

Le traitement du psoriasis : sa stratégie et les nouvelles options

The treatment of psoriasis : basic principles and new options

P. Vereecken^{1,2}, P. Provost¹, F. Willaert², M. Heenen² et J. Bentin³

Services de Dermatologie, ¹C.H.U. Brugmann (Département interhospitalier C.H.U. Brugmann/C.H.U. Saint-Pierre/HUDERF), ²Hôpital Erasme, ³Service de Rhumatologie, C.H.U. Brugmann

RESUME

Le psoriasis est une maladie chronique fréquente qui se manifeste classiquement par l'apparition de plaques érythémato-squameuses au niveau des téguments et, dans certains cas, par une atteinte articulaire. Si cette pathologie ne met que rarement la vie du patient en danger, elle est néanmoins susceptible d'altérer sa qualité de vie de façon importante.

La meilleure compréhension de la physiopathologie du psoriasis a récemment permis de rajouter, à l'arsenal thérapeutique existant, de nouveaux traitements pour la plupart plus ciblés sur les mécanismes étiopathogéniques, en particulier l'activation lymphocytaire. Grâce à cela, nous pouvons obtenir chez la majorité des patients des rémissions durables, à défaut d'obtenir une guérison totale et définitive. Les choix thérapeutiques se feront de façon concertée et tiendront compte du patient, de sa maladie et de son environnement.

Rev Med Brux 2007 ; 28 : 336-44

ABSTRACT

Psoriasis is a frequent chronic disease with a typical cutaneous expression described as erythemato-squamous lesions, and sometimes, joint involvement. This disorder rarely causes death in patients, but often alters their quality of life.

A better understanding of the pathophysiology of psoriasis has led to the development of new therapeutic options among which are treatments targeted on blocking T-cell activation. Thanks to these therapies we can offer the patients long lasting remission, albeit not a curative approach. The therapeutic approach towards psoriasis will be selected in a multidisciplinary spirit, and after considering the patient himself, his disease and his lifestyle.

Rev Med Brux 2007 ; 28 : 336-44

Key words : psoriasis, treatment, biologic agents

INTRODUCTION

Le psoriasis est l'une des pathologies dermatologiques les plus faciles à reconnaître dans sa présentation habituelle de lésions érythémato-squameuses des surfaces d'extension. Cependant cette pathologie peut s'exprimer de tant de façons différentes que l'on pourrait presque considérer qu'il y a autant de types de psoriasis que de patients. Ceci conduit très certainement à avancer que, en dépit de l'existence de standards de traitement et de directives, le traitement du patient atteint de psoriasis se doit d'être individualisé. Après un rappel de la physiopathologie et

des présentations cliniques, nous tenterons de définir les grandes règles qui sous-tendent les choix thérapeutiques et nous reverrons les nouvelles options qui, en 2007, révolutionnent la prise en charge des patients psoriasiques.

PHYSIOPATHOLOGIE

La pathogénie du psoriasis est complexe : plusieurs gènes déterminent la prédisposition génétique à cette dermatose qui ne s'exprime qu'en présence de facteurs environnementaux déclenchants¹.

Facteurs génétiques

Plusieurs arguments supportent le rôle de certains facteurs génétiques dans la transmission et le développement du psoriasis. Par exemple, il existe une nette association familiale puisque 30 % des patients souffrant de psoriasis présentent une histoire familiale de la maladie. D'autre part, certains groupes HLA présentent une association franche avec le psoriasis (HLA-B13, -B17, -B39, -B57, -Cw6, -Cw7, -DR4, -DR7)². Toutes les études génétiques réalisées sur des familles de patients atteints de psoriasis s'orientent vers une composante multigénique. Les gènes prédisposants peuvent se combiner différemment chez les membres d'une même famille, aboutissant à une grande variabilité inter-individuelle de l'expression clinique. Le psoriasis peut donc être considéré comme une véritable génodermatose dont les manifestations cliniques apparaissent en faveur de certains facteurs environnementaux³.

Mécanismes pathogéniques

Le psoriasis se caractérise, d'une part, par une différenciation et une prolifération anormales des kératinocytes et, d'autre part, par la présence d'un infiltrat inflammatoire dermique. Les causes de cette prolifération kératinocytaire et des troubles de la différenciation ne sont pas toutes connues à l'heure actuelle.

L'hypothèse lymphocytaire, la plus récente, semble la plus probable vu l'efficacité remarquable, par exemple, de la ciclosporine inhibant spécifiquement la réponse T dépendante en bloquant la voie de la calcineurine nécessaire à la transcription et l'expression des cytokines. Selon cette hypothèse, les cellules T seraient stimulées par un antigène non encore clairement identifié (antigène streptococcique, antigène viral, auto-antigène, par exemple) présenté par les cellules présentatrices d'antigène. Les lymphocytes ainsi activés libèrent plusieurs cytokines de profil Th-1 (IL-2, IL-6, IL-8, IFN-gamma et TNF-alpha) qui stimulent les kératinocytes et leur prolifération⁴. Les kératinocytes activés secrètent différentes cytokines parmi lesquelles l'IL-1, l'IL-6, l'IL-8, l'IFN-gamma, le TNF-alpha et le TGF-alpha. L'IL-1 induit l'expression de molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales (ICAM-1) à l'origine de l'infiltrat inflammatoire caractérisant la lésion psoriasiforme. Les IL-6 et IL-8 potentialisent l'activation et la prolifération des lymphocytes T à l'origine d'une cascade inflammatoire. Le TNF-alpha induit la production d'IL-8 et de TGF-alpha par les kératinocytes. Il augmente également l'expression du NFkappaB, un facteur de transcription nucléaire essentiel de l'inflammation⁵. Plusieurs drogues, dont l'efficacité a déjà été démontrée, agissent par antagonisme du TNF-alpha. C'est le cas, par exemple, de l'infliximab, une IgG chimérique anti-TNF, et de l'éta nercept, un récepteur soluble du TNF. Selon cette théorie lymphocytaire, la prolifération et la différenciation anormale des kératinocytes seraient donc liées à un dérèglement du système immunitaire^{6,7}.

