

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

*République Algérienne Démocratique et Populaire*

Ministère de l'Enseignement  
Supérieur et de la Recherche  
Scientifique

Université Abou Bekr Belkaid  
Tlemcen

Faculté de médecine Tlemcen

Département de médecine



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة أبي بكر بلقايد تلمسان

كلية الطب

قسم الطب

CHU Tlemcen

Service de Dermatologie

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE POUR L'OBTENTION DU  
DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE

Thème:

**La biothérapie dans le psoriasis**

Présenté par : **ABDELLAOUI Nadjat**

**GUETTAB Fatima Zohra**

Sous l'encadrement de :

**P r. DAHMANI Boumediene**

Année Universitaire 2020-2021

## **Dédicace :**

Nous dédions ce modeste travail avec une profonde sincérité :

A nos chers parents.

A tous nos respectueux professeurs de la faculté de médecine  
Tlemcen.

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'édition  
de ce travail.

## **Remerciements :**

Au Grand dieu, le grand créateur.

À monsieur le professeur DAHMANI.B qui nous a fait l'honneur d'être notre encadreur, pour son encouragement continu et aussi d'être toujours là pour nous écouter, nous aider et nous guider à retrouver les bonnes sources et la meilleure méthodologie par sa sagesse et ses précieux conseils et sa compétence médicale.

Enfin nous tenons également à remercier toute l'équipe de service de dermatologie- vénéréologie: les Maitres Assistantes, les assistantes, les résident(e)s, les infirmiers...etc.

# Liste d'abréviations

HLA : human leucocyte antigen

DA : dermatite atopique

DS : dermatite séborrhéique

AMM : autorisation de la mise au marché

UVA : ultra-violet

HAS : haute autorité de santé

PASI: psoriasis area and severity index

PRG : pityriasis rosé de Gilbert

LP : lichen plan

MF : mycosis fongoïde

MTX : méthotrexate

RCUH : rectocolite ulcéro- hémorragique

IBD3: Inflammatory bowel disease 3

IL: interleukine

DCI : la dénomination commune internationale

IDR : intradermoréaction

OR : odds ratio

CRI : club rhumatisme inflammatoire

IG : immunoglobuline

DV : dérivé de vitamine d

DC: dermocorticoïde

BSA: body surface area

AcM : anticorps monoclonale

PGA : Physician global Assesment

CRAT : centre de référence des agents tératogènes

TNF : tumor necrosis factor

# Liste de figures

|   |    |
|---|----|
| Figure 1 : différence entre peau saine et un psoriasis.....                                     | 15 |
| Figure 2:lésions élémentaire du psoriasis .....   | 15 |
| Figure 3: représentation schématique de la peau humaine et de ses principaleux composants ..... | 17 |
| Figure 4: Représentation schématique d'une coupe transversale de l'épiderme humain.....         | 18 |
| Figure 5: coupe d'épiderme .....  | 18 |
| Figure 6: Schéma de l'appareil unguéal.....   | 22 |
| Figure 7: coupe du derme .....  | 23 |
| Figure 8: coupe histologique d'une plaque de psoriasis. ....                                    | 23 |
| Figure 9: activation immunitaire dans le psoriasis .....  | 28 |
| Figure 10: rôle des cellules dendritiques dans la physiopathologie du psoriasis. ....           | 28 |
| Figure 11: mécanisme inflammatoire (Nestle et Al. 2009). ....                                   | 29 |
| Figure 12: plaque de psoriasis (coude). ....  | 31 |
| Figure 13: psoriasis en gouttes. ....   | 31 |
| Figure 14: psoriasis du cuir chevelu (ici rasé). ....   | 34 |
| Figure 15: psoriasis en plaque.....   | 34 |
| Figure 16: psoriasis du visage (rare). ....   | 35 |
| Figure 17: érythrodermie psoriasique, forme sèche. ....   | 35 |
| Figure 18: psoriasis des langes.....  | 36 |
| Figure 19: psoriasis inversé. ....  | 36 |
| Figure 20: psoriasis de l'ongle (en dé à coudre). ....  | 37 |
| Figure 21: mycosis fongoïde.....  | 40 |
| Figure 22: lichen plan. ....  | 40 |

|   |    |
|---|----|
| Figure 23: pityriasis rosé de Gilbert .....   | 41 |
| Figure 24: polyarthrite psoriasique.....  | 44 |
| Figure 25: BSA .....  | 48 |
| Figure 26: bilan de prise en charge du psoriasis. (Vidal Recos 2009). .....   | 59 |
| Figure 27: évolution des lésions cutanées psoriasiques avant (image de gauche) et après 20 séances de puvathérapie (image de droite)..... | 61 |
| Figure 28: Anticorps monoclonaux et protéine de fusion utilisés dans le psoriasis .....   | 66 |
| Figure 29: immunoglobuline (Ig).....  | 70 |
| Figure 30: deux patients avant et après traitement biologique de psoriasis .....  | 77 |
| Figure 31: le rôle TNF $\alpha$ dans la physiopathologie dans le psoriasis. ....  | 79 |
| Figure 32: effets paradoxaux les anti- TNf alpha.....   | 81 |
| Figure 33: Infliximab : avant traitement et après 24 semaines de traitement .....   | 86 |
| Figure 34: Adalimumab : avant traitement et après 16 semaines de traitement .....   | 90 |
| Figure 35: Etanercept : avant traitement et après 12 semaines de traitement .....   | 94 |
| Figure 36: Ustekinumab : avant traitement et après 52 semaines de traitement.....   | 99 |

# Liste des tableaux

|   |     |
|---|-----|
| Tableau 1: Les critères CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis).d'après Taylor w.et coll. .... | 43  |
| Tableau 2: principales stratégies thérapeutiques pour le psoriasis.....   | 50  |
| Tableau 3: classification des corticoïdes locaux et leurs formes galéniques. ....                               | 60  |
| Tableau 4: méthotrexate (forme galénique et dosage).....  | 62  |
| Tableau 5: rappel d'utilisations des topiques externes .....  | 63  |
| Tableau 6: les anti-TNF alpha et leur mecanisme d'action .....  | 95  |
| Tableau 7: biothérapies disponibles .....   | 107 |

# Table des matières

|  |    |
|--|----|
| Dédicace :.....                                  | 1  |
| Remerciements :.....                             | 2  |
| Liste d'abréviations .....                       | 3  |
| Liste de figures.....                            | 5  |
| Liste des tableaux .....                         | 7  |
| Introduction : .....                             | 12 |
| Chapitre1 : le psoriasis .....                   | 13 |
| 1 Définition :.....                              | 14 |
| 2 Epidémiologie :.....                           | 16 |
| 3 Histologie :.....                              | 17 |
| 3.1 Histologie de la peau :.....                 | 17 |
| 3.1.1 Epiderme :.....                            | 17 |
| 3.1.2 Derme : .....                              | 20 |
| 3.1.3 Jonction dermo-épidermique : .....         | 21 |
| 3.1.4 Hypoderme :.....                           | 21 |
| 3.1.5 Ongles :.....                              | 21 |
| 3.2 Histologie de la plaque de psoriasis : ..... | 24 |
| 4 Etiopathogénie : .....                         | 25 |
| 4.1 Prédisposition génétique :.....              | 25 |
| 4.2 Facteurs infectieux : .....                  | 25 |
| 4.3 Facteurs psychologiques :.....               | 26 |

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 4.4   | Les traumatismes :.....                | 26 |
| 4.5   | Les facteurs climatiques : .....       | 26 |
| 4.6   | Activation immunitaire : .....         | 26 |
| 4.7   | Causes médicamenteuses :.....          | 27 |
| 4.8   | Tabac et alcool : .....                | 27 |
| 4.9   | L'obésité : .....                      | 28 |
| 5     | Etude clinique : .....                 | 30 |
| 5.1   | La lésion élémentaire :.....           | 30 |
| 5.2   | Organisation et topographie :.....     | 30 |
| 5.3   | Signes fonctionnels :.....             | 30 |
| 6     | Formes cliniques : .....               | 32 |
| 6.1   | Psoriasis chronique en plaques : ..... | 32 |
| 6.1.1 | Psoriasis inversé :.....               | 32 |
| 6.1.2 | Psoriasis séborrhéique : .....         | 32 |
| 6.1.3 | Psoriasis du visage : .....            | 32 |
| 6.1.4 | Psoriasis du cuir chevelu : .....      | 32 |
| 6.1.5 | Psoriasis palmoplantaire :.....        | 33 |
| 6.1.6 | Psoriasis unguéal :.....               | 33 |
| 6.2   | Psoriasis en gouttes : .....           | 33 |
| 6.3   | Les psoriasis pustuleux :.....         | 33 |
| 6.4   | Psoriasis érythrodermiques :.....      | 34 |
| 7     | Diagnostic différentiel : .....        | 38 |
| 7.1   | Dermatite atopique : .....             | 38 |
| 7.2   | Dermite séborrhéique : .....           | 38 |
| 7.3   | Pityriasis rosé de Gibert :.....       | 38 |

|  |   |    |
|--|---|----|
| 7.4  | Lichen plan :   | 39 |
| 7.5  | Mycosis fongoïde :                                    | 39 |
| 8  | Comorbidité <sup>[11]</sup> :                         | 42 |
| 8.1  | Rhumatisme psoriasique :                              | 42 |
| 8.2  | Atteinte digestive :                                  | 45 |
| 8.3  | Syndrome métabolique et pathologie cardiovasculaire : | 45 |
| 8.4  | Cancers :   | 45 |
| 9  | Evolution :   | 47 |
| 10   | Traitement :  | 49 |
| 10.1   | Le but du traitement :                                | 49 |
| 10.2   | Les moyens :  | 49 |
| 10.2.1   | Traitements locaux :                                  | 49 |
| 10.2.2   | Traitement physique :                                 | 53 |
| 10.2.3   | Traitements systémiques :                             | 53 |
| 11   | Education thérapeutique et suivi :                    | 64 |
| chapitre2 : La biothérapie dans le psoriasis. .... |   | 65 |
| 1  | Définition :  | 66 |
| 2  | Historique :  | 67 |
| 3  | Structures :  | 68 |
| 3.1  | Les anticorps monoclonaux :                           | 68 |
| 3.2  | Les protéines de fusions:                             | 69 |
| 4  | Nomenclature :  | 71 |
| 5  | Objectifs de la biothérapie :                         | 73 |
| 6  | Cibles de la biothérapie :                            | 74 |
| 7  | Avantages, inconvénients de la biothérapie :          | 75 |

|        |  |     |
|--------|--|-----|
| 8      | Précautions d'utilisation de la biothérapie : .....                    | 76  |
| 9      | Contre-indications communes aux biothérapies:.....                     | 77  |
| 10     | Principales molécules de la biothérapie utilisées en psoriasis : ..... | 78  |
| 10.1   | Les anti-TNF : .....   | 78  |
| 10.1.1 | A.1 Infliximab (Rimicade) :.....                                       | 81  |
| 10.1.2 | Adalimumab (Humira®) : .....   | 87  |
| 10.1.3 | Etanercept (Enbrel®) :.....  | 91  |
| 10.2   | MODULATEURS DE LA MIGRATION DES CELLULES T : .....                     | 96  |
| 10.2.1 | Ustekinumab : Stélara®:.....   | 96  |
| 10.2.2 | Sécukinumab :.....   | 100 |
| 10.2.3 | Ixekizumab (Taltz®) :.....   | 101 |
| 10.2.4 | BRODALUMAB (Kyntheum) :.....   | 103 |
| 10.2.5 | Alefacept (Amevive®) :.....  | 104 |
|        | Conclusion : .....   | 108 |
|        | Bibliographie :.....   | 110 |

## **Introduction <sup>[1]</sup> :**

---

Le psoriasis est l'une des « grandes pathologies » de la dermatologie dont l'incidence augmente au fil des années. Il s'agit d'une maladie systémique à expression cutanée et rhumatismale, qui bénéficie actuellement de progrès rapides et significatifs des avancées thérapeutiques avec l'arrivée des traitements biologiques ou biothérapies qu'ont fait la preuve de leur efficacité et de leur bonne tolérance dans de nombreuses pathologies, notamment en dermatologie inflammatoire où elles sont désormais des outils essentiels de la prise en charge des formes sévères d'un nombre croissant de dermatoses. Néanmoins, l'emploi de ces biothérapies déborde largement de ce cadre et de nombreux développements sont en cours, avec les molécules disponibles mais également avec de nouvelles molécules. Bien qu'associées à une bonne tolérance globale, les biothérapies restent un traitement d'exception réservé aux patients les plus sévères et/ou en échec des traitements conventionnels. Par ailleurs, les effets indésirables potentiellement sévères et/ou invalidants doivent être systématiquement dépistés et traités précocement. La collaboration avec le médecin traitant est essentielle, ce dernier comme un acteur majeur dans la prise en charge doit être informé de la mise en route de la biothérapie et, si nécessaire, des principales modalités de suivi.

Alors dans cette modeste thèse on va essayer d'aborder deux chapitres d'abord le psoriasis dans sa globalité et secondairement on entamera le traitement biologique dans le psoriasis.

# **Chapitre 1 : Le poriasis**

## **1 Définition <sup>[2]</sup> :**

« Ce qui est simple est faux mais ce qui complexe est inutilisable », disait à peu près Paul Valéry... Définir une pathologie aussi protéiforme que le psoriasis en gardant de ces deux écueils est plus délicat qu'il n'y paraît car rien n'est simple dans cette maladie et sa définition même pose problème.

