d'emploi ou associations à prendre en compte entraînent des additions d'effets secondaires.

e. Efficacité dans le traitement du psoriasis

Le critère principal d'efficacité généralement choisi est le PASI. Le PASI est un score pouvant être comparé dans le temps à condition que l'investigateur soit toujours le même. Il tient compte de la superficie atteinte, de l'épaisseur, de l'intensité de l'érythème et de la desquamation des plaques de psoriasis. Un système d'évaluation PASI est présenté en annexe.

Les résultats obtenus lors des traitements du psoriasis en plaque par la ciclosporine sont très encourageants en terme d'efficacité, de rapidité de l'amélioration et d'acceptabilité par le patient.(50, 51)

Cette efficacité a été confirmée dans un programme d'études à large échelle qui a montré une relation dose-effet évidente, à la fois pour le nombre de répondants et pour le délai de réponse. (4, 16, 23, 31, 39, 41, 52, 68, 75)

Dans diverses études, la ciclosporine s'est révélée efficace dans d'autres formes sévères de psoriasis : le psoriasis érythrodermique, le psoriasis pustuleux généralisé, la pustulose palmo-plantaire et le rhumatisme psoriasique.(68)

La ciclosporine ne doit être discutée que devant un psoriasis répondant aux normes de l'AMM : forme grave de psoriasis, résistant aux traitements classiques ou en cas d'intolérance ou de contre-indications aux autres traitements. On note que les critères permettant de définir la gravité d'un psoriasis sont flous et dépendent en partie de l'appréciation du médecin. Mais on doit insister sur l'intérêt de l'évaluation précise du retentissement de cette dermatose sur la qualité de vie du patient.

Cette thérapeutique présente certains avantages et inconvénients :

- traitement le plus souvent efficace ;
- traitement très confortable, sans pommades, avec peu d'effets secondaires perceptibles ou gênants telle une chélocite ou perte de cheveux ;
- par contre, les effets secondaires potentiellement graves sont réels, dominés par la néphrotoxicité et les conséquences de l'immunosuppression. La réversibilité de la néphrotoxicité est cependant rassurante mais elle dépend de la qualité du suivi.(25)

D. Les photothérapies (54, 61, 69, 83)

Les photothérapies constituent un progrès majeur dans le traitement des psoriasis en plaques, étendus, rebelles et invalidants.

La photothérapie en cabine est réservée aux psoriasis dont l'extension dépasse 40 % de la surface corporelle à l'exclusion cependant des psoriasis érythrodermiques. Les psoriasis palmo-plantaires peuvent aussi être traités par PUVAthérapie locale, à l'inverse, bien sûr, le psoriasis du cuir chevelu, des régions pileuses et des plis est inaccessible à la PUVA.

On distingue : la photothérapie proprement dite, consistant à la seule exposition à une source d'UV, et la chimiophotothérapie, où une prise orale ou une application topique d'un principe actif photosensibilisant précède l'exposition de la peau aux rayonnements UVA.

1) La photothérapie proprement dite

Il existe trois méthodes différentes utilisées pour le traitement du psoriasis :

- la photothérapie conventionnelle qui utilise des tubes fluorescents à vapeur de mercure à moyenne pression émettant un spectre large comptant des UVB et des UVA ; l'effet thérapeutique, comme dans l'héliothérapie naturelle, est rapporté aux UVB les plus énergétiques.
- La photothérapie sélective, peu pratiquée en France, et qui utilise des tubes fluorescents dont l'émission se rapproche de l'héliothérapie naturelle de la mer Morte.
- La photothérapie UVB à spectre étroit qui utilise une lampe fluorescente émettant un spectre très étroit centré sur les longueurs d'onde 311-313 nm à l'exclusion presque complète des autres radiations UVB et UVA. Cette source répond à l'objectif d'un index thérapeutique optimal, c'est-à-dire d'un effet antipsoriasique maximal pour un effet érythémal (coup de soleil induit par le traitement) minimal.(73)

La fréquence est usuellement de 3 à 5 séances par semaine. Le choix des doses d'UV varie selon divers critères et il est basé notamment sur le phototype (sensibilité individuelle au soleil). Le blanchiment est habituellement obtenu en 20 à 25 séances.

2) La PUVAthérapie

C'est une photochimiothérapie utilisée depuis les années 70 dans le traitement de nombreuses dermatoses. Elle associe une exposition aux rayonnements UVA (320 à 400 nm) et une prise concomitante de psoralène, substance photosensibilisante dont l'absorption maximale se situe vers 310-320 nm. (69)

Le psoralène utilisé couramment est le 8-méthoxypsoralène (8-MOP) ou Méladinine®. Il est administré par voie orale à la dose de 0,6 mg/kg 2 heures avant l'exposition UVA.(22, 24)

Il peut être également administré en bain (un flacon de Méladinine® forte, solution pour application locale, pour 80 litres d'eau à 37°C), avec exposition immédiate aux UVA. C'est la balnéoPUVAthérapie.(62)

La ré-PUVAthérapie, utilisée en deuxième intention dans les psoriasis sévères, associe l'acitrétine per os et l'exposition aux rayonnements UVA. Le Soriatane® est prescrit à la dose de 35 mg/j, 2 semaines avant la PUVAthérapie, dose réduite à 25 mg/j pendant la PUVAthérapie et poursuivie après l'arrêt de celle-ci.(55, 67)

La fréquence idéale des séances est de 3 par semaine, espacées de 48 heures pendant 6 à 8 semaines. À la fin de chaque séance d'irradiation, les zones traitées doivent être rigoureusement rincées et protégées contre toutes surexpositions aux rayons du soleil, par le port de vêtements, gants, foulards, etc..., et, pour les parties qui ne peuvent pas être cachées, par l'application d'une crème écran total antisolaires, et cela pendant les 24 heures qui suivent chaque séance.(55, 69)

La dose d'UVA est initialement choisie en fonction du phototype puis augmentée au prorata de la pigmentation induite.

En principe, dans la majorité des cas, la PUVAthérapie est arrêtée dès que le blanchiment est obtenu. Toutefois, chez certains patients dont on connaît le caractère très évolutif de leur psoriasis, le médecin peut être amené à poursuivre une PUVAthérapie à fréquence réduite pendant deux à trois mois.

Cette décision est décrétée après évaluation du rapport bénéfice/risque par la prise en considération d'une multitude de facteurs : l'âge du patient, son phototype, ses antécédents thérapeutiques, la dose déjà reçue, ses habitudes d'exposition solaire, l'importance du psoriasis et son retentissement psychologique.(13)

Une étude menée sur 15 patients apportent des résultats préliminaires encourageants, quant à l'utilisation d'une photothérapie limitée à 10 séances quotidiennes. Cela permet d'obtenir un blanchiment subtotal dans des délais courts, de préserver le capital solaire pour d'autres cures éventuelles et de limiter le risque carcinogène.(83)

Toutes les photothérapies peuvent induire des effets immédiats divers tels que le prurit et le coup de soleil, témoignant d'une mauvaise gestion des doses d'UV. La sécheresse cutanée est constante et doit être traitée par des émoullients.

À long terme, deux problèmes majeurs peuvent limiter la prescription de séances de photothérapies : le risque oculaire, à type de cataracte, et le risque carcinogène, en particulier le risque de carcinomes spinocellulaires. Ainsi, il faut bien sélectionner les patients, et respecter les doses cumulatives.

Quelques précautions sont à prendre : une protection oculaire stricte pendant toute la séance et pendant les 8 heures suivant la prise orale de Méladinine®, et une protection spécifique des organes génitaux masculins.