L'autre hypothèse, plus ancienne est celle des anomalies moléculaires génétiquement déterminées dans les kératinocytes et les fibroblastes. Elle est née de l'existence du classique phénomène de Koebner selon lequel des lésions psoriasiques peuvent se développer sur tout traumatisme cutané. Cette seconde théorie postule la présence de kératinocytes pouvant être activés directement par divers stimuli physiques ou chimiques. L'activation des lymphocytes s'effectue donc, dans ce cas, selon un mécanisme antigène-indépendant via la libération de cytokines par les kératinocytes⁸.

PRESENTATIONS CLINIQUES DU PSORIASIS

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique dont la prévalence est estimée entre 1 % et 3 % dans la population d'origine européenne. La lésion élémentaire "typique" est érythémato-squameuse de taille et en nombre variables. Le psoriasis peut toutefois s'exprimer sous la forme d'autres présentations cliniques que nous tenterons de décrire succinctement (Figure).

Psoriasis en plaque (psoriasis vulgaire)

La présentation clinique en plaque est la plus fréquente puisqu'elle représente environ 85 % des cas de psoriasis. Les lésions érythémato-squameuses se distribuent de manière symétrique avec une atteinte préférentielle des coudes, des genoux, du cuir chevelu (en particulier la région rétro-auriculaire) et de la zone péri-ombilicale. Parfois, plusieurs plaques confluent les unes vers les autres donnant au psoriasis un aspect circiné (*psoriasis gyrata*). Le grattage des squames à la curette entraîne un blanchiment de la lésion (c'est le signe de la tache de bougie), puis l'apparition, après détachement des squames, de gouttelettes hémorragiques correspondant à la mise à nu des papilles dermiques (signe de la rosée sanglante ou phénomène d'Auspitz).

Psoriasis en goutte

Cette entité clinique se caractérise par la présence de plusieurs petits éléments de 0,5 à 1,5 cm de diamètre. Le psoriasis en goutte est plus fréquemment observé chez des patients jeunes et peut être associé à une infection streptococcique rhinopharyngée au décours.

Psoriasis pustuleux généralisé (dit de von Zumbusch)

Ce psoriasis débute brutalement par un épisode fébrile accompagné d'une altération de l'état général et d'une éruption généralisée maculo-érythémateuse. Sur ce fond érythémateux apparaît ensuite de multiples pustules stériles essentiellement sur le tronc et les extrémités. Le visage est généralement épargné par la poussée pustuleuse. Ce type de psoriasis, dont l'évolution peut mettre en jeu le pronostic vital, est parfois observé après l'arrêt d'une corticothérapie systémique.