Toutefois, on peut proposer la formule suivante qui s'efforce d'intégrer les données les plus représentatives :

Maladie souvent génétique mi-inflammatoire, mi-proliférative, non contagieuse, chronique, plus ou moins invalidante sur le plan esthétique et fonctionnel, caractérisée par une accélération importante du renouvellement épidermique, associée à une inflammation dermique surtout mononucléée, se présentant sous la forme de lésions érythémato-squameuses parfois pustuleuses prédominant aux zones de friction (zones bastions), localisées ou généralisées touchant même les plis et les muqueuses, évoluant par poussées, et pouvant s'accompagner d'atteintes extra-cutanées notamment articulaires. Cette dermatose est souvent associée à un syndrome métabolique qui inclut du surpoids, du diabète et de l'hypertension artérielle.

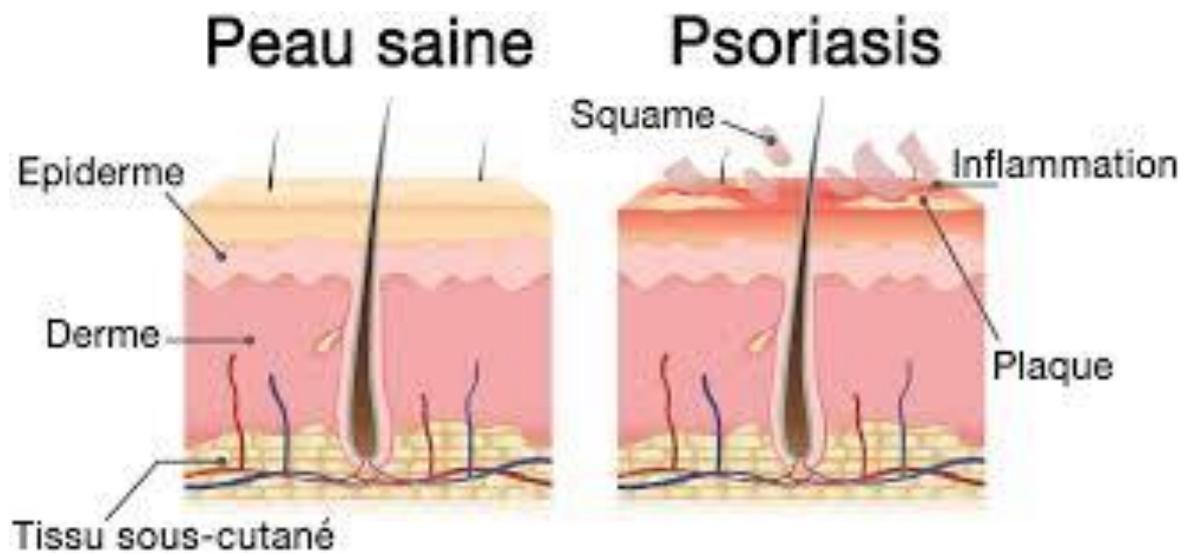


Figure 1 : différence entre peau saine et un psoriasis

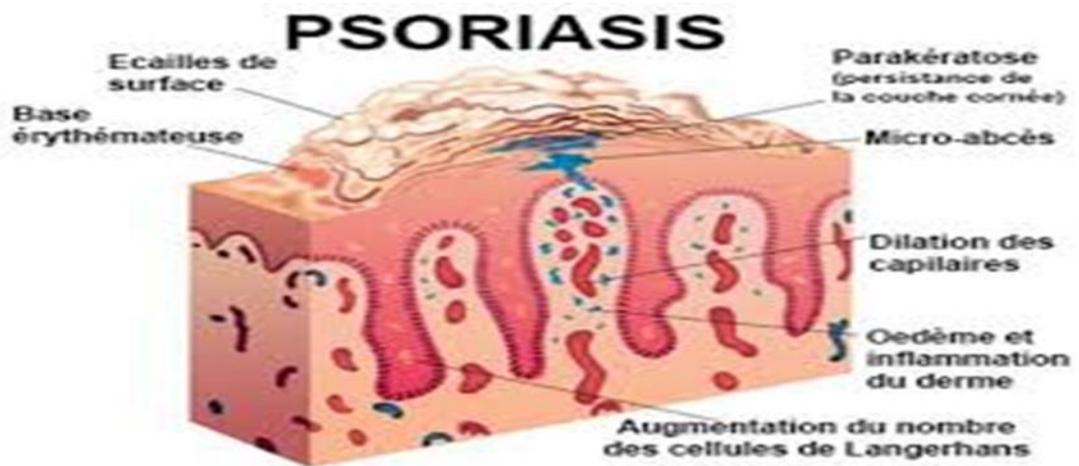


Figure 2: lésions élémentaire du psoriasis

## **2 Epidémiologie** <sup>[3]</sup> :

Le psoriasis affecte les deux sexes de manière équivalente. Sa prévalence varie en fonction de facteurs ethniques et environnementaux. Elle est plus particulièrement élevée dans la population blanche des pays occidentaux où elle s'échelonne de 1,5 % (Europe centrale) à 5% (Norvège) alors qu'elle reste faible chez les Africains de l'Ouest, les noirs Américains, les Asiatiques.

Le psoriasis peut débuter à tous les âges de la vie et être présent dès la naissance. L'âge de début moyen est évalué à 33 ans avec 75 % des cas débutant avant 46 ans. On distingue deux pics de début de la maladie qui ont servi à définir deux types de psoriasis chronique en plaques.

Le type I, qui correspond à 75 % des patients, à un début précoce avant 40 ans avec un pic qui culmine à l'âge de 16 ans chez les femmes et de 22 ans chez les hommes. Il s'agit d'une forme souvent familiale, fortement associée à l'allèle HLA-Cw\*0602 (85 %), sévère dans son étendue est marquée par des rechutes fréquentes.

Le psoriasis de type II a un début tardif, après 40 ans, avec un pic qui culmine à 57 ans chez les femmes et 60 ans chez les hommes. Chez ces patients, la maladie est moins agressive, se développe rarement dans un contexte familial et est faiblement associée à HLA-Cw\*0602 (15 %).

### 3 Histologie <sup>[4.5]</sup>:

#### 3.1 Histologie de la peau :

La peau et ses annexes (glandes sudoripares et sébacées, poils et ongles) forment un ensemble d'organes extrêmement complexe qui assument de nombreuses fonctions dont la plus importante est la protection.

Son épaisseur varie entre 1,5 et 4 mm voir plus dans certaines régions du corps, est formée de deux parties distinctes, l'épiderme et le derme. (fig. 03)

##### 3.1.1 Epiderme :

L'épiderme est la principale structure protectrice du corps, formé d'un épithélium stratifié squameux kératinisé qui se compose de quatre types de cellules. (fig. 04) (fig. 05)

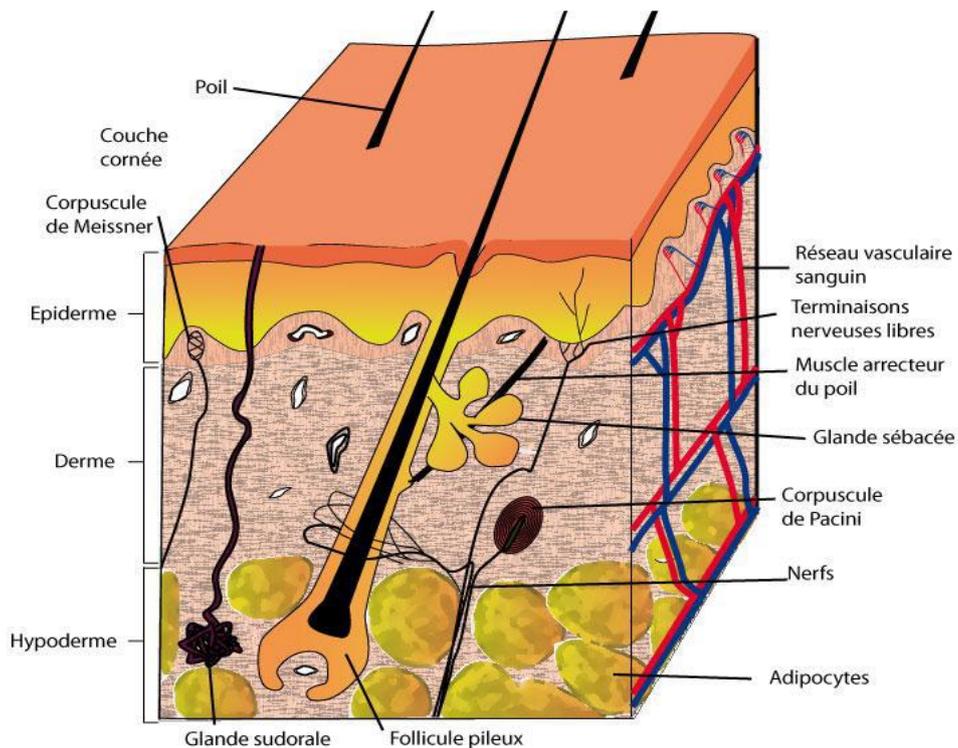


Figure 3: représentation schématique de la peau humaine et de ses principaux composants

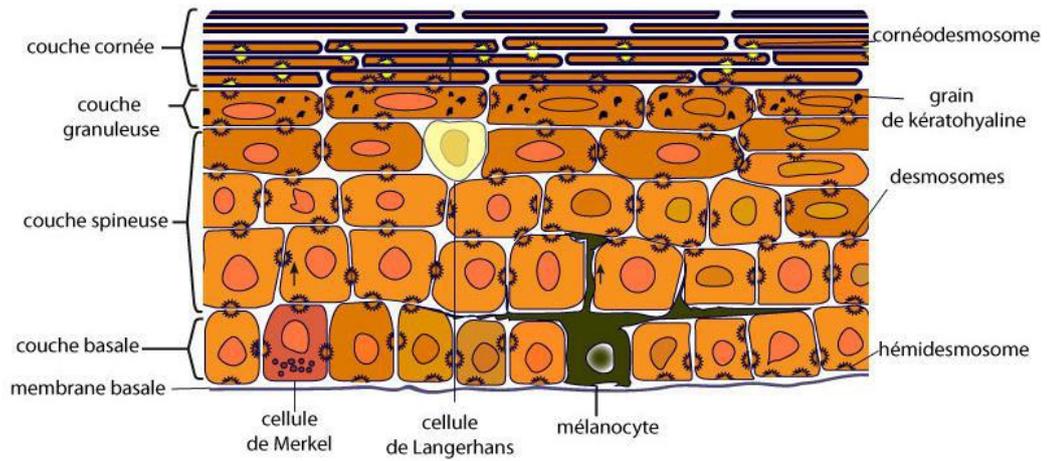


Figure 4: Représentation schématique d'une coupe transversale de l'épiderme humain

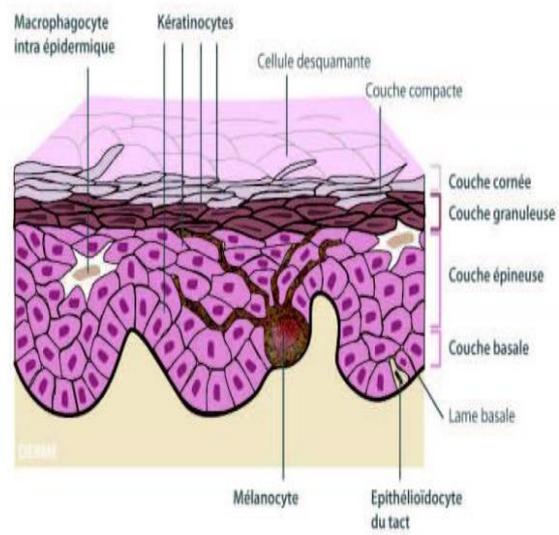


Figure 5: coupe d'épiderme

### 3.1.1.1 Cellules de l'épiderme :

#### a) Kératinocytes :

SE trouvent en plus grand nombre dans l'épiderme (85%). Leur rôle principal consiste à produire de la kératine, qui a une très grande importance dans la cohésion et la résistance élastique de l'épiderme.

#### b) Mélanocytes :

Ils sont beaucoup moins nombreux que les KC (5%), de forme étoilée ayant pour fonction la synthèse de la mélanine au cours d'un processus appelé « mélanogénèse » durant lequel se déroule une succession de réactions transformant la tyrosine en mélanine, retrouvés dans les couches profondes de l'épiderme.

#### c) Cellules de Merkel :

Représentant 1 à 5% des cellules totales de l'épiderme, ce sont des cellules hémisphériques situées à la jonction de l'épiderme et du derme, localisées au sommet des crêtes épidermiques et au niveau des follicules pileux. Elles contiennent des granules et des vésicules neurosécrétoires mais aussi des filaments de kératine. Elles émettent des dendrites dans l'épiderme.

Sont particulièrement abondantes au niveau des lèvres, des paumes, de la pulpe des doigts et du dos des pieds. Ce sont des cellules neuroendocrines qui produisent des neuromédiateurs et des hormones, faisant partie des cellules épithéliales car elles expriment des kératines.

#### d) Cellules de Langerhans :

Appellées également macrophagocytes intraépidermiques, situées dans la couche basale de l'épiderme, constituées d'un corps cellulaire arrondi et de prolongements dendritiques s'insinuant entre les KC en formant un réseau plus ou moins continu leur conférant la forme d'une étoile. Elles représentent 2 à 5% des cellules totales de l'épiderme, et appartiennent au groupe des cellules présentatrice d'antigène en jouant un rôle dans la tolérance pour les Ag du soi.

