

COMMENT JE TRAITE ...

un psoriasis par paliers progressifs

C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (1, 2), G.E. PIÉRARD (3, 4)

RÉSUMÉ : Le psoriasis est une maladie multifactorielle qui se caractérise par une atteinte cutanée accompagnée ou non de diverses comorbidités. La maladie associe une prolifération épidermique qualitativement anormale, et des troubles d'ordre immunitaire marqués par un infiltrat inflammatoire dermique avec exocytose de neutrophiles. Le caractère héréditaire du psoriasis est bien établi et de nombreux locus de prédisposition ont été décrits sur divers chromosomes. Le traitement dépend d'une éventuelle cause identifiée, et de la sévérité de l'atteinte cutanée par le psoriasis, ainsi que de la présence de diverses comorbidités. Depuis quelques décennies, le psoriasis bénéficie de traitements par paliers progressifs. Des mesures liminaires s'appuient sur l'usage d'émollients. Des traitements topiques prouvent leur efficacité. Ils sont à base de dermocorticoïdes, de dérivés de la vitamine D, d'inhibiteurs de la calcineurine, ainsi que de goudrons. La phase suivante recourt à la photo(chimio)thérapie par PUVA ou UVB. Dans une phase suivante, des traitements systémiques par voie orale sont envisagés, incluant le méthotrexate et la ciclosporine. Dans les cas sévères ayant résisté à ces traitements, les biothérapies représentent l'espoir d'une amélioration ou d'un blanchiment des lésions. La cascade de tous ces traitements actuels a renouvelé entièrement les traitements d'antan du psoriasis.

MOTS-CLÉS : *Psoriasis - TNF - Dermocorticoïde - Calcipotriol - Calcineurine - PUVA - Méthotrexate - Ciclosporine - Biothérapie*

Le psoriasis est une dermatose multigénique complexe, chronique et fréquente, connue de longue date (Figure 1). Les lésions affectent environ 1 à 3 % des individus des deux sexes dans la population. Le diagnostic des variantes cliniques est généralement aisé, reposant sur la présentation clinique des lésions cutanées (Tableau I). Les formes cliniques sont très variables. La connaissance de la pathogénie du psoriasis a considérablement progressé ces dernières années (1, 2), et l'arsenal thérapeutique s'est développé en parallèle. La problématique majeure est liée à la fréquence des récurrences, à la chronicité des lésions et à leur impact sur la qualité de vie. Le psoriasis est une maladie multifactorielle à composantes dysimmunitaire et tissulaire hyperplasique. Le stress et les trau-

HOW I TREAT... PSORIASIS USING STEP PROCEDURES

SUMMARY : Psoriasis is a multifactorial disease characterized by a cutaneous involvement possibly associated with various comorbidities. The disease associates some qualitative abnormal epidermal proliferation and immune alterations expressed by the presence of a dermal inflammatory infiltrate with neutrophil exocytosis. The hereditary aspect is well-documented and various susceptibility loci have been described on several chromosomes. The treatment relies on an eventual identifiable cause, and on the severity of the cutaneous involvement, as well as the presence of various comorbidities. The disease associates some qualitative abnormal epidermal proliferation, and an inflammatory cell infiltrate with neutrophil exocytosis. The treatment relies on a possible identifiable cause, and on the severity of the cutaneous involvement, as well as on a set of various comorbidities. Since some decades, psoriasis treatment follows a progressive step procedure. Liminal procedures rely on emollient applications. The next topical treatments concern dermocorticoids, vitamin D derivatives, calcineurin inhibitors and tars. The next step turns to photo(chemo)therapy using PUVA or UVB. In a further step, systemic treatments following oral intake include methotrexate and ciclosporin. In severe cases resistant to treatments, biotherapies represent a hope for improving or even clearing the lesions. The stream of the current treatments has considerably reformed the psoriatic management over the long age.

KEYWORDS : *Psoriasis - TNF - Dermocorticoid - Calcipotriol - Calcineurin - PUVA - Methotrexate - Ciclosporin - Biotherapy*

matismes cutanés (phénomène de Koebner) sont des facteurs déclencheurs qui devraient être réduits au maximum chez ces individus. Les agents interférant avec l'un de ces facteurs peuvent éventuellement constituer un traitement efficace, sans toutefois s'avérer radical. Ils exposent aux récurrences à l'arrêt du traitement. Or, la cause initiale du psoriasis n'est pas encore précisée avec certitude. Dans la gamme des traitements, il convient de distinguer l'efficacité théorique (efficacy), l'efficacité réelle (effectiveness) et l'efficience (efficiency).

Les aspects cliniques majeurs du psoriasis commun sont les suivants :

- La lésion élémentaire est érythémato-papulo-squameuse. L'érythème, volontiers sombre, est en grande partie recouvert de squames blanc nacré, sèches, assez épaisses (Figure 2).
- La nette délimitation des plaques est très évocatrice, distinguant le psoriasis et l'eczéma érythémato-squameux mal limité, et émettent.
- Habituellement, les placards de psoriasis ne sont pas prurigineux.

(1) Professeur adjoint, (3) Professeur invité, Laboratoire de Bioingénierie et d'Imagerie cutanée, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège et Université de Liège.

(2) Chef de Service, Service de Dermatologie, CHR hutois, Huy.

(4) Professeur honoraire, Université de Franche-Comté, Besançon, France.



Figure 1. Représentation ancienne du psoriasis.



Figure 2. Placard typique de psoriasis sur la face externe d'un avant-bras.