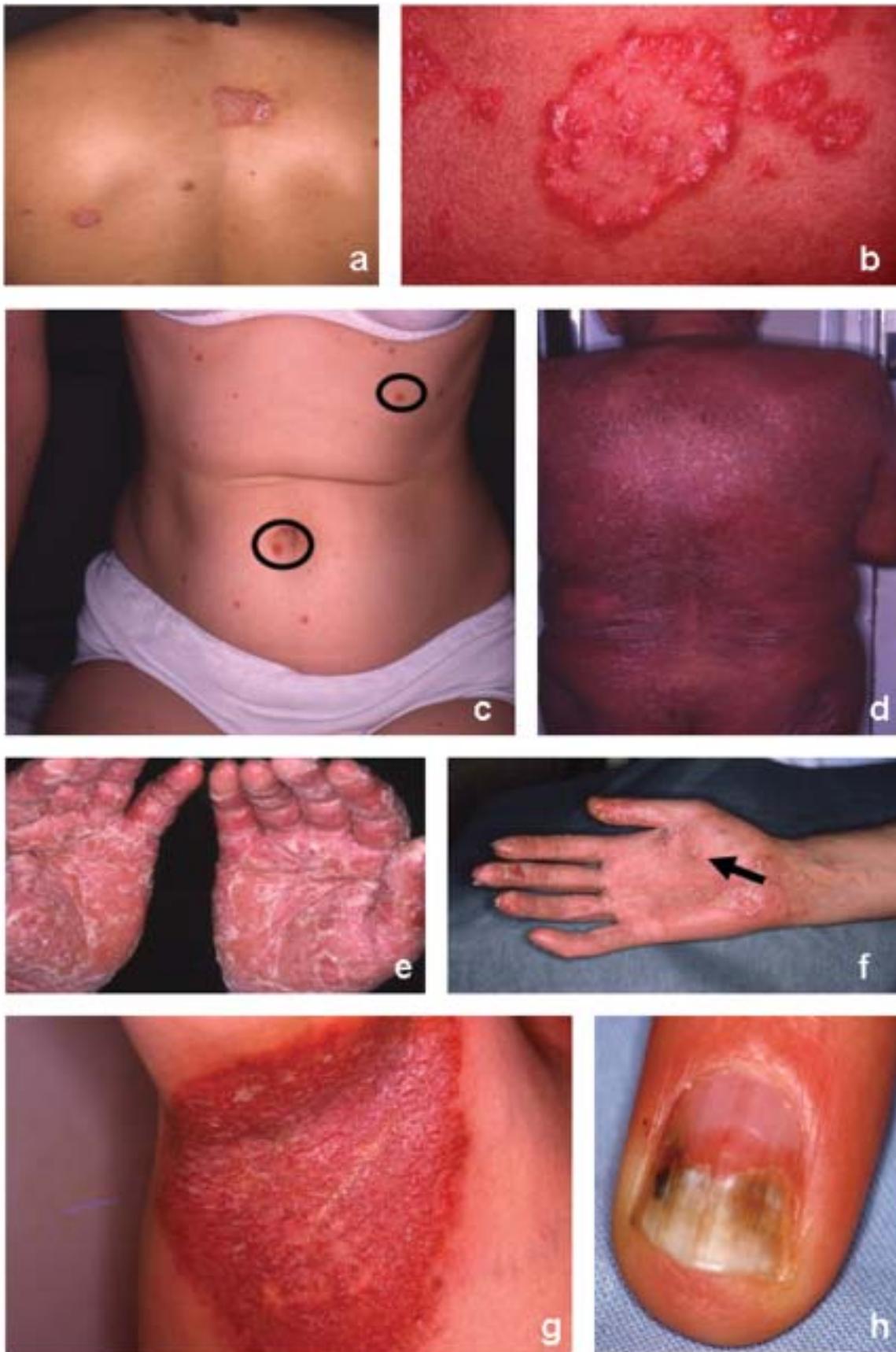


Figure : Aspects cliniques du psoriasis. Dans la présentation “ classique ”, de type psoriasis vulgaire (a), les lésions élémentaires apparaissent érythémato-squameuses (b). Une éruption de petits éléments érythémato-squameux diffusément répartis, au décours d’une infection des voies aériennes supérieures doit laisser suspecter un psoriasis en goutte (c, cercles). Parfois les patients psoriasiques développent une érythrodermie, et dans ce contexte, une hospitalisation sera souvent indiquée (d). Certaines formes limitées ou certaines atteintes de psoriasis, peuvent néanmoins représenter, pour le patient, une altération importante de sa qualité de vie, en raison de la gêne que cette atteinte va provoquer au quotidien (e). Dans le psoriasis pustuleux, les lésions élémentaires sont des pustules stériles (f, flèche). Le psoriasis inversé ne doit pas être confondu avec un intertrigo (g), auquel il peut parfois ressembler. Un exemple d’atteinte unguéale du psoriasis est repris en h, qui montre l’image d’une onycholyse distale, à ne pas confondre avec une onychomycose.

Erythrodermie psoriasiforme

Le psoriasis érythrodermique représente la forme généralisée de la maladie affectant plus de 90 % des téguments. On distingue une forme sèche (psoriasis diffus fortement desquamatif de bon pronostic) et une forme humide (psoriasis diffus avec une composante érythrodermique prédominante, altération de l'état général et surinfections fréquentes).

Psoriasis des plis (psoriasis inversé)

Il s'agit d'un psoriasis de topographie inversée pouvant siéger dans les creux axillaires, le pli interfessier, les plis inguinaux, les plis sous-mammaires, l'ombilic de même que les creux poplités. Cliniquement, le psoriasis y est surtout érythémateux et peu ou pas squameux. Le principal diagnostic différentiel en est l'intertrigo chronique.

Psoriasis unguéal

L'atteinte unguéale est fréquente puisque retrouvée chez 30 à 50 % des patients et jusqu'à 90 % des patients qui présentent une arthrite psoriasique. Plusieurs lésions unguéales peuvent être visualisées. Les ongles en " dé à coudre ", très caractéristiques, sont liés à une atteinte matricielle proximale alors que les leuconychies sont induites par une atteinte matricielle distale. Les onycholyses sont secondaires à une atteinte du lit de l'ongle. Une leuconychie, une onycholyse ou une pachyonychie pourra mimer une onychomycose.

Psoriasis des muqueuses

Le psoriasis prend parfois l'image de nappes érythémateuses ou érythémato-squameuses sur le gland, la vulve et/ou sur la langue ou il réalise un aspect de langue géographique. Ces lésions des muqueuses peuvent être totalement asymptomatiques et être l'unique expression de la maladie.

Psoriasis arthropathique

Plusieurs études épidémiologiques montrent que 7 à 42 % des patients souffrant de psoriasis présentent une atteinte articulaire⁹. Celle-ci peut réaliser divers tableaux cliniques : oligo- ou monoarthrite, polyarthrite (cliniquement similaire à la polyarthrite rhumatoïde par son caractère inflammatoire, mais avec atteinte des articulations interphalangiennes distales, souvent confondue avec l'arthrose), avec parfois une atteinte axiale vertébrale et sacro-iliaque, qui classe cette affection dans le groupe des spondylarthropathies séronégatives. Chez près de deux tiers des patients, le psoriasis cutané précède les atteintes articulaires de plusieurs mois ou années. Occasionnellement, l'atteinte cutanée n'est pas retrouvée associée au tableau articulaire, ce qui peut retarder le diagnostic d'arthrite psoriasique.

LA STRATEGIE DE TRAITEMENT

A l'heure actuelle, aucun traitement ne permet de garantir la guérison définitive des patients atteints d'un psoriasis. Le traitement de cette maladie chronique repose donc sur une double approche, d'attaque et d'entretien¹⁰. Le traitement d'attaque visera à obtenir rapidement un blanchiment et une disparition des lésions cutanées, alors que le traitement d'entretien visera à maintenir le patient en situation de non-rechute. Chaque traitement (ou chaque association thérapeutique) choisi doit faire l'objet d'une étude risque/bénéfice individualisée ; ceci est particulièrement vrai pour les traitements conduits au long cours, en entretien. En pratique, il faut reconnaître que la toxicité cumulée de nombreux traitements antipsoriasiques plaide pour l'idée de traitements discontinus et/ou alternés. Néanmoins, les bénéfices obtenus et les réactions propres à chaque patient empêchent d'élaborer des schémas alternés ou de rotation standard.