### 3.1.1.2 Couches de l'épiderme :

L'épiderme est constitué de cinq couches de cellules, ou strates. De la plus profonde à la plus superficielle ; la couche basale, la couche épineuse, la couche granuleuse, la couche claire et la couche cornée.

#### a) Couche basale (stratum basale) :

Appelée également couche germinative, elle est fixée au derme sous-jacent par une bordure ondulée formée d'une membrane basale dont les principaux constituants sont élaborés par les KC de cette couche.

Elle se compose d'une seule épaisseur de cellules cylindriques ou cubiques, qui se renouvellent continuellement, constituée des KC les plus jeunes

10 à 25% des cellules de la couche basale sont des Mc. Leurs prolongements s'étendent vers les KC et peuvent atteindre les cellules épineuses du *stratum spinosum*.

b) Couche épineuse (*stratum spinosum*) :

Appelée également corps muqueux de Malpighi, elle contient plusieurs épaisseurs de grosses cellules polyédriques. Dans cette couche, les KC présentent une forme irrégulière (hérissée), d'où leur nom de cellules épineuses. Des granules de mélanine et des macrophagocytes intra-épidermiques sont disséminés parmi les Kc.

c) Couche granuleuse (*stratum granulosum*) :

Mince, elle est constituée de trois à cinq épaisseurs de cellules dans lesquelles les KC changent considérablement d'aspect. Ils s'aplatissent, la membrane plasmique qui les entoure s'épaissit, tandis que leur noyau et leurs organites commencent à se désintégrer, par suite de la libération d'enzymes par les lysosomes. Ce processus devient particulièrement massif lors de la transformation des KC granuleux les plus superficiels en cornéocytes dans le but de faire des couches supérieures la région la mieux renforcée de la peau.

d) Couche claire (*stratum lucidum*) :

C'est une couche de transition formée de quelques épaisseurs de KC clairs, aplatis et morts, aux contours mal définis. Cette couche n'existe que dans la peau épaisse.

e) Couche cornée (*stratum corneum*) :

C'est la couche la plus superficielle de l'épiderme, se compose de cellules kératinisées ou cornées, ou encore cornéocytes, empilées les unes sur les autres, et pouvant occuper jusqu'aux trois quarts de l'épaisseur de l'épiderme, ressemble à un mur de briques où le mortier serait les glycolipides.

L'enveloppe cornée des cornéocytes joue un rôle important dans la fonction barrière de la peau, elle est composée de nombreuses protéines, doublée par une monocouche lipidique de céramides.

### 3.1.2 Derme :

Constitue la partie la plus profonde de la peau. Seul le derme est vascularisé. C'est un tissu conjonctif à la fois résistant et flexible qui est principalement composé d'une matrice extracellulaire produite par les fibroblastes. Sa matrice gélatineuse est imprégnée d'une grande quantité de collagène, d'élastine et de réticuline. Le derme est classiquement divisé en deux couches :

- la zone papillaire : une mince couche de tissu conjonctif aréolaire composée de fibres de collagène et d'élastine entrelacées qui permettent le passage de nombreux vaisseaux sanguins ainsi que de neurofibres.

- la zone réticulaire, plus profonde, s'étend sur environ 80% de l'épaisseur du derme. Elle est composée de tissu conjonctif dense irrégulier. Les fibres collagènes du derme confèrent à la peau la résistance et l'élasticité qui lui sont nécessaires pour protéger le derme contre les piqûres et les éraflures. De plus, elles fixent l'eau et contribuent ainsi à l'hydratation de la peau. Les fibres d'élastine procurent à la peau la capacité de retrouver sa forme après un étirement. (fig. 07)

### 3.1.3 Jonction dermo-épidermique :

Elle apparaît entre les KC basaux et le derme papillaire comme une ligne ondulée, fine et homogène, où alternent les saillies de l'épiderme dans le derme (crêtes épidermiques) et les saillies du derme dans l'épiderme (papilles dermiques). La structure de cette jonction est beaucoup plus complexe qu'elle n'y paraît. De l'épiderme vers le derme, elle comprend la membrane cytoplasmique des cellules basales de l'épiderme (KC, Mc et cm), la *lamina lucida* et la *lamina densa*.

### 3.1.4 Hypoderme :

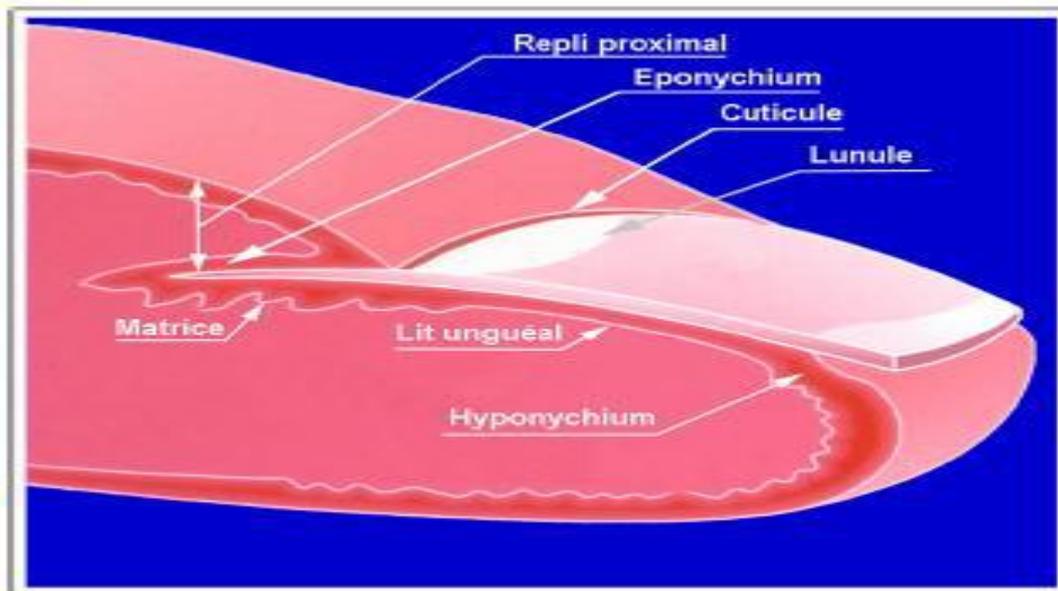
Juste sous la peau se trouve l'hypoderme. Il ne fait pas véritablement partie de la peau, mais il est en interaction fonctionnelle avec elle puisqu'il lui permet d'assurer certaines de ses fonctions de protection. Il est constitué de lobes eux-mêmes subdivisés en petits lobules graisseux séparés par des septums interlobulaires servant de passage aux vaisseaux et nerfs destinés au derme. En plus de son rôle de réserve d'énergie grâce à ces graisses, il relie la peau aux structures sous-jacentes, comme les muscles, tout en lui accordant suffisamment de jeu pour qu'elle puisse glisser sur ces structures. C'est cette composition et cette fluidité qui permet d'absorber les chocs, d'éviter les pertes de chaleur et nous protéger des coups.

### 3.1.5 Ongles :

Un ongle est une modification écailleuse de l'épiderme qui forme une couverture de protection claire sur la face dorsale de la partie distale d'un doigt ou d'un orteil. Contrairement à l'épiderme qui renferme de la kératine molle, les ongles contiennent de la kératine dure. Constitué d'une extrémité libre, d'un corps et d'une racine proximale et le lit de l'ongle qui est richement innervé.

Les ongles présentent normalement une teinte rosée en raison de l'abondance des capillaires se trouvant dans le derme sous-jacent. La région qui repose sur la partie la plus épaisse de la matrice

de l'ongle apparaît cependant sous la forme d'un croissant blanc appelé lunule. Les bordures proximale et latérales de l'ongle sont recouvertes d'un pli cutané appelé vallum de l'ongle, ou repli sus-unguéal. La région épidermique située sous l'extrémité libre de l'ongle où la saleté et les débris ont tendance à s'accumuler est appelée hyponychium. (fig. 06)



*Figure 6: Schéma de l'appareil unguéal*

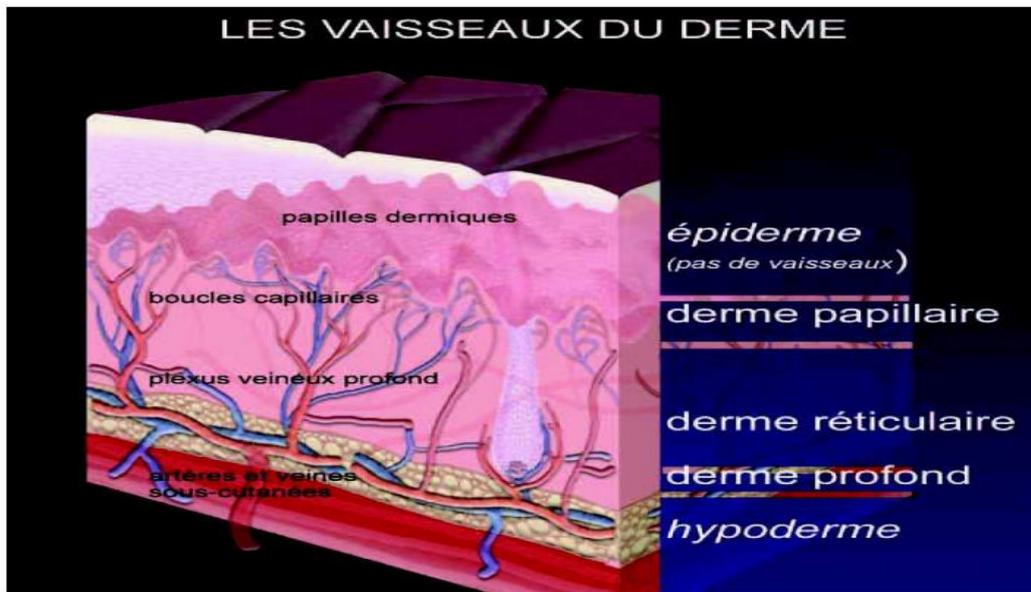


Figure 7: coupe du derme

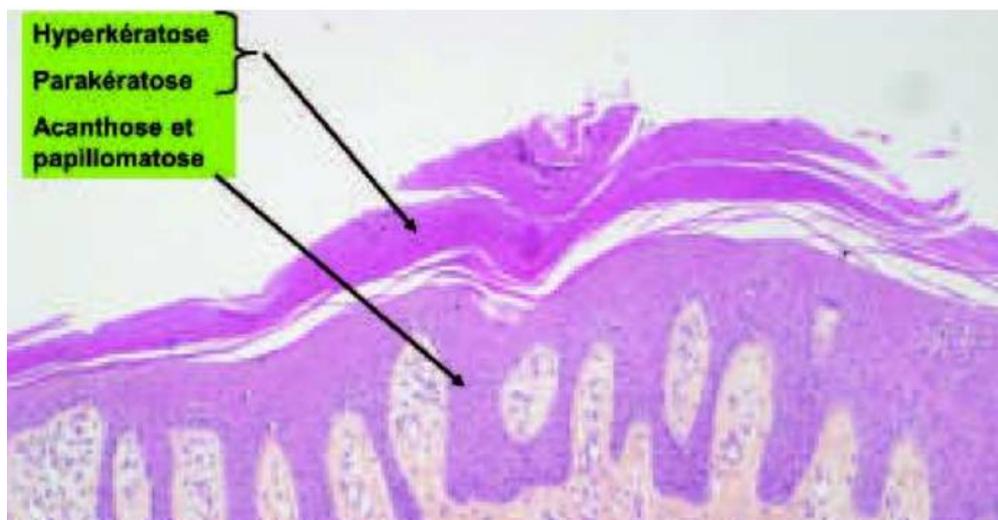


Figure 8: coupe histologique d'une plaque de psoriasis.

### 3.2 Histologie de la plaque de psoriasis :

Classiquement dans le psoriasis en plaques constitué on observe : (fig.08)

- une hyperplasie épidermique avec hyperkératose para kératosiques
- une acanthose ainsi qu'une hyper papillomatose de l'épiderme
- des crêtes épidermiques allongées et massuées.
- On voit parfois au sein de la para kératose des micro-abcès de Munroe-Sabouraud (constitués majoritairement de polynucléaires neutrophiles et de quelques lymphocytes).
- On peut voir au niveau des cellules basales de l'épiderme des mitoses, témoignant de l'activité mitotique augmentée responsable de l'hyperplasie épidermique.
- Le derme superficiel est le siège d'un infiltrat inflammatoire minime (à prédominance de polynucléaires neutrophiles), et héberge des capillaires congestifs.
- En cas de psoriasis pustuleux on retrouve des pustules sur toute la hauteur de l'épiderme en plus des signes décrits précédemment.
- En cas de lésion précoce, on peut observer seulement un œdème dermique avec dilatation capillaire et infiltrat lymphocytaire, ainsi qu'une exocytose de lymphocytes dans le derme et une spongiose modérée, sans hyperkératose, qui survient secondairement

## **4 Etiopathogénie [6,7] :**

Malgré les innombrables travaux de recherche, les mécanismes exacts induisant à la maladie ne sont pas encore connus, mais différents facteurs ont été évoqués désignant le psoriasis comme une maladie multifactorielle complexe.

### **4.1 Prédisposition génétique :**

Plusieurs études ont considéré que la transmission de cette maladie est autosomique récessive avec une pénétration de 90 %.