TABLEAU I. VARIANTES DU PSORIASIS

Types cutanés
• Vulgaire • Inversé • Palmo-plantaire hyperkératosique • Unguéal • En gouttes • Du cuir chevelu • Pustuleux palmo-plantaire • Pustuleux généralisé • Erythrodermique

• Chez le sujet jeune, le psoriasis en gouttes est prépondérant (Figure 3).

• La topographie électorale est évocatrice du diagnostic, avec des plaques bien circonscrites (Figure 4) sur les faces d'extension des coudes et genoux, la région lombo-sacrée et le cuir chevelu.

• D'autres localisations sont fréquentes, telles que les régions palmo-plantaires (Figure 5 a, b)



Figure 3. Psoriasis en gouttes sur un abdomen d'un sujet jeune.

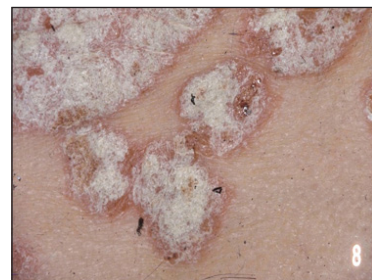


Figure 4. Placards bien circonscrits de psoriasis.



Figure 5. Atteinte palmaire de psoriasis :

a- phase érythémateuse

b- phase hyperkératosique

et génitale (Figure 6) où le psoriasis perd son caractère squameux pour se présenter comme des macules érythémateuses bien limitées et chroniques, évoquant parfois une mycose.

• L'atteinte unguéale n'est pas rare. Son diagnostic s'avère parfois difficile quand la lésion est isolée. Une fine ponctuation de la tablette est très évocatrice (Figure 7).



Figure 6. Psoriasis inguinal ressemblant à une dermatomycose.



Figure 7. Psoriasis unguéal avec ponctuations multiples.

Le rôle de *Streptococcus pyogenes* est fréquemment évoqué dans l'initiation du psoriasis, en particulier dans sa forme en gouttes chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes. Le psoriasis cutané apparaît 2 à 3 semaines après l'infection. Il est rare de trouver ces manifestations avant l'âge de 5 ans. Certaines protéines streptococciques (protéine M et autres) ont des similitudes antigéniques avec les peptides de la kératine, en particulier avec des kératines de profération K16 et K17 surexprimées dans le psoriasis. Une réaction immunitaire dirigée contre ces protéines streptococciques pourrait donc altérer les kératinocytes du fait de la similitude antigénique. Chez les patients psoriasiques, il est donc recommandé d'opposer, à toute infection rhinopharyngée, une antibiothérapie orale efficace (pénicilline, céphalosporine ou macrolides). Dans certains cas, l'amygdalectomie permet parfois d'améliorer la dermatose. Dans un contexte similaire, un érysipèle récidivant ou une streptococcie superficielle devraient également être traités énergiquement (3).

L'évolution du psoriasis reste énigmatique et communément incurable. Son devenir naturel reste imprévisible, et les traitements disponibles le répriment au mieux, ou le gardent sous contrôle sans espoir de guérison définitive. La prise en charge du psoriasis reste individuelle chez chaque patient, et le but à long terme vise un équilibre optimal entre efficacité, sécurité et

tolérance thérapeutique dans la durée. Depuis une cinquantaine d'années, cette approche est la base du traitement par paliers progressifs du psoriasis. Certes, la pharmacothérapie s'est considérablement étoffée au cours du temps, mais le principe d'une gradation des traitements reste d'actualité.

La sévérité du psoriasis est communément déterminée par le score clinique PASI (4, 5). Dans les objectifs d'efficacité du traitement du psoriasis, une amélioration d'au moins 75 % du score PASI (PASI 75) est habituellement considérée comme une réponse suffisante. En revanche, une réponse PASI 50 apparaît insuffisante. L'efficacité doit toutefois être évaluée sur le plan clinique au terme d'un délai réaliste prenant en compte la rapidité d'action du traitement. Un délai de 12 semaines est fréquemment utilisé dans les études cliniques. Cette période semble cependant trop concise pour certains médicaments tels que le méthotrexate et l'etanercept. En revanche, la méthode d'imagerie par capacitance permettrait de détecter certains effets thérapeutiques dans un intervalle beaucoup plus court (6).

DIAGNOSTIC DU PSORIASIS CUTANÉ

Le diagnostic du psoriasis en plaques est avant tout clinique. Les antécédents familiaux éventuels, la chronicité des lésions, la nette délimitation des lésions, ainsi que la topographie et l'absence de prurit facilitent l'établissement du diagnostic. Dans les cas difficiles, le seul examen utile est le prélèvement cutané à des fins histopathologiques et histomycologiques. Les éléments caractéristiques associent :

- une hyperkératose, avec parakératose (persistance des noyaux dans les cellules de la couche cornée, disparition de la couche granuleuse);
- un infiltrat de siège épidermique à polynucléaires neutrophiles (micro-abcès);
- un épaissement et un allongement des bourgeons épidermiques s'enfonçant entre les papilles dermiques;
- un infiltrat polymorphe du derme avec hyperplasie et dilatation des anses capillaires dermiques.

Un des moyens non invasifs de diagnostic repose sur l'examen de la couche cornée détachée par le cyanoacrylate (biopsie de surface). C'est la présence de petites collections de cellules parakératosiques associées à des polynucléaires neutrophiles qui s'avère caractéristique (7-10).