Avant de définir le traitement ou en cas d'échec thérapeutique, la question des facteurs personnels ou environnementaux doit toujours être évoquée : le contexte psychologique, le traitement du patient, son désir de réintégrer une vie sociale et/ou professionnelle. Souvent, un interrogatoire bien mené permet d'identifier les facteurs susceptibles de déclencher des poussées ou d'obtenir une rémission. Parmi les facteurs déclenchants, il faudra notamment identifier l'existence éventuelle de traumatismes (ou les inflammations), susceptibles de faire apparaître des lésions de psoriasis (phénomène de Koebner), d'infections des voies aériennes supérieures, capables de faire apparaître un psoriasis en goutte, d'éthylisme, qui est associé significativement à l'apparition d'un psoriasis. Une grande émotivité peut aussi être à l'origine de psoriasis récurrent. Enfin, il faut également se rappeler que certains médicaments sont susceptibles de révéler ou d'aggraver le psoriasis, sans que ce phénomène ne puisse être étiqueté de toxidermie (bêta-bloquants, lithium, AINS, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes calciques, antipaludéens de synthèse, rebond après réduction de doses ou arrêt de corticoïdes, survenue paradoxale de psoriasis sous anti-TNF).

On n'insistera jamais assez sur la nécessité de suivre les patients psoriasiques avec empathie, et de pouvoir évaluer leur souffrance psychologique et leur façon de s'y adapter. Une psychothérapie de soutien pourra donc être proposée à tous moments, ainsi que des outils dermocosmétiques susceptibles d'améliorer la qualité de vie (camouflage, massage, etc.).

En pratique, le choix thérapeutique est surtout guidé par l'impression clinique et le retentissement psychologique des lésions cutanées. Plusieurs échelles peuvent nous aider à définir la sévérité du psoriasis. Le PASI (*Psoriasis Area Severity Index*), échelle semi-quantitative basée sur la localisation des lésions cutanées, sur l'étendue de ces différentes atteintes

locales et sur la sévérité de ces lésions, en particulier de leur érythème, de leur infiltration et de l'importance de leur desquamation. Ce score varie de 0 à 72, et un score inférieur à 8 est généralement associé à une forme légère de psoriasis. Le BSA (*Body Surface Area*) peut aussi être utilisé pour scorer l'importance de l'atteinte cutanée.

Le choix thérapeutique doit également être défini après avoir recueilli les informations qui permettent de comprendre chez un patient l'impact du psoriasis sur sa qualité de vie. En effet, le psoriasis peut avoir des conséquences importantes sur la qualité de vie et directement liées à la maladie, à son traitement ou au patient lui-même. Différentes échelles d'évaluation de la qualité de vie sont utilisées : DLQI (*Dermatology Life Quality Index*), DQOLS (*Dermatology Quality Of Life Scales*), PDI (*Psoriasis Disability Index*), etc. Si nous ne détaillons pas ici ces différentes échelles, nous rappellerons néanmoins la nécessité d'évaluer chez tout patient psoriasique l'importance du retentissement de sa pathologie sur sa qualité de vie, et proposons donc l'utilisation de l'échelle DLQI, échelle probablement la plus utilisée (Tableau 1). Chaque question est notée de 0 à 3, et le score global (10 questions) est donc compris entre 0 (pas d'altération) et 30 (altération majeure de la qualité de vie). Un score DLQI > 10 représente une qualité de vie altérée.

PASI et échelles de qualité de vie seront d'ailleurs utiles pour juger de l'efficacité du traitement. L'objectif thérapeutique est d'entraîner une réduction significative du PASI (PASI-50 : 50 % ou PASI-75 : 75 %) et une baisse d'au moins 5 points par rapport au score DLQI initial, ou d'atteindre un score inférieur à 5.

Le traitement sera local et/ou général (Tableau 2). Les traitements locaux classiques comprennent les kératolytiques, la corticothérapie locale, les goudrons, les dérivés de vitamine D et les rétinoïdes topiques, traitements auxquels nous rajouterons, bien entendu, l'hydratation cutanée.

Chez certains patients, l'indication d'un traitement général devra être considérée (Tableau 3). Parmi les traitements systémiques, nous retrouvons les rétinoïdes oraux, le méthotrexate et la ciclosporine. D'autres traitements systémiques sont exceptionnellement prescrits chez les patients psoriasiques, entre autres l'azathioprine, l'hydroxyurée, le mycophénolate mophétyl, et la photophérese extracorporelle. Enfin, la photothérapie et en particulier de type PUVA, et UVB (spectre UVB 280-320 nm ou spectre UVB étroit TL-01 311-313 nm) garde une place importante dans l'arsenal thérapeutique du patient.

D'autre part, il est parfois utile de proposer au patient d'être hospitalisé, particulièrement si le traitement prescrit est contraignant (par exemple goudrons-coaltar)¹¹. L'hospitalisation peut apporter un bénéfice au patient en l'isolant simplement de son environnement. Il faudra, pour que ce bénéfice se

prolonge dans le temps, initier une prise en charge psychologique adéquate dès le début de l'hospitalisation, et assurer sa continuité en ambulatoire, lorsque le patient quitte l'hôpital.

La reconnaissance et le traitement de l'expression articulaire du psoriasis exige une collaboration étroite entre médecins généralistes, dermatologues et rhumatologues^{9,12}. Les traitements plus spécifiques aux atteintes articulaires sont les antalgiques (paracétamol) et les AINS, les corticoïdes à faibles doses, la salazopyrine, le méthotrexate, les rétinoïdes, les infiltrations intra-articulaires et les synoviorthèses.