De plus, il faut faire attention au risque de vieillissement cutané précoce.(14)

Les contre-indications sont :

- l'usage d'un médicament photosensibilisant surtout avec la PUVA,
- les antécédents de carcinomes cutanés et plus encore de mélanome malin,
- une dose totale cumulée élevée,
- l'exposition antérieure à un co-carcinogène,
- les maladies auto-immunes type lupus.

Pour la PUVA il faut rajouter, comme contre-indication, l'âge (la PUVA n'est pas utilisée chez un enfant de moins de 16 ans), la grossesse, l'insuffisance hépatique et rénale grave, et la cataracte traitée.

E. La climatothérapie ou l'héliothérapie et les cures thermales

Les effets bénéfiques de l'exposition solaire sur le psoriasis sont connus depuis des temps très anciens, et cette forme thérapeutique particulière continue à rendre, pendant la période estivale, de grands services sous nos climats. Cependant, un faible pourcentage de patients présentent paradoxalement en été, lors des expositions solaires, une aggravation de leurs lésions ou le développement de nouvelles lésions cutanées. Estimée à 5,5 % dans une étude récente, il s'agit de patients ayant une moyenne d'âge élevée (55 ans), un phototype clair, des lésions fréquentes du dos de la main, des bras et des jambes et des antécédents personnels ou familiaux de photosensibilité.(55, 62)

C'est ainsi que, de nos jours se développent des cures à la mer Morte.(72)

La mer Morte en Israël tire son originalité du fait qu'elle se situe à 400 mètres au-dessous du niveau de la mer, et d'autre part que les eaux du lac sont faites d'une succession de couches d'eau salée qui depuis des milliers d'années se sont accumulées, puis évaporées aboutissant à une concentration en sel extrêmement importante de 280 g/l.(72)

La composition de cette eau est caractérisée par sa richesse en ions calcium, magnésium, potassium et brome, et par sa relative pauvreté en ions sodium, sulfate et carbonate. Cette composition particulière pourrait avoir un rôle régulateur sur les couches superficielles de l'épiderme. Le magnésium inhibe la formation de certains polyamines impliqués dans la pathogenèse du psoriasis. Le taux inhabituel de brome, dans l'eau et dans le nuage atmosphérique, serait une explication des effets apaisants constatés.

Toutefois, le rôle bénéfique des bains n'est pas établi : leur mode d'action est essentiellement « mécanique » et « anti-inflammatoire » par décapage des squames permettant ainsi une meilleure pénétration des UV.

Le rayonnement solaire est aussi particulier : on observe une filtration des UVB courts responsables de l'érythème solaire et des brûlures, et un passage prédominant des UVA de longueur d'onde supérieure à 365 nm, dont l'intensité varie peu au cours de la journée. Ces longueurs d'onde, peu érythématogènes autorisent des temps d'exposition longs, jusqu'à 7 heures par jour, sans effet secondaire néfaste de photosensibilisation.

De plus, la possibilité de pouvoir s'occuper de soi-même dans un lieu calme, non pollué et sans allergène, explique également l'influence relaxante des cures.

Une cure à la mer Morte dure 4 semaines et permet d'obtenir 85 % de bons résultats. Il faut signaler que, comme pour toutes thérapeutiques, les récurrences restent fréquentes, jusqu'à 65 % dans le mois du retour. Cependant, celles-ci seraient plus modérées, et l'effet rémanent sur la disparition des lésions peut atteindre plusieurs mois.

L'efficacité des cures à la mer Morte a entraîné le développement de thérapeutiques apparentées, mais qui restent anecdotiques.

En Islande, des bains 3 fois par semaine dans un lagon géothermique (le blue lagon) améliorent le score cutané des psoriasis en diminuant l'épaisseur, les squames et l'érythème.(58)

À Kangal, petit village situé au cœur de la Turquie, les patients viennent se baigner dans une eau de source à 36°C, 2 fois par jour pendant 2 heures et sur une durée de 21 jours. L'eau est remplie de petits poissons de 2 à 9 cm, répartis en trois groupes occupés à jouer « les guérisseurs ».(11)

Les cures thermales peuvent aussi contribuer à l'amélioration cutanée par les effets de l'eau thermale utilisée et par le soutien psychologique apporté aux malades. Les principales stations thermales à vocation dermatologique en France sont : Avène-les-Bains, La Bourboule, La Roche-Posay, Les Fumades-les-Bains, Molitg-les-Bains et Uriage-les-Bains.(42, 67, 78)

La Roche-Posay est une des plus importantes stations thermales françaises et européennes consacrée exclusivement aux maladies de la peau. Sa vocation dermatologique repose sur les propriétés apaisantes, cicatrisantes et trophiques de ses eaux. Issue d'une lente percolation à travers les assises crayeuses du turonien, l'eau thermale de La Roche-Posay est puisée à des profondeurs de 30 à 80 mètres. Sa température d'émergence est de 13°C.

Faiblement minéralisée, c'est une eau bicarbonatée calcique et silicatée. Très pure, de pH neutre, elle doit son caractère à la présence de sélénium (40 à 60 µg/l), oligo-élément entrant dans la constitution de nombreuses enzymes et protéines et participant au métabolisme cellulaire. En équilibre stable avec la silice et les bicarbonates de calcium, il lui confère ses propriétés anti-inflammatoires, anti-prurigineuses, cicatrisantes et anti-radicalaires ainsi que ses propriétés protectrices vis-à-vis du rayonnement ultra-violet.

L'efficacité de la cure thermale de La Roche-Posay sur le psoriasis a été démontrée dans de nombreuses études scientifiques menées en collaboration avec des centres hospitaliers universitaires et plus particulièrement dans une étude clinique menée sur 200 curistes, où on a pu noter une amélioration de l'érythème, de l'infiltration et de la desquamation.

Lors d'une cure, on obtient un servage aux dermocorticoïdes, un blanchiment de la peau et un espacement des récives. C'est une alternative aux traitements thérapeutiques classiques plus agressifs.(42)

F. Les traitements combinés

Bien que l'utilisation d'une monothérapie, voire l'utilisation séquentielle de différentes monothérapies (traitements alternés avec des durées de prescription comprise entre 6 et 12 mois), soit et doit rester l'approche thérapeutique initiale chez un patient psoriasique, le caractère chronique et récalcitrant de cette maladie a conduit à essayer de combiner plusieurs traitements disponibles à la recherche d'une meilleure efficacité.(58)

En effet, prescrire 6 à 12 mois de ciclosporine per os, c'est retarder d'autant le risque de fibrose hépatique lié au méthotrexate. Faire une fenêtre de 6 à 12 mois de méthotrexate, c'est permettre aux reins de retrouver la filtration glomérulaire dont ils étaient capables avant la mise en route du traitement par la ciclosporine. Ainsi, la tendance s'oriente de plus en plus vers des traitements alternés avec des durées de prescription de chaque molécule sur une période entre 6 et 12 mois, ce qui optimise le ratio bénéfices/risques de ces diverses thérapeutiques.(51)

Cette quête d'efficacité revêt deux approches :

- combiner des produits dont les mécanismes d'action sont différents en espérant obtenir au moins une certaine additivité de leurs effets et au mieux une réponse synergique ;

- combiner à plus faible dose des produits dont les toxicités sont différentes afin de réduire les risques du traitement, tout en maintenant ou en améliorant la réponse clinique.

Obéissant à cette logique, certaines associations thérapeutiques sont à ce jour bien établies et reposent sur des études contrôlées. L'efficacité de certaines autres n'a pas été rapportée, ou que dans des cas isolés ou dans des études ouvertes non contrôlées, invitant pour l'heure actuelle à rester prudent.