La méthode de cartographie de la capacitance cutanée permet, par la détermination des propriétés électriques de la couche cornée, d'apprécier l'état évolutif des réactions inflammatoires au niveau des lésions de psoriasis (6, 11-13).

MÉCANISMES DÉCLENCHEURS DE COMORBIDITÉS DU PSORIASIS

Le psoriasis n'est pas uniquement une dermatose. Une série de comorbidités lui sont associées (Tableau II).

Le caractère héréditaire du psoriasis est connu de longue date puisque 20 à 30 % des cas sont familiaux, que la prévalence de la maladie est trois fois plus importante chez les parents du 1^{er} degré et que les études de jumeaux monozygotes révèlent une concordance de la maladie dans 60 à 70 % des cas, alors qu'elle n'est que de 15 % pour les jumeaux dizygotes. Les bases génétiques du psoriasis sont particulièrement complexes. La difficulté à les identifier est liée non seulement à une hétérogénéité génétique (différences ethniques), mais aussi aux multiples formes cliniques de la maladie, ainsi qu'à l'interprétation parfois controversée des études génétiques.

L'ensemble du génome (genome wide scans) pour le psoriasis a identifié une variété de gènes candidats, codant pour des protéines impliquées dans diverses fonctions incluant la cornification des kératinocytes, la fonction barrière cutanée, et l'angiogenèse (14), en considérant en partie les immunités innées et spécifiques. La grande diversité de ces gènes n'a cependant pas abouti à ce jour à des développements thérapeutiques novateurs. Il reste à assembler les composants de ce puzzle qui reste encore incomplet.

La conception de la pathogénie du psoriasis a progressé au cours des dernières décennies. Cette affection était antérieurement considérée comme une maladie de l'épiderme consécutive à des anomalies intrinsèques des kératinocytes conduisant à leur hyperprolifération et à leur maturation perturbée, associées à une réaction inflammation secondaire. Depuis près d'une vingtaine d'années, le psoriasis est perçu comme une maladie auto-immune, gouvernée par cellules T-helper (Th) autoréactives. A l'heure actuelle, ce sont les lymphocytes mémoire Th 1 et Th 17 qui sont perçus comme les pivots de l'inflammation dans le psoriasis, tandis qu'une autre facette importante est également attribuée à l'immunité innée, aux cellules

TABLEAU II. COMORBIDITÉS DU PSORIASIS

- Alopécie
- Arthropathies
- Maladie de Crohn
- Syndrome métabolique
- Atteinte cardio-vasculaire
- Dépression

dendritiques plasmocytoïdes, aux dendrocytes Facteur XIIIa-positifs, ainsi qu'aux kératinocytes et aux polynucléaires neutrophiles. De nombreuses cytokines sont produites en excès dans la lésion psoriasique et des anomalies des sous-populations lymphocytaires sont présentes dans les lésions. En particulier, des lymphocytes T-NK reconnaissent la molécule CD1d fortement exprimée sur les kératinocytes psoriasiques qui portent, en outre, à leur surface des molécules permettant leur reconnaissance par les lymphocytes T activés, en particulier les antigènes membranaires HLA DR et ICAM 1.

Certains médicaments sont susceptibles de déclencher ou d'aggraver le psoriasis (15). Le phénomène est manifeste pour l'interféron, le lithium, la chloroquine, ainsi que l'imiquimod. L'effet inducteur des antimalariques et des bêtabloquants à l'égard du psoriasis est moins fréquent. La substitution de ces agents par des médicaments d'une autre classe reste mal établie dans la prise en charge du patient psoriasique.

La diversité de comorbidités systémiques au psoriasis cutané a été montrée, soulignant, en particulier, la fréquence accrue du syndrome métabolique, de l'obésité, du diabète de type II, du cancer et de troubles cardio-vasculaires incluant l'infarctus du myocarde (16). Une approche thérapeutique globale de certaines manifestations du syndrome psoriasique a été explorée en partie (17). Certains antagonistes du TNF pourraient y représenter une voie thérapeutique stimulante.

Si la relation entre ces affections et les formes cutanées sévères de psoriasis apparaît sans conteste, il n'a toutefois jamais été démontré qu'elle correspondait à un lien de causalité direct de nature génétique. Certains auteurs restent convaincus que ces comorbidités sont consécutives à des modifications du mode de vie des patients atteints d'un psoriasis sévère. En l'occurrence, le caractère stigmatisant de la maladie isole socialement ces patients, les poussant vers un mode de vie inadéquat (tabac, alcool, manque d'exercice physique, alimen-

tation déséquilibrée et trop calorique), ce qui favorise l'obésité et un syndrome métabolique. Les adipokines issues des adipocytes, surtout abdominaux, peuvent, par la suite, stimuler davantage l'inflammation. Pour briser cette spirale, une prise en charge adéquate du syndrome métabolique est indispensable (17). Par ailleurs, l'obésité, le tabagisme et l'alcoolisme peuvent également être des facteurs déclenchants du psoriasis.

L'arthrite est la comorbidité la plus commune des formes sévères du psoriasis. Elle atteint de 5 à 15 % de ces patients. La présence d'arthropathies influence le traitement choisi pour soigner le psoriasis cutané. Le méthotrexate et les biothérapies anti-TNF exercent une efficacité notoire sur les lésions cutanées et articulaires. Enfin, la fréquence de la dépression est accrue parmi les patients psoriasiques. Sa prise en charge holistique et empathique revêt une grande importance pour la psychothérapie et/ou le traitement par antidépresseurs.