La fréquence du psoriasis chez l'enfant serait de 30% si l'un des parents est atteint et de 60% si les deux parents sont atteints

Au moins 9 loci de susceptibilité ont été identifiés (nomenclature PSORS 1-9), notamment le PSORS1, situé sur le chromosome 6p et associé à l'allèle HLA-Cw6. De nouveaux gènes de susceptibilité au psoriasis sont continuellement découverts, notamment le SCL12A8. En outre, il semble que certains gènes puissent co-exister dans d'autres maladies auto-immunes. Par exemple, les gènes IL-12B et IL-23R sont partagés avec la maladie de Crohn et l'IL-23R avec la colite ulcéreuse. Les facteurs génétiques semblent également influencer sur la gravité. Les patients ayant une maladie de début précoce et d'évolution plus sévère ont une histoire familiale de psoriasis, alors que ceux ayant des formes à début plus tardif ont des manifestations plus modérées et en général pas d'antécédents familiaux.

### **4.2 Facteurs infectieux :**

Les infections streptococciques (angine, anite, vulvite, impétigo) peuvent déclencher des épisodes de psoriasis en gouttes, surtout chez l'enfant, via la production d'IL-17 et l'activation des cellules épidermiques. Il semble que toute infection, bactérienne ou virale, puisse déstabiliser la maladie

Selon les statistiques le psoriasis débute surtout après une infection orl : angine à répétition ou après une rhinopharyngite dans 10% des cas chez l'adulte et 30 à 50% des cas chez l'enfant et l'adolescent.

### 4.3 Facteurs psychologiques :

Le rôle des chocs émotifs dans le déclenchement de la maladie psoriasique ou dans la survenue de poussée est classique et retrouvée dans 70% des cas.

Le choc émotionnel est recherché systématiquement (cercle dépressive anxieux qu'il faut rompre par intervention psychologique).

### 4.4 Les traumatismes :

Chez environ un tiers des patients atteints de psoriasis, les traumatismes comme par exemple les vaccinations, l'enlèvement de pansements adhésifs, les morsures d'insectes et d'animaux, et les brûlures peuvent déclencher l'exacerbation des lésions psoriasiques ou le développement de nouvelles lésions. C'est ce qu'on appelle le phénomène de Koëbner,

### 4.5 Les facteurs climatiques :

Le psoriasis a tendance à s'aggraver dans les climats froids, et s'améliorer dans les climats chauds. Cela est dû à une exposition accrue aux rayons ultra-violets (UV), qui ont un effet immunosuppresseur, ou plutôt anti-inflammatoire sur la peau (base du traitement par photothérapie).

Cet effet du climat sur le psoriasis pourrait expliquer en partie la forte incidence de la maladie dans les pays d'Europe du Nord.

### 4.6 Activation immunitaire : (fig. 09) (fig. 10)

Les mécanismes pathogéniques impliqués dans le développement de la maladie psoriasique puis dans la formation des lésions de psoriasis peuvent se résumer dans les étapes suivantes :

- Etape de « sensibilisation » pendant laquelle les patients (individus génétiquement prédisposés) vont développer des LT spécifiques d'un antigène cutané. La localisation épidermique de la pathologie suggère que l'antigène est un auto-antigène des cellules épidermiques ou des cellules de Langerhans présentés par les cellules épidermiques.
- La phase de sensibilisation est mal caractérisée car asymptomatique. Elle doit se dérouler au niveau des organes lymphoïdes secondaires, en particulier les ganglions lymphatiques drainant la peau, par présentation d'antigènes cutanés aux LT CD4+ et CD8+ par les cellules dendritiques ayant migré de la peau au ganglion. Cette phase aboutit à la génération de lymphocytes T spécifiques effecteurs et mémoires qui vont re-circuler au niveau cutané.
- Les CPA sont activées et produisent des cytokines de la famille de l'IL-12 (IL-12 et IL-23) responsables de l'orientation de la réponse T vers la production de cytokines de type 1 et du TNF $\alpha$  facteur mitogène pour les LT.
- Le signal initiateur de cette activation des CPA reste inconnu est peut être:
  - +un microtraumatisme (phénomène de Koebner).
  - +une altération de la barrière cutanée.

+la présence de superantigène bactérien de la flore.  
+l'activation de la voie des ligands de Toll.

- L'activation des LT induit la synthèse de cytokines de type 1 parmi lesquelles le TNF $\alpha$  et l'IFN $\gamma$  sont les plus importantes car douées d'activité synergique et capables d'amplifier le signal par activation des cellules exprimant les récepteurs pour le TNF et pour l'IFN $\gamma$ .
- L'activation des cellules cutanées résidentes, dont les kératinocytes, aboutit à la production d'un ensemble de cytokines inflammatoires (IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-8) et de chimiokines.
- Cette « tempête cytokinique » permet le recrutement des leucocytes du sang dans le derme puis l'épiderme et la constitution de la réaction inflammatoire psoriasique responsable de la prolifération accrue des kératinocytes.

#### 4.7 Causes médicamenteuses :

Certains médicaments peuvent induire un psoriasis ou l'aggraver, dont l'imputabilité est plus ou moins débattue :

- Le lithium
- Les antipaludéens de synthèse
- Les anti-TNF $\alpha$ , avec des psoriasis paradoxaux induits
- Les bêtabloquants
- Autres : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, cyclines, interféron, anti-VEGF...

Une cause médicamenteuse doit donc être évoquée devant un psoriasis d'aggravation récente ou résistant au traitement.

#### 4.8 Tabac et alcool :

Le tabac est un facteur de risque de psoriasis, par augmentation du stress en revanche, chez des patients psoriasiques, le tabac n'est pas un facteur de risque de rhumatisme psoriasique, et il est parfois même décrit comme facteur protecteur paradoxal de l'atteinte rhumatismale .

La consommation d'alcool semble être augmentée chez les patients atteints de psoriasis par rapport à la population générale, mais son rôle de facteur déclenchant de la maladie est discuté, pouvant être également une conséquence de la souffrance psychologique liée à la maladie.

## 4.9 L'obésité :

L'obésité est un facteur de risque de psoriasis, avec augmentation de la fréquence du psoriasis en fonction de l'IMC, et une aggravation du psoriasis avec la prise pondérale.

À l'inverse, les expositions au soleil ont un effet bénéfique sur le psoriasis (base du traitement par photothérapie, à condition qu'elles soient limitées (une trop forte exposition agirait comme un traumatisme et favoriserait une poussée, avec les risques carcinologiques cutanés associés.

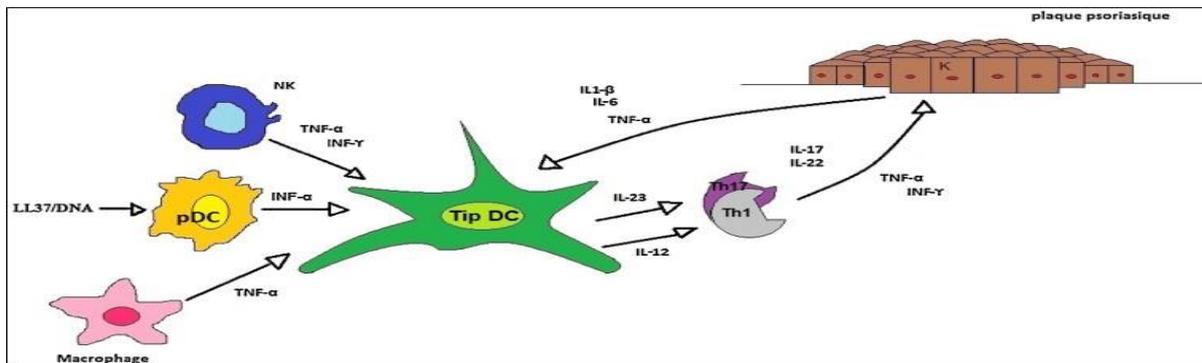


Figure 9: activation immunitaire dans le psoriasis

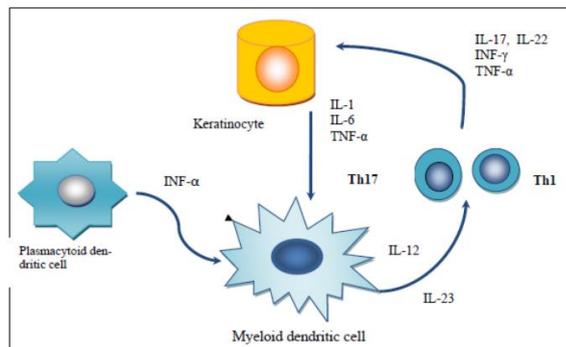


Figure 10: rôle des cellules dendritiques dans la physiopathologie du psoriasis.

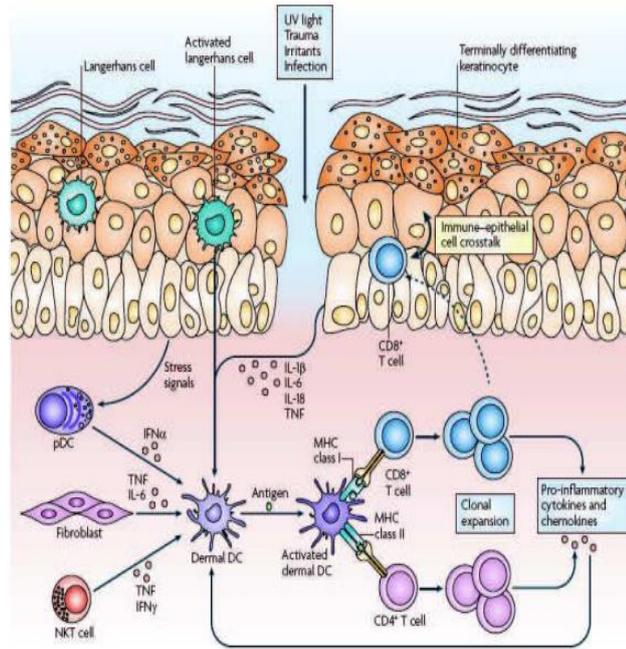


Figure 11: mécanisme inflammatoire (Nestle et Al. 2009).

## 5 Etude clinique <sup>[8]</sup> :

### 5.1 La lésion élémentaire :

La lésion élémentaire de psoriasis est une tache érythémateux squameuse arrondie ou ovale, légèrement en relief par rapport à la peau voisine, constituée par deux ordres de lésions superposées :

-Couche squameuse superficielle bien limitée de couleur blanchâtre et terne, parfois nacré ou micacé.

- l'érythème qui peut être caché par les squames, ne le laissant apparaître qu'en périphérie.

Le grattage méthodique de Brocq permet de constater :

- blanchiment très net des couches superficielles friables
- après plusieurs coupes de cuvettes les couches superficielles forment une poussière blanche, alors que les couches profondes plus cohérentes ont un aspect micacé : c'est la tache de bougie
- L'existence d'une dernière pellicule décollable qui s'enlève d'un bloc.
- L'apparition d'une rosée sanglante : ponctuation de fines gouttelettes hémorragiques traduisant la mise à nu des papilles dermiques.

### 5.2 Organisation et topographie :

+Selons les dimensions :

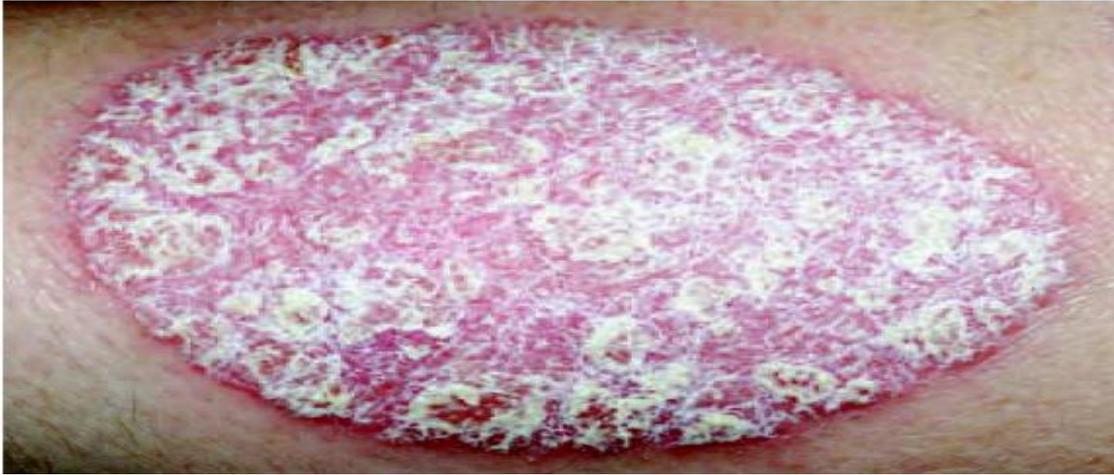
- En point punctata ou en gouttes gutta (fig. 13)
- Nummulaires
- En plaque (fig. 12)
- Universalis

+Selon la topographie :

Souvent de façon symétrique et bilatérale sur les surfaces exposées aux contacts extérieurs.

### 5.3 Signes fonctionnels :

En général le psoriasis est peu ou pas prurigineux, cependant un prurit sévère peut se voir dans 30% des cas et traduire un terrain psychologique dépressif ou être provoqué par des thérapeutiques externes.