Ces traitements combinés ne doivent pas être réservés aux cas extrêmes, où ce recours est une alternative plausible à la mise en place d'une monothérapie plus agressive. À efficacité égale, le risque toxique sera moindre. Mais il paraît raisonnable de les réserver à une phase thérapeutique d'attaque. Une fois le blanchiment obtenu, il vaut mieux poursuivre en traitement d'entretien un seul des deux produits, idéalement le moins toxique.

Il y a avantages à associer la PUVAthérapie à l'anthraline, au calcipotriol, aux dermocorticoïdes, et aux rétinoïdes (Ré-PUVA) ; parallèlement à une efficacité renforcée, ces associations autorisent souvent une économie d'UVA.

L'association de la PUVAthérapie/méthotrexate reste difficile en raison du caractère photosensibilisant du méthotrexate. (9, 55)

L'association PUVA/ciclosporine s'est avérée peu intéressante et moins performante que l'association rétinoïdes/PUVA en terme d'économie d'UVA et de précocité des récurrences.(25, 50, 68)

La méthode de Goeckerman est un exemple d'association très favorable de la photothérapie UVB à large spectre avec le coaltar. Les associations photothérapies UVB à large spectre avec l'acitrétine ou le calcipotriol sont aussi significativement plus efficaces que chacune des deux composantes utilisées indépendamment. Le calcipotriol doit être introduit avant la photothérapie afin de limiter les accidents de photosensibilité. (54, 58)

En revanche, l'association photothérapie UVB/dermocorticoïdes n'apportent pas de bénéfices notables.

Il est déconseillé d'utiliser simultanément la photothérapie et l'acide salicylique, en raison de l'absorption partielle des UVB par ce dernier.

Les UVB à large spectre associés à des bains salés (balnéophotothérapie) permettent d'obtenir dans des études ouvertes une très bonne efficacité et une économie des doses d'UV.(62, 81)

Les dermocorticoïdes, parce-qu'ils constituent le traitement le plus courant dans le psoriasis, ont pratiquement été utilisés en conjonction avec toutes les autres thérapeutiques disponibles. Ils potentialisent l'action des goudrons et de l'acide salicylique. Ils peuvent être associés pour une plus grande efficacité aux pansements hydrocolloïdes dans les psoriasis localisés.(58, 68)

Le calcipotriol, lorsqu'il est associé à la ciclosporine permettrait d'utiliser de plus faibles doses de cette dernière (2 mg/kg/j), réduisant ainsi le risque toxique, tout en conservant une excellente réponse thérapeutique.(37, 38)

Le calcipotriol ou les dermocorticoïdes peuvent être combinés au méthotrexate (5 à 10 mg/j) pour contrôler des formes en plaques récalcitrantes ou étendues et rebelles sans augmenter les doses. Cette association s'avère souvent nécessaire pour parfaire le contrôle de lésions cutanées lors de la prescription de méthotrexate pour un rhumatisme psoriasique. (9, 37)

Bien qu'aucune toxicité particulière ne soit apparue, l'association de la ciclosporine à l'étrétinate ne présente que peu d'intérêt et reste donc difficile à mettre en place. Une étude suggère cependant que de faibles doses de ciclosporine (2 mg/kg/j) permettent d'obtenir une réponse plus complète quand elles sont adjointes à l'étrétinate (25 mg/kg/j) chez des patients jusqu'alors résistants à ce traitement.(25)

Les rétinoïdes ont été associés au méthotrexate dans quelques cas réfractaires ; ces deux produits ayant une toxicité hépatique, leur utilisation combinée doit être exceptionnelle et extrêmement prudente.(9, 22)

De manière plus anecdotique, la théophylline retard associé aux rétinoïdes semble potentialiser l'action de ces derniers.(58)

G. Les nouvelles recherches

Les recherches actuelles sont orientées dans deux directions principales :

- la première vise à définir les mécanismes de susceptibilité impliqués dans la maladie afin de mieux comprendre la physiopathologie,
- la seconde consiste à analyser les modifications fonctionnelles des cellules cutanées par les lymphocytes T infiltrant les lésions psoriasiques afin de mieux comprendre leurs cibles et d'envisager des thérapeutiques immunosuppressives plus sélectives.(27, 28)

1) Les anticorps anti-TNF

Les inhibiteurs du TNF α , sont un progrès thérapeutique à ne pas négliger. Ils ont une efficacité spectaculaire dans les psoriasis les plus graves avec des blanchiments rapides et prolongés.(2, 70)

Ainsi, *l'infliximab*, anticorps monoclonal anti-TNF α , ayant déjà un intérêt thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn, pourrait être utilisé dans le traitement du psoriasis.

Il a été comparé à un placebo et dix semaines après le début du traitement par voie veineuse, 91 % des patients sous infliximab à 10mg /kg et 82 % des patients sous infliximab à 5 mg/kg montraient une réponse claire au traitement, alors qu'ils n'étaient que 18 % dans le groupe placebo. Ces résultats sont comparables à ceux observés après traitement par la ciclosporine.(84)

De plus, il n'entraîne pas d'effets indésirables majeurs (rares cas de réactions inflammatoires avec fièvre, frissons, maladies sériques, possible diminution de l'immunité) et a un effet bénéfique durable.(28, 84)

L'étanercept, substance recombinante constituée par une protéine de fusion avec le récepteur du TNF α , a récemment été approuvée pour le traitement du rhumatisme psoriasique. Lors d'un essai contrôlé par placebo, d'une durée de trois mois, effectué chez 60 patients atteints de rhumatisme psoriasique, les investigateurs ont cependant constaté que cet inhibiteur de cytokines améliorait également de façon significative les lésions cutanées.(2, 43, 61, 70)

2) Les protéines de fusion

Le rôle essentiel des lymphocytes T a conduit au développement de thérapie immunologique et certains médicaments issus du génie génétique sont en cours de recherche ou déjà sur le marché.

L'alefacept, nouvel immunomodulateur des lymphocytes T, est une protéine de fusion humaine issue de la biotechnologie qui est composée de deux molécules LFA-3 et du fragment Fc des IgA.(27, 28, 34, 43)

Elle est en cours d'évaluation dans le psoriasis (phase 3), dans le rhumatisme psoriasique et la polyarthrite rhumatoïde.(60)

Son mécanisme d'action réside en la fixation des deux molécules LFA-3 sur les récepteurs CD2 des lymphocytes T, mémoire-effecteurs, bloquant ainsi la co-stimulation des lymphocytes T .

Quant au fragment Fc, il se fixe sur un récepteur spécifique des cellules NK. Celles-ci libèrent une enzyme, qui entraîne l'apoptose des lymphocytes T mémoires-effecteurs, impliqués dans le psoriasis.(34, 60)

Une étude effectuée sur 229 patients montre son efficacité (réduction moyenne de 53 % du score lésionnel, avec disparition totale des lésions chez 28 patients traités dont 3 sous placebo).(60)

Chez les sujets répondeurs, elle permet des rémissions très longues pouvant dépasser un an.(60)

Elle est bien tolérée et on ne retrouve que peu d'effets indésirables : prurit au site d'injection, maux de tête, asthénie...(27) Elle représente une opportunité innovante dans le traitement du psoriasis. Grâce à sa sélectivité de la cible thérapeutique, elle évite les problèmes de tolérance et d'infections opportunistes associés à la plupart des traitements utilisés actuellement. Mais, le recul reste faible dans le temps.(34, 60)

Cette nouvelle thérapie (Amevive®) est en attente d'une approbation par la FDA américaine.(34, 60)

3) Les anticorps anti-CD11α

Les anticorps anti-CD11α sont aussi en cours d'évaluation.