TRAITEMENT PAR PALIERS PROGRESSIFS DU PSORIASIS

Le traitement du psoriasis se contrôle en plusieurs étapes dans une perspective à long terme. Une diversité de moyens thérapeutiques est proposée. Devant la chronicité des lésions, la recherche de la thérapeutique présentant le meilleur rapport entre efficacité et tolérance est primordiale, sans engagement du pronostic vital. De même, il convient de prendre en compte le confort de traitement (facilité d'application des topiques, rythme d'application, simplicité de la surveillance, effets indésirables, interférences gênantes avec les activités quotidiennes...). Un confort médiocre de traitement risque de provoquer rapidement une observance déficiente, source d'échec thérapeutique.

Il existe une hiérarchie des traitements ciblant le psoriasis (Tableau III). Le premier échelon se compose des mesures liminaires de soutien et un traitement topique. Le deuxième palier est celui de la photo(chimio)thérapie, et le troisième celui des traitements systémiques par voie orale de type méthotrexate et ciclosporine. Enfin, le dernier échelon regroupe les biothérapies. Au sein de cette dernière catégorie, on retrouve l'étanercept, un récepteur soluble du TNF, ainsi que les anticorps anti-TNF (infliximab et adalimumab), et l'ustékinumab, un anticorps anti-p40 (IL-12 / IL-23).

TABLEAU III. STRATIFICATION DES THÉRAPIES DU PSORIASIS

Biothérapies	Etanercept (Enbrel®) Adalimumab (Humira®) Infliximab (Remicade®) Ustékinumab (Stelara®)
Traitement systémique	Ciclosporine Méthotrexate
Traitements topiques	Corticostéroïdes Stéroïde / calcipotriol Goudrons Cignoline

MESURES LIMINAIRES

Le recours aux émollients vise à assouplir les plaques psoriasiques. Il peut être combiné au contrôle de certains facteurs déclenchants et de certaines comorbidités. La lutte contre l'excès pondéral s'appuie sur des mesures diététiques et une incitation à davantage d'activités physiques. La perte de poids a, non seulement, un impact positif direct sur le psoriasis, mais elle accroît également l'efficacité de la plupart des traitements systémiques. La cessation tabagique et la limitation de la consommation d'alcool sont conseillées.

Le diabète, l'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie doivent être pris en charge. Le traitement de l'hypercholestérolémie par des statines (inhibiteurs de la HMG-CoA-réductase) apporte un effet anti-psoriasique supplémentaire, et est donc particulièrement recommandé. Des suppléments en acide folique pourraient être efficaces contre le psoriasis, en particulier en présence de taux réduits d'acide folique. Les patients atteints d'arthrite ou de dépression devraient être référés aux spécialistes concernés.

TRAITEMENT TOPIQUE

La première étape du traitement cutané consiste en l'application d'un médicament topique. Elle apporte un résultat positif chez près de 80 à 90 % des patients. Ces produits topiques permettent de traiter les placards de psoriasis sans aucunement affecter l'ensemble de l'organisme, ce qui en limite les risques.

Les dermocorticoïdes sont surtout utilisés pour leurs effets vasoconstricteurs et anti-inflammatoires. Leur activité est directement proportionnelle à leurs effets potentiels indésirables.

Quatre niveaux d'activité sont habituellement distingués :

- La classe I est la plus puissante. Elle est réservée, chez l'adulte, à des lésions très infiltrées, résistantes, sur de petites superficies. Une limitation de la durée maximale d'applications à deux semaines de traitement est souhaitable.
- La classe II est la plus fréquemment utilisée chez l'adulte. Elle comporte de nombreux dérivés fluorés, alors que d'autres sont non fluorés. La présentation en crème ou onguent est indiquée sur les plaques cutanées, tandis que la lotion est réservée au cuir chevelu.
- La classe III peut être utilisée en relais, ou d'emblée chez l'enfant.
- La classe IV, la plus faible, est éventuellement indiquée sur le visage ou chez le nourrisson.

Il est possible d'y associer l'acide salicylique qui aide à dissocier les squames (18), favorise la pénétration du stéroïde et lutte plus activement contre l'inflammation. Par ailleurs, quelques dermocorticoïdes ont été développés sous diverses formes innovantes (19, 20), notamment des mousses ou des shampooings contre le psoriasis du cuir chevelu (21).

L'utilisation de dérivés de la vitamine D (calcipotriol, calcitriol, ...) a été proposée pour traiter le psoriasis. Ils se révèlent plus actifs que la vitamine D, sans influencer la calcémie en usage courant. Compte tenu d'une tolérance altérée par des réactions d'irritation, ces analogues de la vitamine D ne sont plus que rarement utilisés en monothérapie. En revanche, des préparations combinées de dipropionate de bétaméthasone (un corticostéroïde de classe I) et de calcipotriol sont disponibles (22, 23) sous forme d'onguent (Dovobet®), pour les lésions situées sur les zones glabres, ou d'un lipogel (Xamiol®), pour le cuir chevelu. L'application quotidienne permet une bonne compliance thérapeutique. Ces deux agents pourraient neutraliser leurs effets indésirables respectifs : les stéroïdes freinent l'irritation, et la vitamine D contrecarre l'éventuel rebond et l'amincissement cutané. Un tel traitement administré pendant une durée prolongée d'environ 52 semaines semble approprié.

Les inhibiteurs de la calcineurine comme le tacrolimus ou le pimécrolimus sont utilisés au niveau du visage et des grands plis sans risque d'atrophie cutanée. L'irritation locale est fréquente au cours de ces traitements qui restent sans AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour le psoriasis. Ces médications onéreuses ne sont pas remboursées par la sécurité

sociale. Les rétinoïdes locaux ne sont plus disponibles en Belgique.