*Figure 12: plaque de psoriasis (coude).*



*Figure 13: psoriasis en gouttes.*

## **6 Formes cliniques<sup>[9]</sup> :**

### **6.1 Psoriasis chronique en plaques : la forme commune de psoriasis :**

Cette présentation clinique concerne 80-90 % des patients et correspond au type auquel fait habituellement référence le terme générique «psoriasis». Et plus fréquemment observé quand la maladie est active. (fig.15)

Les petites plaques <3 cm de diamètre, et les larges paques > 3 cm de diamètre, dont on distingue les variantes topographiques suivantes :

#### **6.1.1 Psoriasis inversé :**

Les lésions se localisent dans la région génitale et les principaux plis (axillaires, inguinaux, sous-mammaires, inter fessier, conduits auditifs externes, rétroauriculaires) Elles sont peu ou non squameuses, rouges, brillantes, nettement démarquées de la peau saine avoisinante, volontiers fissurées au fond du pli et éventuellement macérées. (fig.18) (fig.19)

#### **6.1.2 Psoriasis séborrhéique :**

Les lésions sont peu épaisses, rouges, recouvertes de squames plus ou moins abondantes qui peuvent être grasses .Elles se localisent au scalp, à la lisière du cuir chevelu, aux sourcils, aux régions rétro auriculaires, aux ailes du nez, à la région médio sternale et inter scapulaire.

#### **6.1.3 Psoriasis du visage :**

Les lésions érythémato-squameuses des zones non séborrhéiques sont rares chez l'adulte. Plus fréquentes chez l'enfant, elles prennent un aspect en gouttes ou en petites plaques. (fig.16)

#### **6.1.4 Psoriasis du cuir chevelu :**

C'est la localisation la plus fréquente (50-80%).Elle peut être isolée. réalise le plus souvent un casque psoriasique. Les plaques érythémateuses sont d'épaisseur variable, recouvertes de squames .Elles ne s'étendent jamais à plus de 2 cm de la lisière du cuir chevelu. Le prurit est fréquent, source d'impétiginisation secondaire au grattage .L'atteinte est non alopeciante, mais le grattage peut entraîner une raréfaction des cheveux et des alopecies circonscrites sont observées dans les formes très kératosiques et dans la forme à type de pseudo-teigne amiantacée. (fig.14)

### 6.1.5 Psoriasis palmoplantaire :

Dans cette localisation, la sémiologie est souvent atypique avec des plaques moins clairement délimitées, rouges, squameuses ou très kératosiques et fissuraires, pouvant confluer et s'étendre vers les poignets ou les chevilles.

### 6.1.6 Psoriasis unguéal :

Présent chez 40-45% des patients, il est retrouvé chez 85 % de ceux ayant un rhumatisme psoriasique et peut être isolé. (fig.20)

## 6.2 Psoriasis en gouttes :

Observé surtout chez l'enfant et le jeune adulte, il correspond à une efflorescence de lésions papuleuses érythémato-squameuses de moins de 1cm de diamètre prédominant sur le tronc et la racine des membres. Initialement peu squameuses.

## 6.3 Les psoriasis pustuleux :

L'accumulation intra épidermique de polynucléaires neutrophiles est une caractéristique histologique commune à tous les types de psoriasis. Seule la formation de pustules spongiformes multiloculaires intra épidermiques visibles cliniquement a servi à isoler ce groupe polymorphe où l'on distingue les formes localisées et les formes généralisées.

Caractérisée par des plaques rouge sombre, souvent squameuses parsemées de pustules stériles de 2-5mm de diamètre, jaunes (fraîches) et marrons (anciennes).

La forme aiguë érythrodermique (type Von Zumbusch) est une forme sévère, pouvant engager le pronostic vital, dans laquelle des pustules superficielles stériles se développent sur une peau très inflammatoire et douloureuse dans un contexte de fièvre élevée et d'altération profonde de l'état général.

#### 6.4 Psoriasis érythrodermiques : (fig.17)

Les lésions sont prurigineuses, diffuses, sans réserve de peau saine, l'érythème et l'œdème sont marqués. Le patient peut être fébrile, l'état général altéré, les complications fréquentes, le pronostic vital engagé. L'évolution est prolongée avec des poussées successives et des rechutes.



*Figure 14: psoriasis du cuir chevelu (ici rasé).*



*Figure 15: psoriasis en plaque.*



*Figure 16: psoriasis du visage (rare).*



*Figure 17: érythrodermie psoriasique, forme sèche.*



*Figure 18: psoriasis des langes.*



*Figure 19: psoriasis inversé.*



*Figure 20: psoriasis de l'ongle (en dé à coudre).*

## 7 Diagnostic différentiel <sup>[10]</sup> :

### 7.1 Dermatite atopique :

- éruptions eczémateuses sèches (xérose) ou suintantes, rouges, symétriques.
- formation de croutes.
- prurigineuses avec une forte desquamation
- localisations principales : au niveau des plis chez l'adulte, visage et faces extérieures des membres chez l'enfant.
- souvent associée à un terrain atopique type asthme, allergies alimentaires par exemple.

### 7.2 Dermite séborrhéique :

- le principal diagnostic différentiel du psoriasis.
- les zones principalement touchées sont riches en glandes sébacées : cuir chevelu, zone T du visage, sourcils, bases des cils, plis nasogéniens, conduit externe de l'oreille, mais peut également atteindre le corps entier dans certains cas.
- plaques érythématosquameuses de couleur transparente à jaune, plutôt grasses et se retrouvent à l'intérieur de plaques rouges.
- difficile de distinguer les deux pathologies quand les lésions sont situées uniquement au niveau du cuir chevelu mais en fonction de l'épaisseur des plaques et de l'infiltrat, on pourra identifier un psoriasis plutôt qu'une DS ou bien faire le recours à une culture fongique.
- La réponse rapide au traitement permet aussi de distinguer la séborrhée du psoriasis.

### 7.3 Pityriasis rosé de Gibert :

- diagnostic différentiel du psoriasis en gouttes.
- éruption papulosquameuse assez courante
- de cause non déterminée.
- non chronique

- avec parfois un caractère saisonnier.
- en principe asymptomatique dans la plupart des cas
- plaque ovale d'environ 2 cm aussi appelée cellule médaillon héraldique. (fig.22)
- en faisant suite la plupart du temps à une affection des voies respiratoires quelques mois auparavant. Ensuite, apparaissent quelques jours à deux semaines plus tard, d'autres plaques plus petites qui se répartissent principalement dans le dos en aspect dit cellule d'arbre de Noël.

#### 7.4 Lichen plan :

- présence d'une papule aplatie brillante de 2 à 10 mm de diamètre, polygonale, violacée, bien limitée et par la présence d'un réseau Blanchâtre sur les autres papules. Ce réseau blanc est très facilement repérable sur les lésions buccales.
- les papules sont placées au niveau de la face antérieure du poignet .Mais peuvent également toucher toutes les parties du corps entraînant de fortes démangeaisons. (fig.23)
- La plupart du temps le LP est auto résolutif en 18 mois.

#### 7.5 Mycosis fongoïde :

- une prolifération maligne de cellules lymphoïdes.
- Le tableau clinique montre trois lésions distinctes : (fig.21)
  - +Des macules ovales souvent sur les fesses et le tronc correspondant à la phase asymptomatique et pouvant persister pendant plusieurs années.
  - + Ensuite les plaques deviennent plus épaisses, squameuses et se remplissent doucement par des cellules tumorales avec un infiltrat de cellules T atypiques, cette phase peut également durer plusieurs années.
  - +Et enfin, les tumeurs caractérisées par des lésions nodulaires voire ulcérées (c'est là que le pronostic devient mauvais).



*Figure 21: mycosis fungoïde*



*Figure 22: lichen plan.*



*Figure 23: pityriasis rosé de Gilbert*

## 8 Comorbidité<sup>[11]</sup> :

Elles peuvent résulter d'éléments physiopathologiques communs, ou être la conséquence de l'évolution prolongée d'un état inflammatoire sévère responsable d'anomalies métaboliques et vasculaires.

### 8.1 Rhumatisme psoriasique :

C'est un rhumatisme inflammatoire habituellement séronégatif pour le facteur rhumatoïde, dont la prévalence chez les patients psoriasiques pourrait atteindre 25-30 %. Les lésions cutanées précèdent l'atteinte articulaire en moyenne de 10 ans chez 60-70 % des patients, l'accompagnent chez 10-15 % et lui succèdent chez 11-15%. Il doit être systématiquement recherché chez tous les patients psoriasiques. À côté de formes sévères rapidement destructrices, existent des atteintes limitées d'évolution lente, pauci-symptomatique plus difficiles à reconnaître.

Moll et Wright ont défini cinq formes d'arthrite qui peuvent s'associer :

Polyarticulaire symétrique, oligoarticulaire asymétrique, prédominant aux interphalangiennes distales, à prédominance axiale (spondylite à prédominance cervicale et dorsale et sacroiléite volontiers unilatérale), et mutilante. (fig.24)

La raideur matinale est fréquente (52 %), des altérations radiologiques et des déformations articulaires s'observent chez environ 40% des patients.

Les principales manifestations extra-articulaires sont les altérations unguéales (85%), les dactylites donnant un aspect de doigt ensaucisse (33 %), les enthésites (inflammation des tendons et ligaments à leur site d'insertion osseuse), un œdème périphérique d'une ou plusieurs extrémités en lien avec une ténosynovite des extenseurs, et l'inflammation oculaire (conjonctivite, iritis, uvéite).

Différents critères servent à établir le diagnostic se résume dans le tableau .01.

Tableau 1: Les critères CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis).d'après Taylor w.et coll.

| Existence d'une pathologie inflammatoire articulaire établie (articulation, rachis, enthèses) ET au moins 3 points provenant des caractères suivants :     |       |
|--|-------|
| Psoriasis évolutif   | 2 pts |
| Antécédents personnels de psoriasis (en l'absence de psoriasis évolutif)   | 1 pt  |
| Antécédents familiaux (1 <sup>er</sup> ou 2 <sup>e</sup> degré) de psoriasis (en l'absence de psoriasis évolutif et d'antécédents personnels de psoriasis) | 1 pt  |
| Dactylite (gonflement de tout le doigt) évolutive, ou rapportée par un rhumatologue  | 1 pt  |
| Nouvelle formation osseuse juxta-articulaire articulaire (sauf ostéophytes), sur les radios des mains ou des pieds   | 1 pt  |
| Facteur rhumatoïde négatif (sauf par latex, et de préférence par ELISA ou néphélobimétrie)   | 1 pt  |
| Dystrophie unguéale psoriasique typique  | 1 pt  |



*Figure 24: polyarthrite psoriasique.*

## 8.2 Atteinte digestive :

La prévalence du psoriasis chez les patients porteurs d'une maladie de Crohn ou d'un rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH) est augmentée dans des proportions variables selon les études (1-9 %). Plusieurs locus de susceptibilité au psoriasis et aux maladies inflammatoires du tube digestif se superposent tels IBD3 et PSORS1 sur le chromosome 6. Le gène du récepteur à l'IL-23, situé au sein de PSORS7, est un gène de susceptibilité à la fois pour le psoriasis et la maladie de Crohn.

## 8.3 Syndrome métabolique et pathologie cardiovasculaire :

Le syndrome métabolique associe obésité abdominale, hypertension artérielle, 8 anomalies de la glycémie à jeun, hypertriglycémie, réduction du HDL-cholestérol (High Density Lipoprotein). Il concerne 10 % de la population française et est associé à un risque accru de diabète de type 2 et de pathologies cardiovasculaires. Sa prévalence nettement plus élevée chez des patients présentant depuis de nombreuses années une forme modérée ou sévère de psoriasis pourrait expliquer la surmortalité cardiovasculaire également observée dans cette population. L'inflammation, commune à l'obésité et au psoriasis, pourrait être l'élément clef de cette association.

L'IL-6 et le TNF- $\alpha$ , des cytokines pro-inflammatoires produites dans les plaques et dans le tissu adipeux, favorisent l'insulinorésistance et le développement d'anomalies endothéliales et métaboliques sources d'athérosclérose.

Par ailleurs des polymorphismes du gène de l'apolipoprotéine E, qui définissent l'allèle 4 lié à l'hypercholestérolémie et à l'hypertriglycémie, sont associés au psoriasis chronique en plaques et en gouttes. Le tabagisme est également plus important chez les patients psoriasiques. Les facteurs de risques cardiovasculaires propres ou non au syndrome métabolique doivent donc être recherchés chez les patients psoriasiques sévères et l'évolution de leur prise en charge thérapeutique pourrait se faire vers la recherche d'un contrôle continu de l'inflammation.

## 8.4 Cancers :

Le risque de lymphome hodgkinien et de lymphomes T cutanés est accru chez les patients psoriasiques et ce, d'autant plus que leur atteinte est sévère. Il n'est cependant pas clairement établi

si les lymphomes et les cancers cutanés observés chez ces patients sont corrélés la sévérité de leur dermatose ou à ses traitements.

Ainsi, le risque de lymphomes dans une cohorte de patients traités par photo chimiothérapie n'est augmenté que chez ceux ayant reçu un traitement prolongé par méthotrexate. Le risque de carcinomes cutanés est fortement accru par l'utilisation excessive de la photo chimiothérapie et renforcé par l'utilisation à sa suite de la ciclosporine, ce qui conduit à contre-indiquer cette séquence.

## 9 Evolution <sup>[12]</sup>:

Une fois déclenché, le psoriasis persiste toute la vie et se manifeste sous forme de poussées (psoriasis actif ou instable) associant l'élargissement des lésions préexistantes et l'apparition de nouvelles lésions de petite taille ( $\leq 3$  cm), à des intervalles et avec une sévérité imprévisible. Entre ces poussées, les lésions peuvent persister de manière chronique (psoriasis stable), régresser pour se limiter à des zones bastions (coudes, genoux, cuir cheveu) ou disparaître totalement en laissant parfois une cicatrice hypo-ou hyper pigmentée transitoire.

Des rémissions spontanées pouvant durer de 1 à 54 ans surviendraient chez un tiers des patients. Elles sont plus fréquentes en été du fait de l'action favorable du soleil.