L'éfaluzimab prévient l'autoactivation de lymphocytes T, ainsi que leur migration dans la peau. La plupart des patients traités est améliorée à plus de 75 % et un nombre significatif est complètement blanchi. Injecté par voie sous-cutanée une fois par semaine, il permet un traitement à domicile. Environ 2000 patients ont été traités de 12 à 14 semaines : aucun cas d'hépatite ou de néphrotoxicité, aucune infection opportuniste ou signe d'immunosuppression n'ont été détectés.(43)

L'arrivée de ces traitements coûteux et parfois non dénués d'effets secondaires pose de graves problèmes financiers et éthiques dans la prise en charge d'une maladie menaçant rarement la vie, mais entraînant néanmoins une détérioration extrêmement importante de l'image de soi et de la qualité de vie.

I. ASPECT PSYCHOLOGIQUE (16,39,40,41,43,42,76)

1) Le retentissement sur la vie des patients psoriasiques

Le psoriasis n'est pas seulement une maladie de la peau mais il représente l'expression au niveau cutané d'un déséquilibre dans la vie de quelqu'un.(44)

Dans ses formes sévères, il retentit lourdement sur la qualité de vie et l'état psychologique des patients. Mais, même dans des formes plus modérées, cette maladie est susceptible d'entraver leurs relations professionnelles, sociales ou personnelles.

Vingt-cinq pour cent des personnes atteintes de psoriasis souffrent d'une forme sévère, caractérisée par une atteinte de plus de 10 % de la surface corporelle, des démangeaisons importantes et des lésions sanglantes. Ces modifications de l'apparence physique entraînent donc des perturbations de la vie quotidienne des patients, mais aussi au niveau de la vie sociale (lors des loisirs tels que la baignade), familiale (expliquer aux enfants la présence de ces lésions) et sexuelle.(43, 44)

Soixante-quinze pour cent des patients estiment que le psoriasis constitue un problème dans leur vie. Un quart des patients a dû modifier ou arrêter ses activités professionnels en raison de l'apparition de ces lésions cutanées.

Ainsi, une esthéticienne ou un boulanger, malgré le fait que ce ne soit pas une maladie contagieuse, se voit dans l'obligation de se reconvertir.(43, 44)

Cet état psychologique démontre la nécessité d'un soutien adapté et spécifique des patients. Ainsi, l'APLCP, association pour la lutte contre le psoriasis, peut être une aide précieuse.

Le psoriasis a des conséquences psychologiques parfois très importantes : la fréquence de la dépression et de l'anxiété incitent à proposer plus volontiers des traitements antidépresseurs et anxiolytiques et à rechercher ces troubles, qui ne sont pas évoqués spontanément devant le dermatologue. Traiter un psoriasis, c'est en fait traiter le patient dans sa globalité : il est aussi important de traiter les troubles obsessionnels car ils autoentretiennent la maladie, par un grattage plus fréquent, mais aussi parce-qu'il s'agit d'une névrose grave. Dans les maladies cutanées chroniques, telles que le psoriasis, l'intérêt d'une prise en charge mixte, dermatologique et psychologique, n'est donc plus à démontrer. (43, 44, 48, 54)

Le programme SPOT (Suivi Psoriasis : Observation et Thérapeutique), mis en place en avril 2001, avait pour but d'évaluer l'amélioration ou la dégradation de la qualité de vie des patients, et de connaître les modalités du traitement et son évolution dans le temps. Cette étude a été menée pendant six mois sur 2000 patients de plus de 16 ans, présentant un psoriasis en plaques, léger à modéré (moins de 10 % de surface corporelle atteinte).

Ces malades devaient remplir un carnet, qui, semaine après semaine, décrit l'observance du traitement, la satisfaction du patient, la présence d'effets secondaires liés au traitement reçu et les caractéristiques de l'application. (33, 35)

Les premiers résultats sont apparus, et dénotent que les traitements actuels sont trop contraignants et peuvent entraîner de nombreux effets secondaires bénins mais gênants.

À la fin de la première semaine, 94 % des patients déclarent s'être traités au moins cinq jours dans la semaine, mais ils ne sont plus que 75 % à la fin de la quatrième semaine.(33, 35)

Un vrai problème d'observance se pose donc.

On retrouve 14 % de ces patients non satisfaits de leur traitement alors que 75 % d'entre eux déclarent une amélioration de leur état de santé.(33, 35)

Parmi les patients ayant eu des effets secondaires à l'issue de la première semaine, on observe, à la fin de la quatrième semaine une persistance de ce phénomène : 20 % ont une sensation de brûlures, 30 % une sensation de tiraillements, 43 % une sensation de démangeaisons, et 52 % une sensation de dessèchement.(33, 35)

Concernant les caractéristiques de l'application, il existe une différence statistiquement significative entre les patients traités par les rétinoïdes et ceux traités par les dérivés de la vitamine D3 : Zorac® est plus facile à appliquer.

L'éducation du patient au comptoir (44)

Le pharmacien, en tant que professionnel de santé, a un rôle important à jouer lors de telles prescriptions. Il doit pouvoir assurer un rôle d'informations et de conseils auprès des patients demandeurs :

- ✓ **Dédramatiser** : l'annonce de la maladie étant souvent mal vécue, c'est au pharmacien de bien préciser qu'il est tout à fait possible de maîtriser l'apparition des lésions gênantes, que le psoriasis n'est pas une dermatose contagieuse contrairement aux idées reçues et qu'il ne se transmet pas obligatoirement aux enfants (dans 33 % des cas il y a transmission de la maladie).

- ✓ Surveiller l'hygiène de vie des malades. Veiller à l'équilibre d'un éventuel diabète, au contrôle d'une hypercholestérolémie... L'obésité, l'alcool, le tabac, et toutes mauvaises hygiènes de vie, non seulement aggravent le psoriasis, mais aussi augmentent les effets secondaires des traitements et diminuent leur efficacité. La pratique d'un sport en pleine air est recommandée.

- ✓ Apprendre à gérer le stress, et essayer, dans la mesure du possible, de fuir toute forme de surmenage. La relaxation, le yoga sont des pratiques utiles.

- ✓ Recommander le soleil avec modération, et ne pas oublier d'utiliser une crème solaire efficace. Le soleil fait régresser les lésions mais les coups de soleil déclenchent des poussées. De plus, le soleil peut être néfaste pour certaines personnes atteintes de psoriasis.

- ✓ Insister sur l'observance des traitements, condition essentielle à la prévention des rechutes.

- ✓ Informer à l'avance sur la possible apparition d'effets secondaires de façon à ce que le malade ne s'inquiète pas et surtout n'arrête pas le traitement. Rappeler également que la disparition des lésions ne va pas de pair avec l'arrêt du traitement.

- ✓ Conseiller des soins hydratants. L'application d'une crème corporelle hydratante doit devenir un réflexe quotidien chez toute personne atteinte de psoriasis, surtout pendant les mois d'hiver où l'air ambiant accentue la sécheresse.

- ✓ Bannir bien sûr l'utilisation des savons détergents ou irritants au profit d'une base lavante émolliente. Les produits alcoolisés ou parfumés sont à proscrire. Après la douche (à préférer au bain), se sécher soigneusement en tapotant doucement avec une serviette en n'oubliant pas les plis du corps.
- ✓ Utiliser des shampooings au coaltar ou à l'huile de cade permettant ainsi de traiter le cuir chevelu.
- ✓ Prévenir les frottements répétés sur la peau et éviter les irritations.
- ✓ Calmer les démangeaisons. En effet, bien que l'on décrive le psoriasis comme une dermatose habituellement non prurigineuse, les patients se plaignent de démangeaisons dans près d'un tiers des cas. On peut pour cela appliquer un mouchoir humide sur la plaque puis une crème hydratante. La prise d'un antihistaminique lorsque le prurit est trop important est possible.