Malgré leur odeur et leur couleur particulièrement déplaisantes, l'utilisation de goudrons reste parfois indiquée. Le goudron de houille (coaltar) a été employé comme réducteur et kératolytique. Proche des goudrons, le dithranol peut être utilisé en cure minute. Les schémas thérapeutiques consistent en une application brève, mais de plus en plus active, pendant une période d'un mois. La durée d'application de la préparation à base de dithranol à une concentration constante de 2 % ou 3 %, peut débuter par 4 minutes, et augmente de 2 minutes chaque jour jusqu'à un maximum de 20 minutes. La cignoline n'est plus guère utilisée.

Les traitements topiques peuvent être combinés avec les thérapies systémiques. Cette procédure est surtout conseillée pour les placards de psoriasis situés sur des zones visibles ou résistantes au traitement.

PHOTO(CHIMIO)THÉRAPIE

Lorsque l'efficacité des médicaments topiques s'avère inadéquate ou que les lésions sont particulièrement étendues, le deuxième échelon de la stratégie thérapeutique fait appel à la photo(chimio)thérapie, soit par ultraviolets UVB, soit par psoralènes et UVA (PUVA-thérapie). Ces traitements aboutissent à un blanchiment des lésions chez la majorité des patients.

La PUVA-thérapie repose sur l'association d'une exposition aux UVA et prise préalable, deux heures à deux heures trente avant l'exposition, d'un mopsoralène (MOP), soit le 8 MOP ou le 5 MOP. La PUVA pénètre dans l'épiderme et le derme superficiel (24). Son action est plus rapide et plus puissante que les UVB. En revanche, contrairement aux UVB, elle ne peut pas être utilisée au cours de la grossesse. Les effets indésirables de ces photothérapies sont leur risque carcinogène et le vieillissement cutané prononcé qui résulte de leur caractère chronophage (habituellement trois fois par semaine pendant 6 à 12 semaines). Le nombre de séances de photothérapie est donc limité, et la poursuite en traitement d'entretien est déconseillée.

Le risque majeur de la photothérapie est la photocarcinogénèse et doit imposer une sélection prudente des patients, le respect des doses maximales et une éducation et une surveillance des patients à vie. Les effets à long terme de la PUVAthérapie sont difficiles à appréhender. Ce

risque semble très élevé au niveau des organes génitaux externes qui doivent ainsi être protégés pendant les séances.

Les UVB sont employés de longue date et associés aux dérivés de goudron (technique de Goekermann), en alternative à la PUVAthérapie grâce à une lampe émettant des ultraviolets sur un pic étroit. Ces lampes TL01 émettent des UVB sur un pic étroit centré autour de 311 nanomètres. En bref, la photothérapie reste un traitement essentiel pour la prise en charge des patients atteints de psoriasis. L'utilisation de la photothérapie TL01 a une efficacité qui semble comparable à celle de la PUVAthérapie.

TRAITEMENT SYSTÉMIQUE PAR VOIE ORALE

Au-delà de la photo(chimio)thérapie, le palier suivant du traitement du psoriasis fait appel à des médicaments de type méthotrexate ou ciclosporine. Ces deux molécules ont pour indication les psoriasis modérés à sévères. Pour les deux médicaments, la réponse thérapeutique est variable selon les individus, allant d'une efficacité remarquable à une résistance notoire.

Le méthotrexate (Ledertrexate®), est un antagoniste de l'acide folique qui exerce, à faibles doses, des effets anti-inflammatoires et discrètement anti-prolifératifs. En dépit de sa relative lenteur d'action, il est très efficace (25-27) sur les formes sévères du psoriasis ainsi que sur l'arthrite. Il est souvent utilisé en administration orale à une dose de 15 mg/semaine, en alternance possible avec une supplémentation en acide folique les autres jours. Son administration intramusculaire ou sous-cutanée est plus fréquente qu'autrefois. Ses indications sont limitées par ses effets indésirables : hépatotoxicité, asthénie, intolérance digestive, risque de fibrose hépatique irréversible, effets myélotoxiques et tératogénicité possible. Certains de ces effets sont renforcés par le diabète, l'obésité et l'alcoolisme. Les interactions médicamenteuses (p.ex. avec les sulfamidés) devront être envisagées. Le risque de dommages hépatiques augmente nettement à partir d'une dose cumulative de 3,5 à 4 g. La prise de méthotrexate est donc généralement interrompue au profit d'un autre médicament une fois cette dose atteinte. Le méthotrexate s'avère tératogène, chez les patients des deux sexes. Il est quelquefois combiné avec les biothérapies anti-TNF, ce qui permet d'améliorer leur efficacité, mais au prix d'un risque plus important d'infections graves. Le méthotrexate n'est pas combiné avec la photothérapie.