LES NOUVELLES OPTIONS THERAPEUTIQUES

Les progrès dans la compréhension du psoriasis ont permis de définir de nouvelles approches, pour la plupart plus ciblées sur la physiopathogénie de cette affection.

L'association calcipotriol/dipropionate de bethaméthasone (Dovobet®)

Cette association thérapeutique, synergique, récemment mise sur le marché, est particulièrement intéressante. En effet, cette formulation stable des deux actifs est plus efficace que les monothérapies seules, et permet de réduire leur toxicité respective à court et à moyen terme (notamment l'irritation induite par le calcipotriol et l'atrophie cutanée par le dermo-corticoïde), autorisant une utilisation répétée au long cours^{13,14}. D'autre part, l'application recommandée au rythme d'une fois par jour assure une meilleure adhérence au traitement.

Cette association peut enfin tout à fait être combinée à la photothérapie ou aux traitements systémiques, particulièrement si l'on souhaite obtenir un résultat clinique avant que ces thérapies systémiques n'agissent.

Les inhibiteurs de la calcineurine

Tacrolimus (Protopic®) et pimecrolimus (Elidel®) sont les deux immunomodulateurs topiques -type inhibiteurs de la calcineurine- disponibles, et enregistrés en Belgique pour le traitement de la dermatite atopique¹⁵. Les poids moléculaires respectifs de ces deux molécules sont plus petits que celui de la ciclosporine, ce qui leur donne une meilleure pénétration cutanée. Très brièvement, ces deux molécules empêchent l'activation lymphocytaire en se liant à leurs récepteurs intracellulaires (FK-BP), formant ainsi un complexe qui va bloquer la calcineurine, phosphorylase calcium dépendante, empêchant la déphosphorylation de NF-ATc, et par là la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, 2, 3, 4, TGF- β , TNF- α).

Certains auteurs se sont intéressés à leur utilisation chez les patients psoriasiques. Plusieurs

Tableau 1 : Questionnaire qualité de vie – dermatologie (DLQI).

Ce questionnaire a pour objectif d'évaluer l'influence de votre problème de peau sur votre vie **au cours des 7 derniers jours**. Veuillez cocher une case par question :

1. **Au cours des 7 derniers jours, votre peau vous a-t-elle dérangé(e), fait souffrir, ou brûlé(e) ?**
 - a. Enormément
 - b. Beaucoup
 - c. Un Peu
 - d. Pas du tout

2. **Au cours des 7 derniers jours, vous êtes vous senti(e) gêné(e), ou complexé(e) par votre problème de peau ?**
 - a. Enormément
 - b. Beaucoup
 - c. Un peu
 - d. Pas du tout

3. **Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) pour faire des courses, vous occuper de votre maison ou jardiner ?**
 - a. Enormément
 - b. Beaucoup
 - c. Un peu
 - d. Pas du tout

4. **Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau vous a-t-il influencé(e) dans le choix des vêtements que vous portiez ?**
 - a. Enormément
 - b. Beaucoup
 - c. Un peu
 - d. Pas du tout

5. **Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau a-t-il affecté vos activités avec les autres ou vos loisirs ?**
 - a. Enormément
 - b. Beaucoup
 - c. Un peu
 - d. Pas du tout

6. **Au cours des 7 derniers jours, avez-vous eu du mal à faire du sport à cause de votre problème de peau ?**
 - a. Enormément
 - b. Beaucoup
 - c. Un peu
 - d. Pas du tout

7. **Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau vous a-t-il complètement empêché(e) de travailler ou d'étudier ?**
 - a. Oui
 - b. Non

Si non : votre problème vous a-t-il gêné(e) dans votre travail/étude ?

 1. Beaucoup
 2. Un peu
 3. Pas du tout

8. **Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau a-t-il rendu difficiles vos relations avec votre conjoint(e), vos ami(e)s proches ou votre famille ?**
 - a. Enormément
 - b. Beaucoup
 - c. Un peu
 - d. Pas du tout

9. **Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau a-t-il rendu votre vie sexuelle difficile ?**
 - a. Enormément
 - b. Beaucoup
 - c. Un peu
 - d. Pas du tout

10. **Au cours des 7 derniers jours, le traitement que vous utilisez pour votre peau a-t-il été un problème, par exemple en prenant trop de votre temps ou en salissant votre maison ?**
 - a. Enormément
 - b. Beaucoup
 - c. Un peu
 - d. Pas du tout

études ont ainsi permis de montrer une efficacité encourageante de ces deux produits à la condition de faciliter leur pénétration cutanée d'une part en utilisant préalablement un kératolytique et d'autre part en utilisant un pansement occlusif, ou de les utiliser sur des lésions psoriasiques naturellement moins

squameuses (psoriasis inversé, psoriasis du visage). Un essai randomisé pimecrolimus *versus* excipient centré sur le psoriasis inversé (57 patients) a montré une amélioration pour 82 % des patients dans le groupe pimecrolimus, contre 41 % dans le groupe excipient. Plusieurs essais cliniques ont également rapporté

Tableau 2 : Hiérarchie des choix thérapeutiques (psoriasis vulgaire).

1. Emollients.
2. Kératolytiques (vaseline salicylée).
3. Dermocorticoïdes (en combinaison ou en association ou non avec dérivés de vitamine D), dérivés de vitamine D, rétinoïdes topiques.
4. Photothérapie (PUVA, UVB-TL01), +/- dermocorticoïdes, coaltar.
5. Rétinoïdes systémiques.
6. Rétinoïdes + PUVA (rePUVA).
7. Méthotrexate, ciclosporine.
8. Agents biologiques.

Autres traitements : discussion individuelle.

Tableau 3 : Motivations pour initier un traitement systémique.