2) L'association pour la lutte contre le psoriasis

L'Association Pour La Lutte Contre le Psoriasis a été fondée en novembre 1983. Une association de patients ne se constitue pas spontanément et ne résulte pas d'une situation fortuite. Elle ne peut être que l'émanation d'une longue réflexion et d'une préoccupation commune des initiateurs qui à un moment donné de leur existence ont enduré ou endurent encore cette dermatose, entraînant parfois une véritable altération de l'image de soi et des difficultés dans la communication avec autrui.

A 32 ans, après 22 ans passés en compagnie du psoriasis, Michèle Corvest fondatrice de l'association, réalise qu'elle connaît mal les mécanismes de la dermatose et les différentes thérapies. Le sentiment d'être une délaissée de la science qu'elle éprouve à ce moment-là, se retrouve encore à l'heure actuelle, où trop de patients disent encore que l'on ne fait rien pour eux. Après avoir été passive et avoir subi sa dermatose, elle décide de devenir active, et de prendre en charge son psoriasis. Certes, cela signifie une approche psychologique différente, mais également une bonne connaissance de l'éventail thérapeutique qui permet d'évaluer les risques et les bénéfices des traitements.(77)

Pour une meilleure connaissance de la maladie, de ses conséquences affectives, sociales ou professionnelles et de ses implications psychologiques, l'association met progressivement en place des structures susceptibles de favoriser la prise en charge de la maladie par le patient, son entourage, le milieu médical et les institutions sociales.(58)

Parce que cette maladie est souvent ressentie comme avilissante, voire honteuse, toute action de l'APLCP est orientée pour permettre à chacun d'apprendre à mieux vivre avec son psoriasis et de retrouver une certaine qualité de vie : il est capital d'insister sur l'aspect non contagieux de la maladie.

Dans des cas de psoriasis palmo-plantaire, par exemple, il est fréquent de voir des personnes refuser de serrer la main des patients, ce qui est ressenti comme un rejet, une honte supplémentaire.(77)

N'épargnant pas les enfants, la maladie se gère difficilement à l'adolescence : ainsi, l'APLCP met en place des camps d'été, afin que les adolescents se regroupent et puissent discuter entre eux de leurs problèmes quotidiens, et accepter leur différence. (77)

Les objectifs de cette association s'orientent suivant quatre axes : l'entraide, l'information, la recherche et la reconnaissance.

Ainsi l'APLCP s'attache à :

- Favoriser un mouvement d'entraide morale et psychologique vis-à-vis des patients atteints de psoriasis et de leur famille. En effet, il est très perturbant de voir se développer une dermatose. Soit s'instaure une sorte d'acharnement thérapeutique pour faire disparaître les lésions à tout prix, et même à n'importe quel prix, soit le patient passe par une phase d'abattement, refusant de communiquer et choisissant l'isolement pour ne plus avoir à souffrir des regards et remarques désobligeantes. Le psoriasis s'affiche et il est parfois difficile d'avoir à expliquer sans cesse le pourquoi de ces plaques disgracieuses.
- Informer et éduquer par des actions concernant les malades et relatives à l'origine, l'évolution possible et les types de traitements, à une certaine hygiène de vie et notamment à l'alimentation, au stress et aux conflits ou autres problèmes psychologiques, à la prise de médicaments, non prescrits par le médecin, ou de remèdes plus ou moins fantaisistes. De plus, il n'est pas rare de constater que les patients eux-mêmes surdosent leur traitement, s'ils obtiennent de bons résultats rapidement, persuadés que le dermatologue ne peut qu'être satisfait, mais sans évaluer en aucune façon les risques de cette attitude. Ceci se vérifie plus particulièrement dans le cas des applications de dermocorticoïdes. Par ailleurs, l'APLCP lutte activement contre l'automédication, en rappelant à chaque patient que son psoriasis est différent de celui de son voisin, et qu'un traitement qui agit pour l'un, n'agira pas forcément pour l'autre. Egalement par des actions visant le grand public, en vue d'une meilleure compréhension et acceptation de la maladie, ou des publics ciblés, tels que les enfants, les jeunes, les étudiants, les responsables de piscines.

- Encourager la recherche médicale : en collaborant avec les spécialistes des institutions concernées. L'APLCP participe actuellement au Généthon et est souvent partenaire dans des études en double aveugle, avant la mise sur le marché des traitements, que ce soit à la demande des laboratoires ou des chefs de cliniques dermatologiques.(42)
- Assurer la reconnaissance des malades auprès des organismes officiels et des institutions sociales. L'avocat-conseil veille à ce qu'il n'y ait pas de licenciement abusif du fait de la dermatose.(1)

Ces différents objectifs sont obtenus grâce à l'utilisation de brochures d'information, d'articles de presse, de la publication de la revue *PSO* (faisant le point aussi bien sur les différentes formes de la dermatose que sur l'éventail thérapeutique, ou le bilan des actions régionales et la diffusion de témoignages), de l'organisation de débats, séminaires, congrès national, etc., animés par d'éminents professeurs et destinés aux patients. L'association participe également à des émissions radio ou télévision, réalise des films et répond aux besoins d'information en milieu scolaire et dans l'enseignement paramédical. Ainsi plusieurs interventions ont déjà eu lieu en écoles d'infirmières et d'aides-soignants.(58)

Pour assurer la progression de l'association dans ses démarches et dans ses activités, un comité scientifique est appelé à soutenir et à guider l'association dans ses choix et ses méthodes. Par des avis éclairés, des commentaires objectifs, des conseils judicieux, il peut apporter une dimension éducative aux actions entreprises par l'APLCP. Ce comité est constitué par des professeurs.(77)

Coordonnées de l'APLCP :

- 1 allée du stade, 95610 Eragny.
- 01.34.64.17.68

CONCLUSION

Le psoriasis est assurément une des dermatoses pour laquelle le médecin dispose de la batterie thérapeutique la plus étendue. Cette relative abondance de molécules et moyens physiques dévolus au traitement d'une seule pathologie dénote un remarquable effort de recherche, mais aussi hélas en partie le reflet direct de la limite de l'efficacité et de la tolérance de ces thérapeutiques. Aucun traitement curatif n'est actuellement disponible. Bien que d'énormes progrès soient réalisés dans la découverte totale de la physiopathologie, tant dans le domaine de la génétique que dans le domaine de l'immunologie, les conséquences thérapeutiques restent encore à l'heure actuelle incertaines.

Le psoriasis est une maladie d'évolution le plus souvent chronique. Cette notion de chronicité de la maladie est particulièrement importante à bien faire comprendre aux malades, qui espèrent généralement que le traitement proposé les guérira définitivement de leur affection. L'absence d'informations, ou la mauvaise compréhension de ce point par les malades, est source de déceptions et d'échecs thérapeutiques ultérieurs.

Le psoriasis, bien que maladie bénigne, peut devenir rapidement dans le monde actuel, une gêne importante par le caractère inesthétique des lésions le plus souvent visibles, tant dans la vie quotidienne que dans la vie professionnelle. C'est pourquoi, il faut envisager le traitement du psoriasis sous deux aspects :

- traitement dermatologique afin de blanchir les lésions ou tout du moins atténuer la visibilité de ces plaques blanchâtres et les inconvénients ;
- suivi psychologique nécessaire pour certains patients, qui ne peuvent supporter le retentissement de cette maladie sur leur vie.