La ciclosporine (Neoral®), est un inhibiteur de la calcineurine et un agent anti-lymphocytaire T. Elle se caractérise par une activité majeure sur le psoriasis, généralement à la dose de 2,5 mg/kg/j. A l'heure actuelle, elle n'est plus utilisée dans le psoriasis que comme traitement de secours pour des cures brèves. Ses effets indésirables sont dose-dépendants. Les plus fréquents posent peu de problèmes cliniques : hypertrichose modérée, paresthésies, hypertrophie gingivale et céphalées. Cependant, sa néphrotoxicité et une altération des lignées lymphoïdes, ainsi qu'un risque d'hypertension sont possibles. En outre, elle favorise l'apparition de cancers par le biais d'effets immunosuppresseurs, ainsi que par la synthèse du facteur de croissance (transforming growth factor beta) (28), également responsable d'une hyperplasie gingivale, d'une hypertrichose et d'une hyperplasie des glandes sébacées. La ciclosporine n'a qu'une efficacité modérée sur l'arthrite. Elle ne se combine ni avec la photothérapie ni avec aucun autre traitement systémique. En cas de flambée importante du psoriasis lors de la réduction des doses de ciclosporine, un chevauchement est possible avec l'administration d'une biothérapie compatible durant quelques semaines. Si la ciclosporine n'est ni mutagène ni tératogène, elle pose le problème des proliférations lymphocytaires pouvant survenir à moyen terme.

BIOTHÉRAPIES

Les patients atteints d'un psoriasis sévère en plaques, chez qui tous les autres traitements ont échoué, représentent moins de 1 % de tous les patients psoriasiques. Un dernier espoir est représenté par les biothérapies (29-35). Les avancées dans la connaissance de la physiopathologie du psoriasis ont permis le développement de ces nouvelles thérapeutiques, pour certaines, très ciblées. La compréhension de l'immunologie du psoriasis a permis de clore la controverse entre maladie primitivement kératinocytaire ou lymphocytaire. Le rôle majeur de l'activation lymphocytaire T a pu être confirmé dans la physiopathologie du psoriasis.

Avant d'autoriser une biothérapie, les règles belges imposent aux patients d'avoir essayé trois voies thérapeutiques : PUVAthérapie, ciclosporine, méthotrexate. Il est précisé qu'il s'agit bien de PUVAthérapie, et non seulement d'UVB. Pour la ciclosporine, il est stipulé «minimum 2 mois de traitement, à minimum 2,5 mg/kg/jour». Pour le méthotrexate, il est

exigé 3 mois minimum à 15 mg minimum par semaine. Il ne peut être dérogé à l'une ou l'autre exigence qu'en cas d'intolérance documentée ou de contre-indication réelle.

Les biothérapies reposent sur des médicaments à administration parentérale. Elles inhibent d'une manière sélective une cible cellulaire précise, en s'appuyant sur la spécificité d'un anticorps ou d'un blocage sur un récepteur.

Pour mieux cerner les cibles potentielles, il est utile de distinguer les trois étapes schématiques de l'activation lymphocytaire T ainsi que les molécules présentes à la surface des lymphocytes T et des cellules présentatrices d'antigène :

- Etape 1 : la liaison du lymphocyte T à la cellule présentatrice d'antigène. Cette étape est réversible. Elle résulte de la combinaison de molécules d'adhésion LFA (Leukocyte Function Associated)-1 et CD2 présents sur la membrane des lymphocytes T avec les molécules d'adhésion ICAM (InterCellular Adhesion Molecule)-1 et LFA-3 sur les cellules présentatrices d'antigène.
- Etape 2 : la reconnaissance sur le lymphocyte de son récepteur spécifique (TCR : T Cell Receptor) de l'antigène qui lui est présenté dans le contexte d'un complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).
- Etape 3 : indépendamment de l'antigène, elle implique des molécules de co-stimulation (CD28, CD86, CD80). En l'absence de co-stimulation, aucune réponse lymphocytaire T n'est déclenchée, et un état d'anergie ou une apoptose pourront être induits.

Les biothérapies dans l'arsenal thérapeutique ont révolutionné le traitement du psoriasis. Certains médicaments sont les inhibiteurs du TNF. L'éta nercept (Enbrel®) est un récepteur soluble du TNF qui inhibe ce dernier d'une manière réversible (29). L'infliximab (Remicade®) et l'adalimumab (Humira®) sont deux anticorps anti-TNF, le premier chimérique, le second entièrement humain. Ces anticorps inhibent le TNF d'une manière puissante et irréversible.

Le TNF est une cytokine clé dans de nombreux processus inflammatoires. Il permet le recrutement des lymphocytes T circulants. Il est majoritairement produit par les macrophages et, à un moindre degré, par les lymphocytes T et B. Le TNF, comme l'interféron gamma, est produit par les lymphocytes de type Th1. Il est produit sous la forme d'un propeptide transmembranaire qui va être clivé par une métal-

loprotéase. Le TNF se fixe à ses récepteurs membranaires TNF R1 (55kD) présents sur la majorité des cellules et TNF R2 (75 kD) présents surtout à la surface des leucocytes et des cellules endothéliales. Au cours du psoriasis, de grandes quantités de TNF sont détectées dans les lésions psoriasiques comparativement à la peau saine. Il induit la production d'IL 8 et d'IL 6 par l'activation du NF-kappaB. De même, de grandes quantités de TNF sont présentes dans le liquide synovial des arthrites psoriasiques. Le taux de TNF produit par les cellules mononucléées circulantes apparaît corrélér à l'activité du psoriasis (score PASI).