1. Mauvaise réponse au traitement local et/ou à la photothérapie.
2. Dose UV cumulative maximale atteinte (> 2.000 J/cm², ou plus que 260 séances).
3. Psoriasis étendu > 10-15 %.
4. Formes inflammatoires : psoriasis érythrodermique, psoriasis pustuleux généralisé.
5. Formes invalidantes : psoriasis palmo-plantaire rebelle, psoriasis articulaire, altération de la qualité de vie.

l'efficacité du tacrolimus 0,1 % onguent dans le traitement du psoriasis des plis et du visage.

Immunomodulateur systémique

Léflunomide (Arava®) : proche du méthotrexate, le métabolite actif du léflunomide est un inhibiteur de l'enzyme dihydroorotate deshydrogénase intervenant dans la synthèse de la pyrimidine, qui possède des propriétés immunomodulatrices et antiprolifératives exploitées dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Ce traitement est plus spécifiquement réservé aux atteintes rhumatologiques. Le schéma thérapeutique décrit initialement prévoyait l'administration " d'une dose d'attaque " de 100 mg, 3 jours consécutifs, puis d'un traitement en entretien de 10-20 mg/j, avec surveillance mensuelle de l'examen hématologique, les tests hépatiques, et la tension artérielle. Actuellement, le schéma " d'attaque " a été abandonné.

Agents biologiques

Cette appellation décrit les nouvelles thérapeutiques ciblées, conformément à la définition de la *Food and Drug Administration* (" tout virus, sérum, toxine, anti-toxine, ou produit analogue utilisé dans la prévention, le traitement ou la guérison des maladies "). Ces agents biologiques peuvent être différenciés en fonction de la structure de la molécule, ou de leur cible thérapeutique. Dans le cas particulier du psoriasis, leur efficacité comparative doit encore faire l'objet d'études complémentaires, et leur profil de sécurité, globalement positif, impose toutefois une prudence par rapport au développement d'infections, et notamment de tuberculose, qui doit être exclue avant traitement par une intradermoréaction et une radiographie du thorax, et à l'apparition éventuelle de

tumeurs malignes¹⁶. L'efficacité et la sélectivité des thérapies biologiques anti-psoriasis, étayées par de récentes publications, reposent sur une action spécifique, dirigée contre les lymphocytes T, ou contre le TNF- α ^{17,18}.

Agents biologiques anti-T (anti-activation T)

De façon tout à fait étonnante, c'est bien les essais avec les molécules inhibant les lymphocytes T qui ont permis de mettre en évidence le rôle fondamental des lymphocytes T dans la physiopathogénie du psoriasis. L'activation des lymphocytes T nécessite une reconnaissance antigénique en association aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité et une interaction récepteur-corécepteur (respectivement CD28, LFA1/CD11a, CD2 sur le lymphocyte T et B7, ICAM-1, LFA3 sur la cellule présentatrice d'antigènes). Les agents biologiques anti-T vont donc agir en s'interposant à ce niveau.

- **Alefacept** (Amevive®) : cette molécule est dirigée contre le CD2 porté par le lymphocyte T, et inhibe l'interaction avec le LFA3 porté par la cellule présentatrice d'antigène, empêchant l'activation lymphocytaire. Sa fraction Fc est, en outre, reconnue par les lymphocytes *Natural Killers*, entraînant l'apoptose des lymphocytes T. Une étude de phase III randomisée en double aveugle a montré que 21 % des patients atteints d'un psoriasis en plaque qui recevaient 15 mg par semaine en intramusculaire, pendant 12 semaines, atteignaient le PASI-75 contre 5 % des patients sous placebo¹⁹. L'alefacept n'est actuellement utilisé dans le traitement du psoriasis et de l'arthrite psoriasique qu'aux Etats-Unis.
- **Efalizumab** (Raptiva®) : cette molécule reconnaît la sous-unité CD11a de la molécule LFA1, et bloque l'interaction entre lymphocytes et les cellules présentatrices d'antigènes et les cellules endothéliales. L'efalizumab inhibe donc l'activation et la diapédèse des lymphocytes T. Une étude récemment publiée dans le *Journal of American Academy of Dermatology* a montré que plus de 80 % des patients inclus (2 mg/kg/sem ; injection sous-cutanée) ont atteint le PASI-50 en 3 mois, avec une tolérance tout à fait bonne, sans risque de toxicité d'organe²⁰. Un risque de thrombopénie, rare, impose toutefois un contrôle hématologique mensuel en début de traitement.

Les agents biologiques anti-TNF

Le TNF- α est un homodimère de 157 acides aminés, produit par une grande variété de cellules (lymphocytes, kératinocytes, macrophages,...) et son activité s'étend de la médiation de l'inflammation à l'induction de l'apoptose. Dans le psoriasis, le TNF- α a été décrit pour jouer un rôle clé dans l'induction et l'amplification de l'inflammation (synthèse des cytokines pro-inflammatoires). Les anti-TNF sont utilisés depuis plusieurs années dans d'autres indications (polyarthrite

rhumatoïde, maladie de Crohn), ce qui permet d'appréhender leur sécurité d'emploi, même si la pharmacovigilance se doit d'être poursuivie, notamment en cas de décompensation cardiaque, pour laquelle les anti-TNF pourraient présenter un risque d'aggravation. Trois molécules anti-TNF ont fait l'objet d'une recherche clinique avancée chez les patients psoriasiques et obtenu un enregistrement dans cette indication (infliximab, etanercept, adalimumab)^{21,22}.