Le rôle d'informations et de conseils du pharmacien, en complémentarité du rôle du médecin, n'est pas à négliger : il doit pouvoir prendre en charge l'éducation thérapeutique du patient, et insister sur la nécessité de l'observance du traitement.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) B A.
Apsor® et psoriasis.
Le concours médical. 23/09/00 ; 122-129 : 6-7.
- 2) BACHELEZ H, FLAGEUL B, DUBERTERT L et al.
Treatment of recalcitrant plaque psoriasis with a humanized non depleting antibody to CD4.
Autoimmunity. 1998 ; 11 : 53-62.
- 3) BERBERIS P.
Acitrétine.
Annales de Dermatologie et Vénérologie. 2001 ; 128 : 737-745.
- 4) BERTH-JONES J.
Treatment of psoriasis with intermittent short course cyclosporin A. Multicentre study.
British Journal of Dermatology. 1997 ; 136 : 527-30.
- 5) BERTH-JONES J, VOORHES JJ.
Consensus conference on cyclosporin A microemulsion for psoriasis.
British Journal of Dermatology. 1996 ; 135 : 775-777.
- 6) BOITARD C.
Psoriasis : ciblage de CD2.
Médecine Thérapeutique. Octobre 2001 ; 7 : 10-15.
- 7) BONIFAZI E, MAZZOTTA F.
Traitement du psoriasis de l'enfant.
Annales de Dermatologie et Vénérologie. 1992 ; 119 : 792-795.
- 8) BOISSEAU-GARSAUD AM, LEGRAIN V, HEHUNSTRE JC, MALEVILLE J, TAÏEB A.
Traitement du psoriasis par le calcipotriol per os.
Annales de Dermatologie et Vénérologie. 1993 ; 120 : 669-674.
- 9) BOURNERIAS I, CHOSIDOW O.
Méthotrexate et psoriasis : pharmacologie et prise en charge thérapeutique.
Annales de Dermatologie et Vénérologie. 1996 ; 121 : 69-74.

- 10) BUXERAUD J.
Psoriasis en plaque : Zorac®, premier rétinoïde par voie topique.
Actualités pharmaceutiques. Décembre 99 ; n°381 : 40-44.
- 11) CASGHA JY.
Comment on soigne le psoriasis à Kangal ?
Sciences frontières. Juillet 2000 ; n°54.
- 12) CARSUZAA F.
Le psoriasis doit-il être traité de façon continue ou discontinuée ?
Annales de Dermatologie et Vénérologie. 2001 ; 128 : 89-94.
- 13) CASTELNEAU JP.
Quand et comment arrêter la puvathérapie dans le psoriasis ?
Annales de Dermatologie et Vénérologie. 1994 ; 121 : 602-605.
- 14) CATALA I.
Vieillesse cutanée : le rôle des facteurs environnementaux.
Le Quotidien du Médecin. 1^{er} décembre 1999 ; n°6600 : 7.
- 15) CHOC G.
Bioavailability and pharmacokinetics of cyclosporin formulation : Neoral® versus Sandimmun®.
International Journal of Dermatology. 1997 ; 36 : 1-6.
- 16) CHRISTOPHERS E.
Etude ouverte, randomisée, de recherche posologique de la ciclosporine.
15 centres, 66 patients, posologie 1,25 versus 2,5 mg/kg/j, durée de traitement de 12 mois.
Documents SANDOZ.
- 17) Comment prescrivez-vous la quantité de dermocorticoïdes à appliquer ?
Annales de Dermatologie et Vénérologie. 1999 ; 126 : 547-552.
- 18) CONSTANT P.
De lourdes répercussions sur la qualité de vie.
Le Quotidien du Médecin. 26 septembre 2002 ; à propos du 20^{ème} congrès mondial de la dermatologie à Paris.
www.quotimed.com.
- 19) CROFT A.
Calcipotriol contre psoriasis modéré : une méta-analyse.
Annales de Dermatologie et Vénérologie. 2000 ; 320 : 963-967.

- 20) DERANCOURT C, VAN LANDUYT H, LAURENT R.
Le psoriasis palmo-plantaire : diagnostic et stratégie thérapeutique.
Annales de Dermatologie et Vénérologie. 1998 ; 125 : 220-225.
- 21) Dictionnaire des termes de médecine Garnier Delamare
Paris : Ed. Maloine, 24^{ème} édition, 1997.
- 22) Dictionnaire Vidal
Paris : Ed du vidal, 78^{ème} édition, 2002.
- 23) DOBOZY A.
Etude en double-aveugle avec placebo, contre ciclosporine.
1 centre, 28 patients, 12 semaines de traitement, posologie de 5 mg/kg/j.
Documents SANDOZ.
- 24) DOROSZ P.
Guide pratique des médicaments.
Paris : Ed Maloine, 22^{ème} édition, 2002.
- 25) DOUTRE MS.
Ciclosporin.
Annales de Dermatologie et Vénérologie. 2002 ; 129 : 392-394.
- 26) DUBERTRET L, MARGIN J.
Le soleil et la peau.
Paris : Ed Hermann, 1993.
- 27) DUBERTRET L, PAUL C.
Psoriasis : physiopathologie et génétique.
Médecine Thérapeutique. Mars 1993 ; 3 : 235-242.
- 28) DURON-ALIROL M.
Psoriasis : des avancées avec les traitements biologiques.
Le Quotidien du Médecin. 17 Avril 2002 ; n°7109 : 13-14.
- 29) ELDER C, MOORE M, CHENG-TAO CHANG, et al.
Efficacy and pharmacokinetics of 2 formulations of cyclosporin A in patients with psoriasis.
Journal of Clinical Pharmacology. 1995 ; 35 : 865-875.
- 30) ELLIS C.
Safety issues with cyclosporin.
International Journal of Dermatology. 1997 ; 36 : 7-10.

- 31) FINZI AF.
Etude ouverte randomisée, comparative entre ciclosporine et étrétinate en 2 prises/j.
5 centres, 53 patients, 12 semaines de traitement, posologie de 5 mg/kg/j, et de 0,75 à 0,5 mg/kg/j pour étrétinate.
Documents SANDOZ.
- 32) GAUTHIER Y.
Psoriasis : vivre avec la maladie.
Impact du pharmacien. 23 Janvier 2002 ; n°74.
- 33) GOGIEN E.
SPOT : premier observatoire du psoriasis.
L'officiel. Juillet/Août 2000 ; n°82 : 31.
- 34) GOTTLIEB B.
L'alefacept n'altère pas les réponses immunitaires primitives et secondaires.
Annales de Dermatologie et Vénérologie. 2001.C21 : 3S69.
- 35) GREVOT C.
Psoriasis : les premiers résultats du programme SPOT.
Le pharmacien de France. 2002 ; n°1 : 38.
- 36) GROSSHANS E.
Peut-on prescrire des AINS dans le psoriasis ?
Annales de Dermatologie et Vénérologie. 1994 ; 121 : 673-676.
- 37) GUILHOU JJ.
Le calcipotriol.
Annales de Dermatologie et Vénérologie. 2001 ; 128 : 229-237.
- 38) GUILHOU JJ.
Stratégie thérapeutique dans le psoriasis.
Annales de Dermatologie et Vénérologie. 1996 ; 123 : 276-279.
- 39) HROWIETZ U, FÄRBER L, BACHMANN H, et al.
Long-term maintenance therapy with cyclosporin and post treatment survey in severe psoriasis, results of a multicenter study.
Journal of the American Academy of Dermatology. 1995 ; 33 : 470-475.
- 40) HROWIETZ U, RUZICKA T.
Cyclosporin A for psoriasis .
Dermatologic Therapy. 1999 ; 11 : 60-66.