L'ustékinumab (Stelara®), est un inhibiteur entièrement humain de la sous-unité p 40 de IL 12 et IL 23 qui sont des cytokines structurellement voisines. Toutes deux sont des hétérodimères ayant en commun la sous-unité p40. Elles sont sécrétées par des cellules dendritiques lymphoplasmocytoïdes. Elles diffèrent cependant dans leurs fonctions, car elles se lient à des récepteurs cellulaires différents. IL 12 active les lignées cellulaires Th1 et NK, tandis que IL 23 stimule les cellules Th17. Dans les lésions de psoriasis, l'ARN de l'unité p40 est surexprimé, de même que l'autre unité p19 de IL 23, alors que l'unité p35 de IL 12 ne l'est pas. Ceci suggère que IL 23 est plus impliqué que IL 12 dans le psoriasis. Par voie de conséquence, il est vraisemblable que les cellules Th17 jouent un rôle primordial dans cette pathologie.

Aucune règle n'impose l'emploi d'une biothérapie particulière en première intention. La logique est sans doute de commencer par un anti-TNF, avant d'envisager un anti-IL, comme l'ustékinumab, mais il n'y aucune donnée objective pour étayer cette opinion.

Cependant, les biothérapies disponibles contre le psoriasis se distinguent en particulier par leur pharmacocinétique, à savoir leur demi-vie (3 jours pour l'éta nercept, 9 jours pour l'infliximab, 14 jours pour l'adalimumab, 21 jours pour l'ustékinumab). Ceci représente un aspect qui importe lorsque le traitement doit être interrompu pour cause d'infection intercurrente, d'administration d'un vaccin vivant ou d'intervention chirurgicale. En effet, le médicament n'est quasi entièrement éliminé qu'après une période s'étendant à 5 fois sa demi-vie. Cela contribue également aux différences dans la fréquence d'administration (35). L'ustékinumab est efficace contre le psoriasis cutané (36), mais son action sur l'arthrite psoriasique apparaît moins marquée que celle des anti-TNF.

Il persiste quelques incertitudes relatives à son profil de sécurité à long terme car les données disponibles restent encore limitées en comparaison avec les biothérapies anti-TNF.

A côté de ces différences pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, les biothérapies se distinguent également par leur immunogénicité (35-39). Les biothérapies par anticorps sont susceptibles d'induire une production d'anticorps neutralisants anti-idiotypiques, avec une perte d'efficacité et des réactions de perfusion en cas d'administration par voie intraveineuse. L'administration concomitante de méthotrexate ou d'azathioprine réduirait la synthèse d'anticorps dirigés contre la biothérapie, mais elle s'accompagnerait d'un risque accru d'infections sévères. La différence pharmacodynamique théorique entre récepteur soluble TNF et anticorps anti-TNF se traduirait par un profil de sécurité différent pour les risques d'infections sévères. Les anticorps anti-TNF s'accompagnent d'un risque probablement plus élevé de réactivation de la tuberculose, d'un risque relatif accru de légionellose à *Legionella pneumophila*, et d'un risque à quelques autres infections opportunistes (31, 32, 34). Un risque également accru de psoriasis induit par la biothérapie a été signalé sous anticorps anti-TNF (33). La plupart des effets indésirables des biothérapies découlent de leur mécanisme d'action ou sont liés à leur cible et s'expliquent par une dysfonction de la protéine visée (30, 35). Les allergies ou réactions à l'administration du traitement (réaction au site d'injection ou réaction de perfusion) constituent d'autres réactions indésirables.

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

- Le psoriasis est une maladie généralement bénigne, ne mettant pas en jeu le pronostic vital.
- Le psoriasis est une dermatose volontiers chronique et récidivante, ce qui implique un certain recul, pour ne pas favoriser le court terme par rapport au long terme.
- Son retentissement sur la qualité de vie ne doit pas être sous-estimé.
- Le traitement du psoriasis, dermatose chronique et récidivante pour laquelle il n'existe pas de traitement définitif, doit reposer une forme de «gestion efficace des poussées», adaptée à chaque patient et à sa façon de vivre son psoriasis et son traitement...

- Les formes localisées bénéficient de traitements locaux tels que les dermocorticoïdes et les dérivés de la vitamine D.
- La force du dermocorticoïde est choisie en fonction de la localisation et de l'âge du patient.
- Les formes plus diffuses pourront conduire au choix d'un traitement systémique avec PUVA ou photothérapie TL01.
- En cas de forme sévère, et après échec, intolérance ou épuisement de la PUVA, le méthotrexate et la ciclosporine sont envisagés.
- Les traitements sont schématiquement d'autant plus efficaces qu'ils sont potentiellement associés à des effets indésirables, ce qui impose une hiérarchie dans les thérapeutiques, selon la sévérité et la résistance aux traitements de chaque cas, et le retentissement sur la qualité de vie.
- Les biothérapies représentent la plus récente des avancées thérapeutiques en ce domaine. Elles sont réservées uniquement aux cas ayant résisté aux autres traitements sus-mentionnés.

BIBLIOGRAPHIE

1. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J.— Psoriasis. *N Engl J Med*, 2009, **361**, 496-509.
2. Perera GK, Di Meglio P, Nestle FO.— Psoriasis. *Ann Rev Pathol*, 2012, **7**, 385-422.
3. Fumal I, Braham C, Paquet P, et al.— The beneficial toxicity paradox of antimicrobials in leg ulcer healing impaired by a polymicrobial flora: a proof-of-concept study. *Dermatology*, 2002, **204**, S70-74.
4. Schäfer I, Hacker J, Rustenbach SJ, et al.— Concordance of the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and patient-reported outcomes in psoriasis treatment. *Eur J Dermatol*, 2010, **20**, 62-67.
5. Mattei PL, Corey KC, Kimball AB.— Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI) : the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2014, **28**, 333-337.
6. Piérard GE, Piérard S, Piérard-Franchimont C.— Skin capacitance mapping of early effects of methotrexate and etanercept biotherapy on plaque type psoriasis. *Austin J Dermatol*, 2015, **2**, 1038.
7. Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Assessment of aging and actinic damages by cyanoacrylate skin surface strippings. *Am J Dermatopathol*, 1987, **9**, 500-509.
8. Piérard-Franchimont C, Piérard G.— Apport de la morphométrie et de la biopsie de surface au dépistage du mélanome man. *Rev Med Liege*, 1989, **44**, 610-614.
9. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Paquet P, et al.— Cyanoacrylate skin surface stripping and the 3S-Biokit advent in tropical dermatology : a look from Liege. *Scientific World J*, 2014, **2014**, 462634.