- **Infliximab** (Remicade®) : anticorps monoclonal de type chimérique. Son efficacité est maximale à une dose de 5 mg/kg IV (lente), à J0, J14 et J42, puis tous les trois mois. L'action de l'infliximab peut être spectaculaire, tant par son importance que sa rapidité. Malheureusement, il faut noter dans les effets secondaires un risque de réaction allergique liée à la structure moléculaire (chimérique).
- **Etanercept** (Enbrel®) : protéine de fusion (récepteur humain du TNF- α p75 associé au domaine Fc de l'IgG humaine), récepteur soluble du TNF- α , qui est utilisé en injection sous-cutanée, à la dose de 25 mg 2x/semaine, qui serait toutefois moins efficace mais mieux toléré que l'infliximab.
- **Adalimumab** (Humira®) : anticorps monoclonal humanisé anti-TNF- α , l'adalimumab inhibe lui aussi la production de cytokines pro-inflammatoires. Son administration, 40 mg en sous-cutané tous les 14 jours, autorise également une prise en charge ambulatoire.

Laser à colorants pulsés

Ce laser typiquement décrit comme laser " vasculaire " détruit de façon sélective les microvaisseaux, et quelques rares expériences rapportées décrivent un effet positif sur le psoriasis en plaque. Les études initiales ont été publiées au début des années 90 et, même si elles insistaient sur les problèmes pratiques et techniques rapportaient un taux de blanchiment d'environ 25 %, avec rémissions durables de plus de 6 mois. Ces résultats ont été confirmés par Mazer qui soutient que le laser à colorant pulsé peut être utilisé chez des patients soigneusement sélectionnés, présentant un psoriasis en plaque limité, ancien et stable, après décapage par kératolytique pour réduire l'épaisseur des squames. 3 à 4 séances espacées de 1 mois permettraient d'identifier les répondeurs^{23,24}.

Le laser Excimer (*xenon chloride excimer laser*)

De longue d'onde de 308 nm, ce laser a été utilisé avec succès dans le psoriasis vulgaire, limité et stable, associé ou non aux inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus)²⁵. Ce laser pourrait contribuer, par sa longueur d'onde précise, à induire l'apoptose des lymphocytes. Néanmoins, les données de la littérature restent limitées, en particulier les données de suivi dont la connaissance est indispensable en raison du caractère immunosuppresseur de ce laser.

La balnéopuvathérapie

Technique relativement récente et peu répandue en Belgique, contrairement à l'Europe du nord, qui consiste en un bain contenant du 8-méthoxypsoralène de quelques minutes, suivi d'une irradiation UVA. Cette technique présente l'avantage d'éviter le passage systémique, et donc la toxicité digestive, hépatique et oculaire de la PUVA classique. Une autre variante de la technique consiste à utiliser des sels marins (Mer Morte) et une irradiation UVB^{26,27}.

La photothérapie dynamique

Il s'agit d'un procédé remis récemment à l'honneur pour le traitement des lésions cutanées précancéreuses (kératoses actiniques) et cancéreuses (carcinomes basocellulaires, carcinome spinocellulaire *in situ* ou maladie de Bowen). La première phase de ce traitement est d'appliquer sous occlusif un photosensibilisateur (par exemple forme méthylée de l'acide aminolévulinique ou Metvix®) ; la deuxième est de faire subir aux téguments qui ont absorbé cet agent une irradiation lumineuse, dont le spectre correspond exactement au spectre d'absorption du photosensibilisateur. S'en suit une destruction relativement spécifique des cellules métaboliquement actives. Quelques rapports ont décrit des résultats encourageants dans le psoriasis, mais il est évident que topique et source lumineuse ne pénétreront que difficilement une lésion fortement kératosique. Les données les plus récentes ne confirment pas les expériences initiales²⁸.

La balnéothérapie (cures thermales)

Peu utilisées en Belgique, à défaut de prise en charge par les organismes assureurs, les cures thermales semblent bénéfiques, au moins chez certains patients²⁹. L'ouverture récente de l'Europe vers les pays de l'est rend désormais ces cures financièrement plus abordables pour les patients, et certaines agences de voyage développent dès à présent ce créneau. S'agit-il d'un effet " vacances " et " détente psychologique ", ou l'efficacité est-elle bien directement liée à la cure ? ; malheureusement, à défaut d'études cliniques contrôlées bien conduites, nous ne pouvons conclure.

CONCLUSIONS

Le psoriasis est une maladie chronique fréquente qui atteint 1 à 3 % de la population, et même si cette maladie ne met que rarement la vie du patient en danger, son retentissement sur la qualité de vie justifie que dermatologues, rhumatologues, médecins généralistes et psychologues s'unissent pour prendre en charge les patients de façon globale.

Si aucun traitement ne peut être considéré comme curatif en 2007, nous disposons de nombreux outils qui nous permettent d'obtenir des rémissions plus ou moins durables et dont le choix devra tenir compte du patient, de sa maladie et de son environnement. En

particulier, les nouvelles thérapies “ biologiques ” du psoriasis représentent une avancée certaine parce qu’elles se sont développées parallèlement à l’amélioration des connaissances physiopathologiques qui ont révélé le cœur du problème, à savoir l’activation des lymphocytes T. La place précise de ces thérapies biologiques, leur efficacité comparée et leur sécurité devront encore faire l’objet d’investigations complémentaires³⁰.

De nouvelles voies thérapeutiques se dessineront certainement encore dans un avenir proche et seront le résultat d’une meilleure compréhension du rôle des cellules dendritiques dans l’activation des lymphocytes, de celui des kératinocytes et notamment des protéines cytoplasmiques STAT3, qui interviennent dans la transmission des signaux extracellulaires au noyau, et enfin des facteurs de transcription qui participent à la prolifération et à la différenciation cellulaire¹.

Il s’agira alors de mener de larges études comparatives afin de connaître de façon précise et pour chaque molécule le profil d’efficacité et de tolérance, et le rapport coût/efficacité.