- 41) KOO J.
A randomised, double-blind shorty comparing the efficacy safety and optimal dose of 2 formulations of cyclosporin, in patients with severe psoriasis.
British Journal of Dermatology.1998 ; 139 : 88-95.
- 42) LA ROCHE-POSAY.
Guide 2002 des cures thermales.
Documents internes.
- 43) Le psoriasis : plus qu'une maladie de peau.
Impact pharmacien.23 Octobre 2002 ; 88 : 28-31.
- 44) LORIOL M.
Gérer le psoriasis au quotidien.
Le moniteur des pharmacies. 9 février 2002 ; cahier I du n°2431 : 15-16.
- 45) MACHET L, BAÏCAN A, PELUCIO-LOPES C, PATAT F, VAILLANT L.
L'absorption percutanée : traitements topiques et systémiques.
Annales de Dermatologie et Vénérologie. 1997 ; 124 : 490-496.
- 46) MAHE E, LAHFA M, MANSOURI S,et al.
Confirmation du diagnostic clinique par un courrier adressé aux médecins traitants des patients dans une étude génétique du psoriasis.
Annales de Dermatologie et Vénérologie. 2001 ; p162 : 3S190.
- 47) MARQUART C, GROSSHANS E, ALT M, LIPSKER D.
Les sartans, antihypertenseurs antagonistes d'un récepteur de l'angiotensine II, peuvent-ils induire ou aggraver un psoriasis ?
Annales de Dermatologie et Vénérologie. 2001 ; C21 : 3S69.
- 48) MARTIN B.
Dermatoses de la femme enceinte : les traitements locaux sont très utiles.
Le Quotidien du Médecin. 9 Février 2000 ; n°6718 : 9.
- 49) MARTIN B.
Prescription et dermatoses chroniques : la règle de 3.
Le Quotidien du Médecin. 1^{er} Décembre 1999 ; n°6600 : 6.

- 50) MAZET JM.
Sandimmun® et psoriasis.
Réalités Thérapeutiques en dermato-vénérologie. Décembre
1991 ; n°13 : 1-7.
- 51) MAZET JM.
Ciclosporine et psoriasis grave.
Annales de Dermatologie et Vénérologie. 1996 ; 123 : 280-284.
- 52) MEFFERT H.
Etude en double-aveugle avec placebo.
1 centre, 36 patients, 12 semaines de traitement, posologie de
5mg/kg/j.
Documents SANDOZ.
- 53) MEINARDI M, BOS-JD.
Cyclosporin.
Transplant Proc. 1988 ; 20 : 42-9.
- 54) MISERY L, ROLHION S, CONSOLI SM, PERROT L,
BOUZIT N , JABER K, CAMBAZARD F, PELLET J.
Comorbidité des maladies psychologiques et du psoriasis.
Annales de Dermatologie et Vénérologie. 2001 ; C39 : 3S28.
- 55) MOREAU A, LEROY D.
Les nouvelles photothérapies.
Annales de Dermatologie et Vénérologie. 1996 ; 123 : 510-518.
- 56) NEXON C.
Peau et soleil : rayonnement solaire et ses effets cutanés. La
photoprotection, les conseils du pharmacien.
Thèse univ, Pharma-Limoges 1997, n°310.
- 57) NICOLAS F, MOREL P, REVILLARD JP, THIVOLET J.
Immunointervention dans le psoriasis. Conséquences
pathogéniques.
Annales de Dermatologie et Vénérologie. 1993 ; 120 : 266-
267.
- 58) NICOLAS JF, THIVOLET J.
Psoriasis : de la clinique à la thérapeutique.
Montrouge : Ed John Libbey Eurotext, 1997.
- 59) Note de pharmacovigilance : les inhibiteurs de l'enzyme de
conversion et le psoriasis.
Annales de Dermatologie et Vénérologie. 1994 ; 121 : 125.

- 60) ORTONNE-JP, DUBERTRET L , CHRISTOPHERS E, et al.
L'alefacept : un nouveau traitement biologique du psoriasis chronique en plaque.
Annales de Dermatologie et Vénérologie. 2001 ; C67 : 3S48.
- 61) PARTOVIAN C.
Thérapie génique angiogénique.
Médecine Thérapeutique. Mars 1999 ; 5 : 211-217.
- 62) PFISTER P, MARQUART C, LIPSKER D, GROSSHANS E.
La photothérapie associée aux bains salés.
Annales de Dermatologie et Vénérologie. 1996 ; 123 : 414-416.
- 63) Première localisation chez l'homme d'un gène de prédisposition aux papillomavirus : un lien avec le psoriasis ?
Communiqué de presse du 1^{er} mars 1999.
www.pasteur.fr. Janvier 2001
- 64) Rapamicynes, nouveaux immunosuppresseurs : des mécanismes d'action aux applications cliniques.
Médecine Thérapeutique. Février 2001 ;7 : 7.
- 65) RAYNAUD F, GERBAUD P, TOURNIER S, EVAIN-BRION D.
Signaux de transduction dans les cellules dermo-épidermiques : application au psoriasis.
Annales de Dermatologie et Vénérologie. 1993 ; 120 : 256-264.
- 66) REVUZ J.
Psoriasis : vers de nouvelles options thérapeutiques.
Le quotidien du médecin. 20 septembre 2002 ; n°7181.
www.quotimed.com.
- 67) ROQUIER-CHARLES D.
Le psoriasis : dossier.
Actualités pharmaceutiques. Octobre 1998 ; n°368 : 31-40.
- 68) SANDOZ laboratoire
Sandimmun®.
Documents internes.
- 69) SCHMUTZ JL, JEANMOUGIN M, MARTIN S, AMBLARD P, THOMAS P.
Puvathérapie systémique dans le psoriasis vulgaire.
Annales de Dermatologie et Vénérologie. 2000 ; 127 : 753-759.

- 70) Thérapeutiques ciblées sur le réseau des cytokines.
Médecine Thérapeutique. Février 1999 ; 5 : 109-13.
- 71) TIMONEN P, FRIEND D.
Cyclosporin.
British Journal of Dermatology. 1990 ; 122 : 33-40.
- 72) TITON JC.
Traitement du psoriasis par photothérapie naturelle : une alternative de choix.
Le Quotidien du Médecin. 23 Mars 2000.
www.quotimed.com.
- 73) TM A.
L'efficacité de la photothérapie UVB localisée.
Le Quotidien du Médecin. 25 septembre 2002.
www.quotimed.com.
- 74) Un cas de psoriasis pustuleux plantaire déclenché par la terbinafine.
Annales de Dermatologie et Vénérologie. 2000 ; 127 : 279-281.
- 75) VAN JOOST T, BOS J.
Etude en double-aveugle, avec placebo.
2 centre, 20 patients, 12 semaines de traitement, 5mg/kg/jour.
Documents SANDOZ.
- 76) WALLACH D.
La naissance du psoriasis.
Conférence prononcée le 3 décembre 1997 aux journées dermatologiques de Paris.
www.chez.com/sfhd/ecrits/psoriasis.htm.
- 77) www.APLCP.org. 2002.
APLCP : présentation, objectifs, moyens d'action, comité scientifique et présidents régionaux.
Le psoriasis : qu'est ce que c'est ? faut-il traiter ?
Les nouveautés.
- 78) www.Avène-Les-Bains.
Guide des cures thermales en 2002.
- 79) www.Caducee.net.
Le psoriasis : traitements. 2002.