L'activité sous-jacente de la maladie, qui peut différer de son expression clinique chez les patients traités, n'est plus évaluable ce qui conduit à devoir interrompre les traitements de manière empirique et expose à des rechutes précoces.

Sévérité et outils d'évaluation de la sévérité :

Bien qu'il n'engage pas le pronostic vital, l'impact physique et psychosocial du psoriasis et de son traitement peut s'avérer similaire ou supérieur à celui des autres maladies comme l'insuffisance cardiaque, le diabète de type 2, les maladies respiratoires chroniques.

La morbidité de l'affection s'évalue aux moyens d'échelles et de paramètres qui mesurent :

- \*l'étendue de l'atteinte (BSA: Body Surface Area),

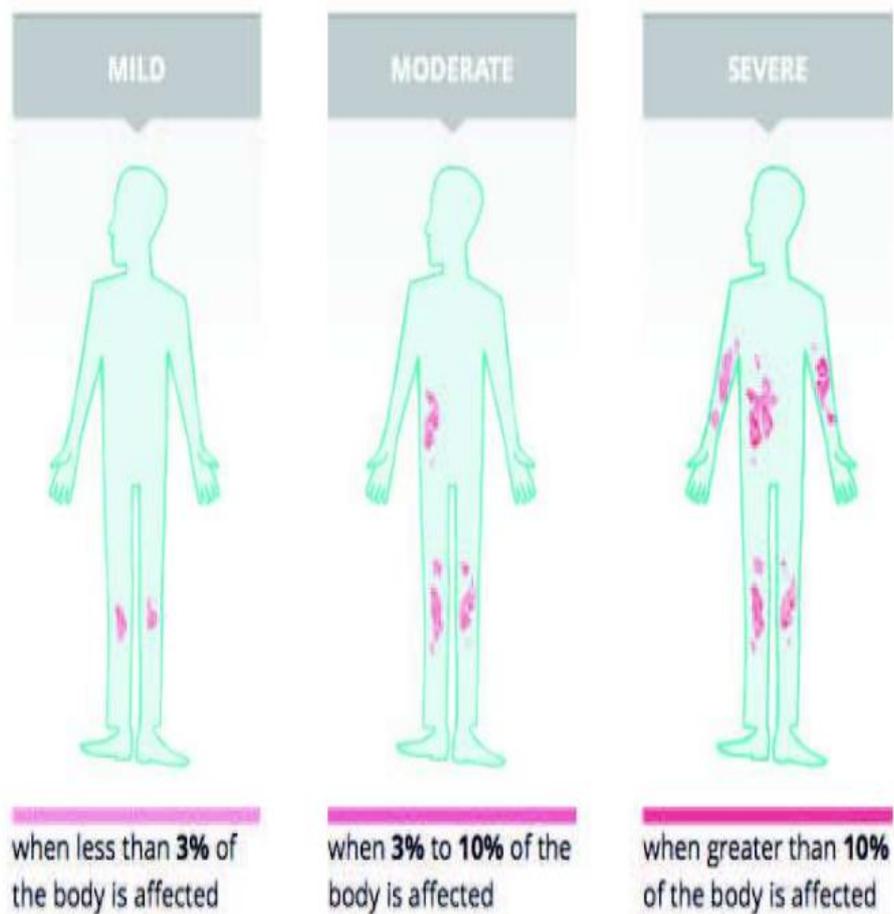
- \*son activité clinique et sa gravité (PASI; PGA: Physician Global Assessment)

- \*son retentissement sur la qualité de vie (DLQI).

La règle des 10 définit un psoriasis comme sévère si le PASI, le DLQI ou la BSA sont  $>10$ .

Il n'existe cependant pas de consensus permettant de définir à partir de ces outils un psoriasis léger, modéré ou sévère ; un psoriasis peu étendu peut être sévère s'il est affichant ou constitué de lésions très épaisses dans des zones difficiles à traiter (cuir chevelu, paumes, plantes).

Ces outils d'évaluation sont parfois utilisés pour déterminer l'éligibilité d'un patient à l'emploi d'une biothérapie. Ils sont également employés pour décrire l'efficacité thérapeutique des traitements systémiques, les biothérapies ont ainsi toutes été évaluées sur la base de la proportion de patients ayant une réduction du score de sévérité clinique PASI de 75% (réponse PASI 75) après un temps donné de traitement.



*Figure 25: BSA*

## 10 Traitement<sup>[13]</sup> :

En l'absence de traitement curatif, le retentissement de la pathologie et de ses thérapeutiques sur la santé et sur la qualité de vie du patient s'envisage au long cours. La diversité des traitements permet une prise en charge individualisée prenant en compte à un temps donné les caractéristiques cliniques de l'atteinte, le terrain, l'historique des traitements reçus et les attentes de chaque patient.

L'information du patient est une étape essentielle permettant de le faire participer à la décision thérapeutique.

### 10.1 Le but du traitement :

- N'est pas la guérison définitive de l'affection mais la réduction des lésions jusqu'à ce qu'elles deviennent tolérables par le malade.
- Freiner le renouvellement accéléré de la peau.
- D'empêcher les signes inflammatoires et de s'opposer aux rechutes.

### 10.2 Les moyens :

Quelle que soit la méthode choisie le traitement se déroule en deux phases:

- 1ère phase d'attaque: pour faire disparaître la lésion.
- 2ème phase d'entretien: ou le traitement sera très progressivement diminué, mais il sera poursuivi longtemps afin d'éviter les rechutes car tout arrêt brutal risquerait d'entraîner la première récurrence plus grave que la poussée initiale.

#### 10.2.1 Traitements locaux :

Le traitement local est pratiquement toujours indispensable alors que les traitements généraux sont réservés aux psoriasis étendus. (tableau.02)

Tableau 2: principales stratégies thérapeutiques pour le psoriasis.

|  | 1 <sup>re</sup> intention                         | 2 <sup>e</sup> intention            | Alternatives                 | Remarques                                    |
|--|---|-------------------------------------|------------------------------|--|
| P limité<br>Attaque<br>Entretien           | VD3•DC/VD3, DC<br>VD3 ± WE : DC ou VD3•DC         | TZT + DC<br>TZT                     | ICal (plis)<br>Héliothérapie | ± Kératolytique                              |
| P modéré et sévère<br>Attaque<br>Entretien | NB-UVB + topiques, ACT<br>VD3/Acitrétine          | CyA/MTX<br>ACT/MTX                  | PUVA/BT<br>MTX/BT            | Combinaisons                                 |
| Enfant                                     | Émoullients, VD3 + DC <sub>1,3</sub>              | NB-UVB ± topiques/ACT <sub>PE</sub> | CyA, ETN, MTX                | Imidazolés                                   |
| (Désir de) Grossesse                       | Émoullient, DC                                    | NB-UVB/VD3 <sub>PE</sub>            | CyA (ETN)                    | CI : MTX, TZT, ACT                           |
| VIH  | ACT + topiques                                    | NB-UVB                              | MTX                          | + Antiviraux CI : CyA                        |
| VHC  | NB-UVB + topiques, ACT                            | ACT, RePUVA                         | ETN                          |  |
| ATCD Cancer<br>Cutané<br>Autre             | ACT + topiques<br>ACT ± NB-UVB/PUVA               | NB-UVB + ACT<br>MTX                 | MTX, BT <sub>PE</sub>        | CI : PUVA, CyA<br>CI : CyA, BT               |
| P Cuir chevelu                             | VD3 émulsion + DC lotion<br>Réducteurs shampoings | DC <sub>4</sub> crème + lotion      | T systémiques                | ± Kératolytique<br>± Sulfadiazine argentique |
| P Unguéal                                  | Débridement + DC <sub>4</sub> /TZT                | ColL                                | T systémiques                | Rhumatisme P?                                |
| P Séborrhéique                             | DC <sub>2</sub> + imidazolés                      | ICal (visage)                       | VD3, ACT                     |  |
| P palmoplantaire                           | Topiques ± occlusion                              | ACT/CyA, MTX                        | RePUVA-MP, BT                | Combinaisons                                 |
| P en gouttes                               | NB-UVB  | CyA                                 | ± Antibiotiques              | ± Tonsillectomie                             |
| P érythrodermique<br>Attaque<br>Entretien  | ACT + DC <sub>2,3</sub> ± Hôpital<br>NB-UVB/ACT   | CyA, MTX                            | Anti-TNF-α                   | Facteur causal?                              |
| P Pustuleux                                | ACT ± Hôpital                                     | MTX/CyA                             | Anti-TNF-α                   | Combinaisons                                 |
| Rhumatisme P                               | + AINS (! interactions)                           | MTX                                 | Anti-TNF-α                   | Avis spécialisé                              |

### 10.2.1.1 Les kératolytiques :

- L'acide salicylique:

Prescrit dans: - Des excipients gras (vaseline, cold cream): vaseline salicylée 0.5%, 1%, 2%, 3%, 10%, 20%, 30%.

- Dans un alcool 60% (200 cc) pour le cuir chevelu: 2-3%.

- Crème à l'urée = KERATOSANE:

\*Mode d'action: kératinolytique et hydratant.

\*Formes galéniques : -Gel 5% 10% 30% ; des tubes de 40, 60 g 3.

-Bain d'eau claire ou salée.

- Topiques emollients :

Vaseline (En cas de sécheresse ou irritation cutanée provoquée par d'autres TRT).

- Les kératolytiques ne sont pas utiles dans les psoriasis des plis ou des muqueuses puisque dans ces localisations les lésions ne sont pas squameuses.

### 10.2.1.2 Les dermocorticoïdes : (tableau.03)

\*Association galénique : - acide salicylique

- goudron de houille

- dérivés du vit D (DAIVOBET)

\*Schéma thérapeutique: le choix dépend:

- Etendue des lésions: DCTC faible I ou II pour les grandes surfaces

-Topographie : -Fort sur cheveux et membres.

-Faibles sur le visage.

- Age: pas de CTC forts chez l'enfant.

\*Lieu d'utilisation :

- Pommade: effets occlusif et hydratant.
- Crème: plis et lésions macérées.
- Lotion et Shampoing (DERMOVAL): cuir chevelu.

\*Rythme d'application :- 1-2 app / j.

- L'arrêt du TRT doit être progressif pour éviter les rechutes et l'effet rebond.

\*Association: DCTC + calcipotriol est intéressante.

#### 10.2.1.3 Les dérivés de la vitamine D3 :

Permettent une amélioration nette ou une disparition des lésions chez 30-50 % des patients après 4-6 semaines.

\*Formes galéniques: calcipotriol: Daivonex à la concentration de 50 mg en pommade, crème, lotion.

\*La posologie: une application par jour associée aux dermocorticoïdes pour diminuer leurs effets secondaires sans dépasser 100 à 120 g par semaine.

\* Les effets secondaires: érythème, irritation, hypercalcémie, hypercalciurie chez les phototypes clairs.

\*contres indications: grossesse, prudence chez l'insuffisant rénal.

#### 10.2.1.4 Les inhibiteurs de la calcineurine :

Sont des immunosuppresseurs actifs par voie locale, approuvés dans le traitement de la dermatite atopique, qui n'entraînent pas d'atrophie cutanée. Deux produits sont disponibles, le tacrolimus et le pimécrolimus. Ils n'ont pas d'AMM dans le psoriasis mais sont efficaces pour traiter les lésions du visage, des plis et des organes génitaux.

#### 10.2.1.5 Les réducteurs :

-Goudron: huile de cade utilisée en bain en application locale ou en shampoing ¼ cac dans 1L d'eau.

-Anthraline: -Concentration de 1 à 3 % ou 0,1 %.

-Contre-indication: sur les plis.

#### 10.2.2 Traitement physique :

La photothérapie : Elle s'adresse à des lésions de psoriasis en plaque plus diffuses.

L'héliothérapie est d'autant plus efficace que le rayonnement solaire filtré par l'atmosphère est riche en UVA et pauvre en UVB érythématogènes qui limitent la durée d'exposition.

La Puvathérapie (photo chimiothérapie): permet, au rythme de 3 séances par semaine, d'obtenir un blanchiment complet dans 80-90 % des cas après 15 à 25 séances pour une dose totale d'UVA de 100 à 150 J/cm<sup>2</sup>. Très efficace, son utilisation est cependant en déclin car elle induit des troubles digestifs, un vieillissement cutané précoce, des carcinomes épidermoïdes et potentiellement des mélanomes d'apparition très retardée.

La ré-Puvathérapie consiste à introduire 15 jours avant le début de la Puvathérapie un rétinoïde systémique à dose faible (acitrétine, 10-25 mg/jour), puis de le maintenir en association. Elle permet une réponse plus rapide. (fig.27)

#### 10.2.3 Traitements systémiques :

Les traitements généraux ne sont indispensables que dans les psoriasis graves qu'il s'agisse:

- a. de psoriasis diffus, d'érythrodermie,
- b. de psoriasis pustuleux
- c. arthropathique.

### 10.2.3.1 Méthotrexate :

\*Indications AMM : -Érythrodermie psoriasis.

-Psoriasis en plaques du sujet de plus de 50 ans étendu (atteinte > 50% de la surface corporelle) vulgaire étendu.

-Psoriasis pustuleux.

-Psoriasis résistant aux autres thérapeutiques.

-Psoriasis arthropatique.

\*Présentation : -Voie orale cp 2.5 mg. (tableau.04)

-Voie parentérale amp 5-20-25-50-500mg (IV IM).

\*Modes d'action: - immunosuppresseurs.

- Anti inflammatoire.

- Anti mitotique.