10. Piérard GE, Courtois J, Ritacco C, et al.— From observational to analytical morphology of the stratum corneum: progress avoiding hazardous animal and human testings. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2015, **8**, 113-125.
11. Xhaufaire-Uhoda E, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Skin capacitance mapping of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2006, **20**, 1261-1265.
12. Delvenne M, Piérard-Franchimont C, Seidel L, et al.— The weather-beaten dorsal hand clinical rating, shadow casting optical profilometry, and skin capacitance mapping. *Biomed Res Int*, 2013, **2013**, 913646.
13. Piérard GE, Hermanns-Lê T, Piérard-Franchimont C, et al.— Analytical assessment of TNF-antagonist early effects on psoriasis: in vivo real-time reflectance confocal microscopy and skin capacitance mapping. *J Med Diagn Meth*, 2015, **4**, 1000165.
14. Uhoda I, Piérard GE, Piérard-Franchimont C, et al.— Vascularity and fractal dimension of the dermo-epidermal interface in guttate and plaque-type psoriasis. *Dermatology*, 2005, **210**, 189-193.
15. Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— L'iatrogénie psoriasique. *Rev Med Liege*, 2012, **67**, 139-142.
16. Piérard-Franchimont C, Henry F, Szepetiuk G, et al.— Comme je traite...des comorbidités du psoriasis par la biothérapie anti-TNF alpha de type adalimumab (Humira®). *Rev Med Liege*, 2010, **65**, 545-548.
17. Piérard-Franchimont C, Piérard GE, Delvenne P, et al.— Le syndrome psoriasis avec ses comorbidités. *Rev Med Liege*, 2014, **69**, 555-558.
18. Piérard GE, Goffin V, Hermanns-Lê T, et al.— Corneocyte desquamation. *Int J Mol Med*, 2000, **6**, 217-221.
19. Murphy G, Reich K.— In touch with psoriasis: topical treatments and current guidelines. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011, **25**, 3-8.
20. Reich K, Bewley A.— What is new in topical therapy for psoriasis? *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011, **25**, 15-20.
21. Uhoda I, Flagothier C, Piérard-Franchimont C, et al.— Comment je traite... un psoriasis du cuir chevelu. *Rev Med Liege*, 2004, **59**, 481-484.
22. Kragballe K, Austad J, Barnes L, et al.— A 52-week randomized safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Dovobet/Daivobet/Taclonex) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*, 2006, **154**, 1155-1160.
23. Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Traitement topique du psoriasis en plaques par l'association calcipotriol dipropionate de bétaméthasone. *Rev Med Liege*, 2006, **61**, 201-205.
24. Piérard G, Ackerman A.— Histopathology of remodeling induced by PUVA in the superficial dermis. *Br J Dermatol*, 1979, **100**, 251-256.
25. Montaudie H, Sbidian E, Paul C, et al.— Methotrexate in psoriasis : a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011, **25**, 12-18.
26. Gottlieb AB, Langley RG, Strober BE, et al.— A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*, 2012, **167**, 649-657.
27. Yelamos O, Puig L.— Systemic methotrexate for the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*, 2015, **11**, 553-563.
28. Paquet P, Piérard GE.— Breast and lung cancers in two cyclosporin A-treated psoriatic women. *Dermatology*, 1998, **196**, 450-452.
29. Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— L'etanercept (Enbrel®) pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère. *Rev Med Liege*, 2006, **61**, 201-205.
30. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al.— Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther*, 2008, **117**, 244-279.
31. Wals R.— Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks. *Lancet Infect Dis*, 2008, **8**, 601-611.
32. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al.— Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy. The three year prospective French research axed on tolerance of biotherapies registry. *Arthritis Rheum*, 2009, **60**, 1884-1894.
33. Lecluse LL, Driessen RJ, Spuls PI et al.— Extent and clinical consequences of antibody formation against adalimumab in patients with plaque psoriasis. *Arch Dermatol*, 2010, **146**, 127-132.
34. Salmon-Ceron D, Tubach F, Lortholary O et al.— Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis*, 2011, **70**, 616-623.
35. Lebwohl M.— Biologics for psoriasis : a translational research success story. *J Invest Dermatol*, 2015, **135**, 1205-1207.
36. Hermanns-Lê T, Berardesca E, Piérard GE, et al.— Challenging regional psoriasis and ustekinumab biotherapy : impact of the patterns of disease. *J Biomed Biotechnol*, 2012, **2012**, 413767.
37. Griffiths CEM, Strober BE, van de Kerkhof P, et al.— Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med*, 2010, **362**, 118-128.
38. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, et al.— Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*, 2011, **303**, 1-10.
39. Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Ustekinumab biotherapy and real-time psoriasis capacitance mapping: a pilot study. *J Biomed Biotechnol*, 2012, **2012**, 870194.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
Email : gerald.pierard@ulg.ac.be