- 80) www.ceries.fr. 2002.
Evaluation de la qualité de vie des patients atteints de psoriasis.
Des traitements plus efficaces et plus pratiques du psoriasis à l'horizon.
Les rétinoïdes et le VEGF : des chercheurs dévoilent les mystères d'un traitement efficace dans plusieurs affections cutanées.
Nouvelles avancées dans le psoriasis.
- 81) www.mahuzier.com. 2000.
le traitement du psoriasis par la balnéopuvathérapie.
- 82) www.medisite.fr. 2002.
La ciclosporine sera dans les officines.
- 83) www.Monpso.net. 2002.
Panorama des traitements.
Les voies actuelles de recherche.
Les différentes causes.
Les conseils.
- 84) www.john-libbey-eurotext.fr. 2002.
Thérapeutiques ciblées sur le réseau des cytokines.
EMILE D, GALANAUD P.
Médecine Thérapeutique. Février 1999 ; 5 ; 109-113.
Cyclosporin in psoriasis : continuous monotherapy versus intermittent long-term therapy.
OZAWA A, OHKIDO M, SUGAI J.
European Journal of Dermatology. 1999 ; 9 : 218-223.
- 85) ZELLER-SIGALA J.
L'infliximab dans le psoriasis.
Médecine Thérapeutique. 2001 ; 7 : 10-15.
- 86) ZGHAL M, ZGHAL A, MOKTAR I, FAZAA B, KAMOUN MR.
Résultats de 3 ans d'utilisation d'une courte photothérapie au cours du psoriasis.
Annales de Dermatologie et Vénérologie. 2001 ; C57 : 3S70.

PHOTOGRAPHIES

- 87) DUBERTRET L.
Thérapeutique dermatologique.
Le psoriasis : p.501-511.
Paris : Ed Médecine-Sciences Flammarion, 1991.
- 88) FRY L.
An atlas of psoriasis. The encyclopedia of visual medicine
series.
London : Ed the Parthenon publishing group, 1992.
- 89) TOURAINE R, REVUZ J.
Abrégé. Dermatologie clinique et vénérologie.
Paris : Ed Masson, 4^{ème} édition, 1997.

ANNEXE

Système d'évaluation PASI : index de l'étendue et de la sévérité du psoriasis.

Score	0	1	2	3	4	5	6
Érythème Infiltration Desquamation	aucun	léger	modéré	sévère	très sévère	-	-
% de la surface	0	< 10	10 < 30	30 < 50	50 < 70	70 < 90	90-100
Tête (H) score				Tronc (T) score			
Érythème				Érythème			
Infiltration				Infiltration			
Desquamation				Desquamation			
Total				Total			
× Surface				× Surface			
=				=			
× 0,1 =				× 0,3 =			
Membres inférieurs (MI) score				Membres supérieurs (MS) score			
Érythème				Érythème			
Infiltration				Infiltration			
Desquamation				Desquamation			
Total				Total			
× Surface				× Surface			
=				=			
× 0,2 =				× 0,4 =			
PASI = (H) <input type="text"/> <input type="text"/> + (T) <input type="text"/> <input type="text"/> + (MS) <input type="text"/> <input type="text"/> + (MI) <input type="text"/> <input type="text"/> = <input type="text"/> <input type="text"/>							

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	4
PLAN.....	6
INTRODUCTION.....	9
PARTIE I : GENERALITES.....	12
I. Définition.....	13
A. Clinique	13
B. Histologie	13
C. Biologie	14
D. Au total.....	15
II. Historique.....	15
III. Etiologie.....	23
A. Epidémiologie.....	24
B. Psoriasis : maladie génétique ?.....	24
C. Facteurs environnementaux	25
1. Agents infectieux.....	26
2. Médicaments.....	27
3. Condition de vie.....	30
PARTIE II : CLINIQUE	32
Les différentes formes cliniques.....	32
A. La forme typique : le psoriasis vulgaire	32
B. Le psoriasis selon la localisation.....	37
1. Le psoriasis palmoplantaire	37
2. Le psoriasis unguéal.....	39
3. Le psoriasis du cuir chevelu et du visage	42
4. Le psoriasis des muqueuses	44
5. Le psoriasis des plis	44
C. Le psoriasis de l'enfant	45
D. Les psoriasis graves	46
1. Le rhumatisme psoriasique	46
2. Le psoriasis pustuleux généralisé.....	48
3. Le psoriasis érythromdermique.....	49
E. Atteintes viscérales	50
PARTIE III : PHYSIOPATHOLOGIE.....	52
I. Structure de la peau	54
A. L'épiderme	55
1. La couche basale.....	56
2. La couche de Malpighi.....	57
3. La couche granuleuse.....	57
B. Le derme.....	58
C. L'hypoderme	59
D. Les organes annexes	59
1. L'appareil pilo-sébacé.....	59
2. Les glandes sudoripares	59
II. Histopathologie	61

III. Génétique	65
IV. Anomalies biochimiques	69
V. Immunologie	72
PARTIE IV : THERAPEUTIQUE	78
I. Traitements	79
A. Stratégie thérapeutique.....	79
B. Traitements locaux.....	83
1. Les dermocorticoïdes	85
2. Les kératolytiques	91
3. Les réducteurs.....	92
a. Le goudron de houille.....	92
b. L'huile de cade.....	93
c. Le dithranol	93
4. Les rétinoïdes locaux	94
5. Les dérivés de la vitamine D	97
a. Le calcipotriol	97
b. Le tacalcitol.....	100
C. Traitements systémiques	102
1. Le méthotrexate	102
2. Les rétinoïdes systémiques.....	106
3. La ciclosporine	110
a. Données pharmacologiques et pharmacocinétiques ..	111
b. Indications.....	112
c. Mécanisme d'action	112
d. Recommandations pour son utilisation	114
e. Efficacité dans le traitement du psoriasis	119
D. Les photothérapies	120
1. La photothérapie proprement dite	121
2. La PUVAthérapie	122
E. La climatothérapie ou l'héliothérapie et les cures thermales .	124
F. Les traitements combinés.....	127
G. Les nouvelles thérapeutiques	130
1. Les anticorps antiTNF.....	130
2. Les protéines de fusion	131
3. Les anticorps antiCD11 α	132
II. Aspect psychologique de la maladie.....	132
A. Le retentissement sur la vie des patients psoriasiques	132
B. L'association pour la lutte contre le psoriasis.....	137
CONCLUSION.....	142
BIBLIOGRAPHIE	144
ANNEXE.....	154

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai 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 couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

836 BON A IMPRIMER N°

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

BOUILLOT (Stéphanie).— Le psoriasis : guide pratique. —156 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm. (Thèse : Pharm. ; Limoges ; 2002).

RESUME :

Le psoriasis est une dermatose chronique fréquente : elle peut atteindre jusqu'à 5 % de la population. Bien que bénigne, elle peut être invalidante par le caractère inesthétique des lésions apparentes, rouges et inflammatoires, tant dans la vie quotidienne que dans la vie professionnelle.

La physiopathologie est encore mal connue, mais il semblerait que ce soit une maladie auto-immune survenant sur un terrain génétique particulier. Les lésions n'apparaîtront que si une réaction immunitaire médiée par des lymphocytes T est capable de se développer au niveau cutané.

Une batterie thérapeutique importante est mise à la disposition du patient, ce qui dénote un réel effort de recherche mais aussi le reflet direct de la limite de l'efficacité et de la tolérance de ces thérapeutiques. Les traitements locaux peuvent se montrer efficaces mais sont contraignants : un problème d'observance apparaît rapidement. Les traitements généraux sont réservés aux formes sévères, qui représentent 10 % des cas, mais leurs effets secondaires importants limitent leurs prescriptions. Les photothérapies sont largement utilisées, mais les lésions réapparaissent lors de leur arrêt.

Les travaux de recherche en cours permettront de connaître la totalité de la physiopathologie de cette dermatose et de mieux comprendre le rôle des facteurs génétiques et immunologiques en jeu, et ainsi d'ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques.

MOTS CLES :

- Formes cliniques.
 - Lymphocytes T.
 - Psoriasis.
 - Stratégie thérapeutique.
-

JURY :

Président : Monsieur le Professeur BUXERAUD.
Directeur de thèse : Madame COOK-MOREAU.
Juges : Monsieur le Professeur BEDANE.
Monsieur LASFARGEAS.