BIBLIOGRAPHIE

- Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG : Pathogenesis and treatment of psoriasis. *Nature* 2007 ; 445 : 866-73
- Elder JT, Nair RP, Guo SW, Henseler T, Christophers E, Voorhees JJ : The genetics of psoriasis. *Arch Dermatol* 1994 ; 130 : 216-24
- Ortonne JP : Recent developments in the understanding of the pathogenesis of psoriasis. *Br J Dermatol* 1999 ; 140 (Suppl 54) : 1-7
- Schlaak JF, Buslau M, Jochum W *et al.* : T cells involved in psoriasis vulgaris belong to the Th1 subset. *J Invest Dermatol* 1994 ; 102 : 145-9
- De Rie MA, Goedkoop AY, Bos JD : Overview of psoriasis. *Dermatol Ther* 2004 ; 17 : 341-9
- Tobin AM, Kirby B : TNF-alpha inhibitors in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Bio Drugs* 2005 ; 19 : 47-57
- Yawalkar N, Braathen LR : Le psoriasis vulgaire : de la pathogenèse au traitement. *Forum Med Suisse* 2006 ; 6 : 549-54
- Baker BS, Fry L : The immunology of psoriasis. *Br J Dermatol* 1992 ; 126 : 1-9
- Sibilla J : Psoriasis : skin and joints, same fight ? *JEADV* 2006 ; 20 (Suppl 2) : 56-72
- Smith CH, Barker JN : Psoriasis and its management. *BMJ* 2006 ; 333 : 380-4
- Lapeyre H, Hellot MF, Joly P : Motifs d’hospitalisation des maladies atteints de psoriasis. *Ann Dermatol Venereol* 2007 ; 134 : 433-6
- Provost P, Marques Da Costa C, Sessego B, Bentin J, Vereecken P : Dermatologists and psoriatic arthritis in psoriatic patients : advocating multidisciplinary. Poster P111, 2nd International Congress of Psoriasis, Paris, 21-24/06/2007
- Kragballe K, Austad J, Barnes L *et al.* : Efficacy results of a 52-week, randomised, double-blind, safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Daivobet/Dovobet/Taclonex) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2006 ; 213 : 319-26
- van de kerkhof PC, Wasel N, Kragballe K, Cambazard F, Murray S : A two-compound product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate provides rapid, effective treatment of psoriasis vulgaris regardless of baseline disease severity. *Dermatology* 2005 ; 210 : 294-9
- Tinio P, Lebwohl MG : Topical calcineurin inhibitors. In : Mild to Moderate psoriasis. Koo JYM, Lebwohl MG, Lee CS, eds. New York, London, Informa Healthcare, 2006
- Smith CH, Anstey AV, Barker JNWN *et al.* : British association of dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. *Br J Dermatol* 2005 ; 153 : 486-97
- Chong BF, Wong HK : Immunobiologics in the treatment of psoriasis. *Clin Immunol* 2007 ; 123 : 129-38
- Boehncke WH, Prinz J, Gottlieb AB : Biologic therapies for psoriasis. A systematic review. *J Rheumatol* 2006 ; 33 : 1447-51
- Lebwohl M, Christophers E, Langley R, Ortonne JP, Roberts J, Griffiths CE : Alefacept Clinical Study Group. An international, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial of intramuscular alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2003 ; 139 : 719-27
- Gottlieb AB : Maintenance of efficacy and safety with continuous efalizumab therapy in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis : final phase IIIb study results. *J Am Acad Dermatol* 2005 ; 52 : P4
- Victor FC, Gottlieb AB, Menter A : Changing paradigms in dermatology : tumor necrosis factor alpha (TNF- α) blockade in psoriasis and psoriatic arthritis. *Clinics Dermatol* 2003 ; 21 : 392-7
- Jacobi A, Mahler V, Schuler G, Hertl M : Treatment of inflammatory dermatoses by tumour necrosis factor antagonists. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006 ; 20 : 1171-87
- Mazer JM : Laser pulse à colorant et psoriasis. In : Les Lasers en dermatologie. Dahan S, Michaud T, eds. Paris, Doin, 2004
- Erceg A, Bovenschen HJ, van de Kerkhof PC, Seyger MM : Efficacy of the pulsed dye laser in the treatment of localized recalcitrant plaque psoriasis : a comparative study. *Br J Dermatol* 2006 ; 155 : 110-4
- Goldinger SM, Dummer R, Schmid P, Prinz Vavricka M, Burg G, Lauchli S : Excimer laser *versus* narrow-band UVB (311 nm) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2006 ; 213 : 134-9
- Hollo P, Gonzalez R, Kasa M, Horvath A : Synchronous balneophototherapy is effective for the different clinical types of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005 ; 19 : 578-81
- Gambichler T, Tomi NS, Kreuter A : Controlled clinical trials on balneophototherapy in psoriasis. *Br J Dermatol* 2006 ; 154 : 802-3
- Schleyer V, Radakovic-Fijan S, Karrer S *et al.* : Disappointing results and low tolerability of photodynamic therapy with topical 5-aminolaevulinic acid in psoriasis. A randomized, double-blind phase I/II study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006 ; 20 : 823-8
- Matz H, Orion E, Wolf R : Balneotherapy in Dermatology. *Dermatol Ther* 2003 ; 16 : 132-40
- van de Kerkhof PC, Mrowietz U, Segaert S, Kragballe K : Comparative efficacy of topical antipsoriatic treatments, systemic treatment and biologics : is severity assessment beyond Psoriasis Area and Severity Index a necessity ? *Br J Dermatol* 2007 ; 156 : 771-2

Correspondance et tirés à part :

P. VEREECKEN
C.H.U. Brugmann
Service de Dermatologie
Place A. Van Gehuchten 4
1020 Bruxelles

Travail reçu le 18 juin 2007 ; accepté dans sa version définitive le 3 juillet 2007.