\*Schéma thérapeutique: -Dose test 2.5-5mg,

-La posologie est de l'ordre de 15 à 25 mg

-Le TRT d'attaque pdt 1-2 mois, puis TRT d'entretien en réduisant la dose de 2.5-5 mg / sem jusqu'à la plus petite dose efficace.

-Association systématique de l'acide folique 6j/7j, (ne doit pas être administré) être à ne pas administré le jour du méthotrexate.

\*Effets secondaires :

- Précoces: - ulcération de la muqueuse gingivale et jugale.

- Photosensibilité.

- Parfois des plaques de psoriasis.

- Alopecie.

- Cytolyse hépatique.

- Pancytopenie réversible après administration d'acide folique à raison de 5mg / j  
sauf le jour d'administration du métho.

- Tardifs: - Fibrose pulmonaire.

- Cirrhose hépatique après une dose cumulative de 1.5 (3 g), favorisée par la prise  
d'alcool, l'existence de diabète ou autre association médicamenteuse.

\*Autres effets secondaires: - Tératogène: durant les 3 premiers mois de la grossesse, d'où la  
contraception rigoureuse nécessaire.

- Altération de la spermatogénèse: éviter la procréation durant le  
TRT et 3 mois après, avec risque de stérilité.

- Aménorrhée.

- Gynécomastie.

- Asthénie.

- Anorexie, nausées, vomissements, diarrhées surtout la 1 ère  
semaine.

- Toxicité rénale : nécrose du tube contourné.

- Fibrose pulmonaire et syndrome interstitiel.

- Pas d'effets cancérigène à long terme.

\*Contres indications :

- Atteintes hépatiques.

- Immunodépression.

- Ulcères gastroduodénaux évolutifs.

- Insuffisance rénale.

- Insuffisance gonadique.
- Alcoolisme.
- Femme sans contraception.
- Infection évolutive.
- Anémie, leucopénie, thrombopénie.
- La grossesse pdt et 3 mois après.
- Allaitement.
- Enfant (relative).

\*Conduite et surveillance du TRT:

- Bilan préthérapeutique: à la recherche de CI:

- FNS, taux des plaquettes.
- Hépatiques: SGOT, SGPT, gamma GT, PA, BIL totale.
- Rénale.
- VS.
- Procollagène III.
- Téléthorax.
- PBF si bilan hépatique perturbé.

- Bilan au cours du TRT: La NFS et les transaminases:

- 7-17 j après le début du TRT et après chaque augmentation de dose.
- surveillées toutes les semaines pendant le premier mois de traitement.
- puis 2 fois par mois pendant les 3 mois suivants.

- et en fin une fois par mois par la suite.

#### 10.2.3.2 Rétinoïdes :

L'acitrétine (Soriatane, Néotigason) est un rétinoïde (dérivé de la vitamine A) dont l'efficacité est plus inconstante et plus lente à obtenir que celle du méthotrexate dans le psoriasis vulgaire, alors qu'il s'agit du traitement de choix du psoriasis pustuleux.

\*présentation : Soriatane gélules à 10mg 25mg

Néotigason CP 5-10-25 mg

\*indications : Psoriasis pustuleux

Erythrodermie à faible dose

\*contres indications : On cite : -grossesse, allaitement, absence de contraception.

-Atteinte osseuse connue.

-Atteinte hépatique connue: hépatite, cirrhose.

-hyperTG, hypercholestérolémie.

-Etats cardiovasculaires sténosantes.

-Syndrome sec, lentilles de contact.

-Insuffisance rénale.

-Association: cyclines (risque d'HIC), progestatif.

\*effets indésirables : Risque tératogène: contraception obligatoire pdt le TRT et 2 ans après la fin du TRT.

Osseuse: hyperostose vertébrale engainante, enthésopathies.

Musculaire: lyse musculaire.

Cutanée: xérose, prurit, photosensibilité, alopecie, desquamation palmoplantaire.

Muqueuse: chéilite constante, rhinite, épistaxis, conjonctivite.

Anomalies biologiques : syndrome de choléstase.

Nerveuse: HIC, état dépressif.

### 10.2.3.3 Cyclosporine :

\*indications : psoriasis étendu et résistant au traitement.

\*présentation : Amp 50mg -250mg.

Solution buvable à 10-25-50-100mg.

\*schéma thérapeutique : 3-5 mg/ kg / j dilué à 1/20 ou 1/100 dans du SSI ou SGI 5 % en perfusion IV pdt 6 heures.

\*La stratégie thérapeutique : la plus classique consiste à débiter à des doses faibles (2,5 mg/kg/jour) pour augmenter progressivement, si nécessaire, sans dépasser 5 mg/kg/jour.

- Début à 3mg / kg / j puis augmenter progressivement jusqu'à amélioration des lésions.

- Début à 5 mg / kg / j puis réduction de la dose après amélioration clinique qui sera rapide, ensuite garder la dose d'entretien.

\*effets secondaires: - Toxicité rénale, HTA, insuffisance rénale, risque de sarcome, lymphome, mélanome, paresthésie, céphalées, hypertrichose, hypertrophie gingivale. –

\*contres indications: - l'insuffisance rénale,

- l'hypertension artérielle (contre-indication relative et qui peut être traitée de préférence par anticalciques).

- les antécédents carcinologiques.

- infections évolutives

- grossesse.

**Bilan de la PEC du psoriasis**

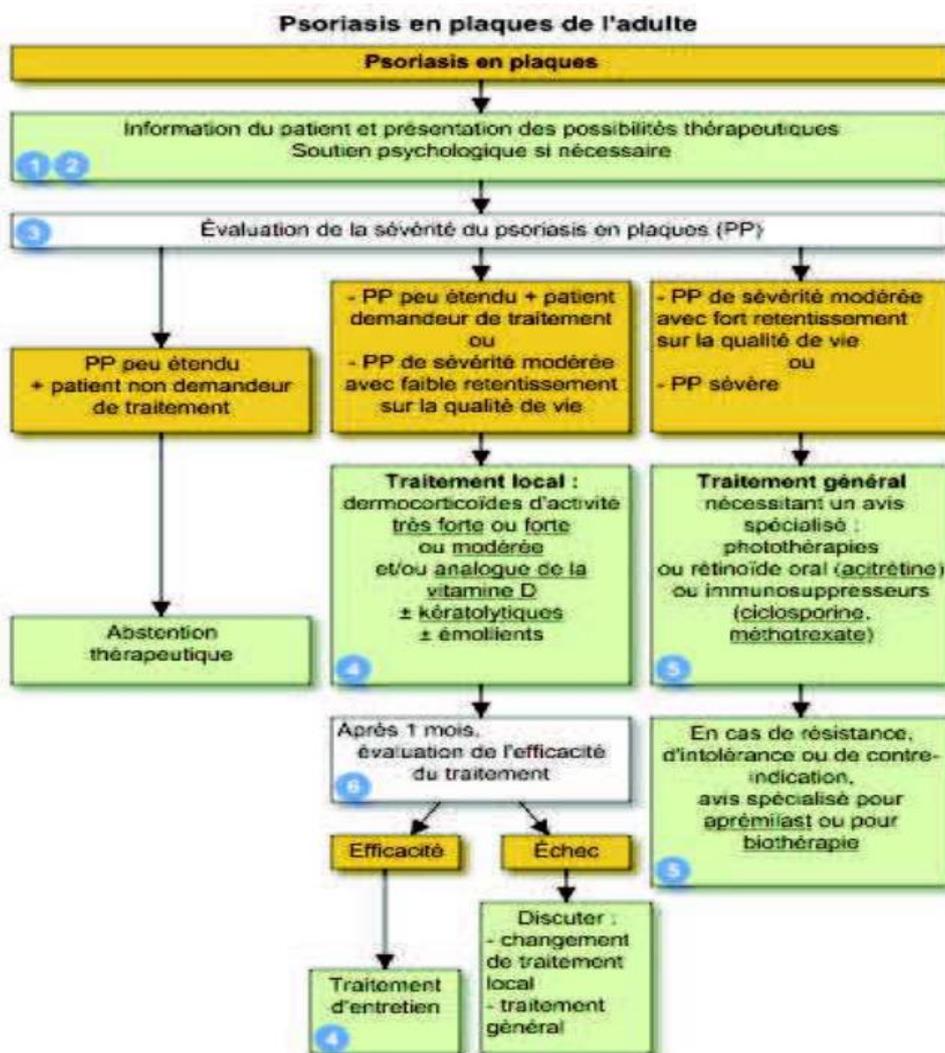


Figure 26: bilan de prise en charge du psoriasis. (Vidal Recos 2009).

Tableau 3: classification des corticoïdes locaux et leurs formes galéniques.

| Classes des Corticoïdes locaux                            | DCI                                      | Nom commercial          | Concentration (en %) | Grossesse et allaitement (Source Vidal) | Crème | Pommade | Pommade gras | Gel | Lotion | Mousse | Shampooing | Émulsion |   |
|---|--|-------------------------|----------------------|---|-------|---------|--------------|-----|--------|--------|------------|----------|---|
| Action très forte = Classe I                              | Bétaméthasone Dipropionate               | Diprolène®              | 0,05                 | Déconseillé 3 premiers mois             | -     | X       | -            | -   | -      | -      | -          | -        |   |
|   |  | Dermoval®               | 0,05                 | OK                                      | X     | -       | -            | X   | -      | -      | -          | -        |   |
|   | Clobétasol                               | Clobex®                 |                      | NDPU                                    | -     | -       | -            | -   | -      | -      | X          | -        |   |
|   |  | Clarelux®               | 500µg/g              | NDPU                                    | X     | -       | -            | -   | -      | X      | -          | -        |   |
| Action forte = Classe II                                  | Bétaméthasone dipropionate               | Diprosone®              | 0,05                 | OK                                      | X     | X       | -            | -   | X      | -      | -          | -        |   |
|   | Bétaméthasone Valérate                   | Bétésil®                |                      | OK si besoin                            | -     |         |              |     |        |        |            | -        |   |
|   | Bétaméthasone valérate                   | Betneval®               | 0,1                  | OK                                      | X     | X       | -            | -   | X      | -      | -          | -        |   |
|   | Désonide                                 | Locatop®                | 0,1                  | Déconseillé                             | X     | -       | -            | -   | -      | -      | -          | -        |   |
|   | Diflucortolone                           | Nérison®                |                      | OK si besoin                            | X     | X       | X            | -   | -      | -      | -          | -        |   |
|   | Difluprednate                            | Epitopic®               | 0,05                 | NR                                      | X     | -       | -            | -   | -      | -      | -          | -        |   |
|   | Fluticasone                              | Flixovate®              | 0,005                | OK si besoin                            | -     | X       | -            | -   | -      | -      | -          | -        | - |
|   |  | Flixovate®              | 0,05                 | OK si besoin                            | X     | -       | -            | -   | -      | -      | -          | -        | - |
|   | Hydrocortisone                           | Efficort®<br>Hydrophile | 0,127                | OK si besoin                            | X     | -       | -            | -   | -      | -      | -          | -        | - |
|   |  | Efficort Lipophile      |                      | OK si besoin                            | X     | -       | -            | -   | -      | -      | -          | -        | - |
| Hydrocortisone 17-butyrate                                | Locoid®                                  | 0,1                     | OK                   | X                                       | X     | -       | -            | X   | -      | -      | X          |          |   |
| Action modérée = Classe III                               | Désonide                                 | Locapred®               | 0,1                  | Déconseillé                             | X     | -       | -            | -   | -      | -      | -          | -        |   |
|   |  | Tridesonit®             | 0,05                 | Déconseillé                             | X     | -       | -            | -   | -      | -      | -          | -        |   |
| Action faible = Classe I (non utilisée dans le psoriasis) | Hydrocortisone                           | Hydracort®              |                      |   | X     | -       | -            | -   | -      | -      | -          | -        |   |
| Association possible de dermocorticoïdes locaux           | Ac salicylique + Bétaméthasone           | Diprosalic®             |                      | Ok                                      | -     | X       | -            | -   | X      | -      | -          | -        |   |
|   | Ac salicylique + Triamcinolone acétonide | Localone®               |                      | Ok                                      | -     | -       | -            | -   | X      | -      | -          | -        |   |



*Figure 27: évolution des lésions cutanées psoriasiques avant (image de gauche) et après 20 séances de puvathérapie (image de droite)*

Tableau 4: méthotrexate (forme galénique et dosage).

|                                 | COMPRIMÉ      | SOLUTION Injection<br>SERINGUE préremplie   | STYLO Injection<br>prérempli  |
|---------------------------------|---------------|---|---|
| <b>IMETH®</b>                   | 2,5mg<br>10mg | 10 mg/0,4 ml<br>12,5 mg/0,5 ml<br>15 mg/0,6 ml<br>17,5 mg/0,7 ml<br>20 mg/0,8 ml<br>22,5 mg/0,9 ml<br>25 mg/ml<br>7,5 mg/0,3 ml |   |
| <b>MÉTHOTREXAT®</b>             | 2,5 mg        | 2,5 mg/ml   |   |
| <b>MÉTHOTREXATE<br/>BELLON®</b> | 2,5 mg        |   |   |
| <b>MÉTHOTREXATE<br/>BIODIM®</b> |               | 25 mg/1 ml<br>5 mg/2 ml   |   |
| <b>METOJECT®</b>                |               | 10 mg/0,2 ml<br>15 mg/0,3 ml<br>20 mg/0,4 ml<br>25 mg/0,5 ml<br>7,5 mg/0,15 ml  | 10 mg/0,20 ml<br>12,5 mg/0,25 ml<br>15 mg/0,30 ml<br>17,5 mg/0,35 ml<br>20 mg/0,40 ml<br>22,5 mg/0,45 ml<br>25 mg/0,50 ml<br>27,5 mg/0,55 ml<br>30 mg/0,60 ml<br>7,5 mg/0,15 ml |
| <b>NORDIMET®</b>                |               |   | 10 mg<br>12,5 mg<br>15 mg<br>17,5 mg<br>20 mg<br>22,5 mg<br>25 mg<br>7,5 mg   |
| <b>NOVATREX</b>                 | 2,5 mg        |   |   |

*Tableau 5: rappel d'utilisations des topiques externes*

| <b>Topiques</b>                                 | <b>Utilisations</b>                   |
|---|---------------------------------------|
| <b>Crèmes</b>                                   | Lésions suintantes                    |
| <b>Pommades</b>                                 | Lésions sèches et lichénifiées        |
| <b>Gels</b>                                     | Régions pileuses, plaies et muqueuses |
| <b>Lotions, mousses, shampooings, solutions</b> | Lésions non suintantes                |
| <b>Poudres</b>                                  | Asséchant                             |

**La biothérapie : voir le 2<sup>ème</sup> chapitre**

## **11 Education thérapeutique et suivi <sup>[14]</sup> :**

La bonne compréhension de la maladie et de son traitement par le patient est indispensable.

Pour permettre une bonne observance thérapeutique, différentes fiches informatives existent à destinée aux patients en fonction de la thérapeutique choisie, en complément de l'information délivrée lors des consultations un soutien psychologique peut parfois être utile, du fait du retentissement sur la qualité de vie notamment sociale.

Des associations de malades existent pour accompagner les patients dans leur quotidien et développent des outils d'aide et d'apprentissage, notamment pour les enfants (par exemple le site internet <http://theoetlespsorianautes.fr/>).

En cas d'atteinte cutanée isolée, le suivi sera uniquement clinique (évaluation PASI, PGA, DLQI, etc.).

Un bilan para clinique sera à réaliser en fonction des traitements systémiques utilisés et des comorbidités propres aux patients.

# **Chapitre 2 : La biothérapie dans le psoriasis.**

## 1 Définition <sup>[15]</sup> :

à la suite des énormes progrès réalisés dans la compréhension de la physiopathologie du psoriasis, notamment les mécanismes moléculaires impliqués dans la migration et l'activation des LT d'une part, et l'identification des principales cytokines responsables de la réponse immune cutanée induite par les LT d'autre part, de nouvelles thérapeutiques antipsoriasiques ont été développées. Ces nouveaux médicaments sont le fruit du progrès des biotechnologies (produits à partir de matériel vivant grâce à la technologie de l'ADN recombinant) et ont été regroupés sous le terme de « traitements biologiques ». Ils se définissent par l'utilisation thérapeutique de produits biologiques issus d'organismes vivants (anticorps, protéines de fusion, enzymes, hormones), ciblant spécifiquement une protéine d'intérêt, regroupent :

- .Les thérapies géniques.
- .Les thérapies cellulaires substitutives (manipulation de cellules souches)
- .Les thérapies tissulaires (greffes de tissus vivant)
- .Les différents types d'immunothérapie. (Biothérapies immunomodulatrices)

Les biothérapies comprennent deux groupes principaux d'agents en fonction de leurs structures: (fig.28)

**-Les anticorps monoclonaux**

**-Les protéines de fusion.**

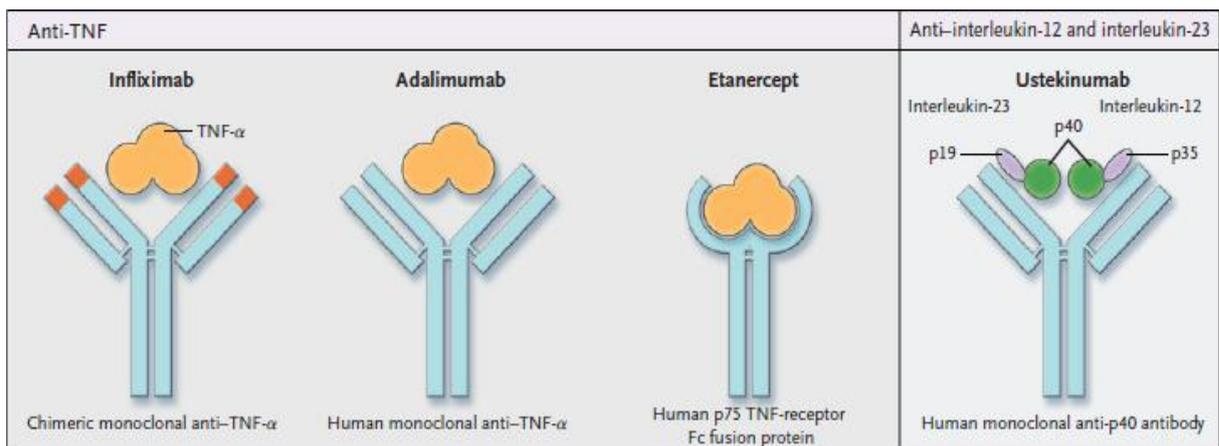


Figure 28: Anticorps monoclonaux et protéine de fusion utilisés dans le psoriasis

## 2 Historique <sup>[16]</sup> :

- Début du XXème siècle : utilisation des **anticorps** en sérothérapie ou en séroprophylaxie. Von Behring découvre la protection conférée par les anticorps antidiphtériques.
- Vers 1960, utilisation d'anticorps hétérologues du sérum de cheval anti-lymphocytaire (SAL), dans la prévention et le traitement du rejet de greffe.
- Tournant en 1975 : découverte de la possibilité de produire, par hybridation cellulaire, des anticorps d'une seule spécificité, issus d'un clone de lymphocytes B immortalisés.
- 1982: premier cas de rémission complète d'un lymphome B, après traitement avec un AcM de souris.
- 1986: 1er AcM 'muromonab-CD3 (Orthoclone OKT3W®)
- 1994: 1er AcM chimérique 'abciximab (Reopro®)
- 1997: 1er AcM humanisé 'daclizumab (Zenapax®)
- 2002: 1er AcM humain 'adalimumab (Humira ®)
- 2013: 35 AcM et 6 protéines de fusions ont une AMM

### 3 Structures <sup>[18.19]</sup> :

#### 3.1 Les anticorps monoclonaux :

##### a) Les anticorps :

Sont des glycoprotéines formées de deux catégories de chaînes polypeptidiques les chaînes légères (**L**) et les chaînes lourdes (**H**) (fig.29)

\*Le type de la chaîne lourde définit la classe et la sous-classe de l'immunoglobuline:  $\gamma$  1 pour Ig G1,  $\alpha$  pour l'IgA,  $\mu$  pour les IgM,  $\delta$  pour les IgD et  $\epsilon$  pour les IgE. Ces molécules sont symétriques.

\*Les chaînes légères (**L**)  $\kappa$  et  $\lambda$  sont formées de deux domaines:

- un domaine variable **VL** (V  $\kappa$  ou V  $\lambda$ ),
- un domaine constant **CL** (C  $\kappa$  ou C  $\lambda$ ).

\*Les chaînes lourdes (**H**) comportent:

- un domaine N- Terminal variable (**VH**),
- 3 ( $\delta$   $\gamma$   $\alpha$ ) ou 4 ( $\mu$   $\epsilon$ ) domaines constants (**CH**).

##### **-Domaines constants**

Les domaines constants sont caractérisés par une séquence en acides aminés très proche d'un anticorps à l'autre, caractéristiques de l'espèce et de **l'isotype**.

Les domaines constants ne sont pas impliqués dans la reconnaissance de l'antigène, mais interviennent dans l'activation du système du complément.

##### **-Domaines variables**

Un anticorps possède 4 domaines variables situés aux extrémités des deux bras.

L'association d'un domaine variable de chaîne lourde (VH) et d'un domaine variable adjacent de chaîne légère (VL) constitue le site de reconnaissance (ou **paratope**) de l'antigène.

Une molécule d'immunoglobuline possède deux sites identiques de liaison à l'antigène, d'où la possibilité de lier deux molécules d'antigène par anticorps.

#### b) Les anticorps monoclonaux:

Ce sont des immunoglobulines spécifiques d'un antigène précis et produites à partir d'un seul clone de cellules.

- Les anticorps monoclonaux chimériques : produits par une fusion de segments d'anticorps humains et murins. Les segments anticorps murins correspondent aux régions variables de l'immunoglobuline et portent la spécificité antigénique.
- Les anticorps monoclonaux humanisés: dans lesquels seuls certains acides aminés des régions variables de l'anticorps sont constitués par des séquences murines dans le but de diminuer l'immunogénicité.
- Les anticorps monoclonaux humains qui correspondent à une séquence totalement humaine produite par un organisme génétiquement modifié.

#### 3.2 Les protéines de fusions:

Elles correspondent à une fusion du domaine récepteur d'une protéine humaine avec les régions constantes d'une IgG1 humaine. Elles sont ainsi capables de se fixer à un ligand qui peut être une cellule ou une cytokine.

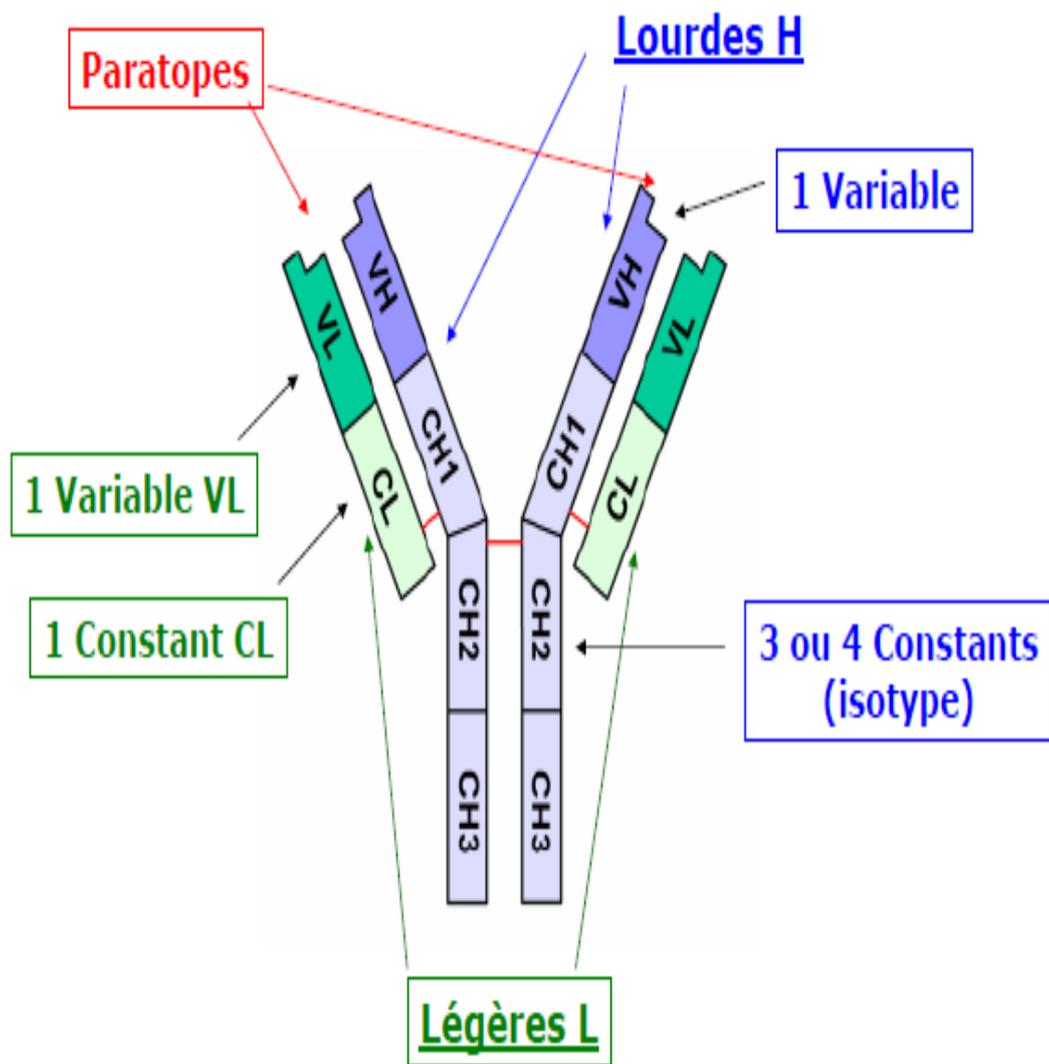


Figure 29: immunoglobuline (Ig)

## **4 Nomenclature<sup>[20]</sup> :**

Il existe une nomenclature internationale qui permet de mieux comprendre la nature de biothérapie. Cette nomenclature est fondée sur la dénomination commune internationale (DCI) de la molécule. La classification ainsi que la dénomination de ces molécules obéissent à quelques règles simples. En effet, en fonction de leur structure et de leur origine, les molécules biologiques sont désignées par un suffixe différent :

Ac monoclonaux sont identifiées par le suffixe **mab** = **monoclonal anti body**

Les protéines de fusion sont identifiées par le suffixe **cept** = **Cellular protein**

L'avant dernière syllabe : Origine de Ac monoclonal.

**MO** = **Ac Murins** (suffixe **MOMAB**)

**Xi** = **Ac chimérique** (infiximab)

**Zu** = **Ac humanisé** (éfalizumab)

**U** = **human** (adalimumab).

La première syllabe : le nom propre de la molécule.

L'antépénultième syllabe se réfère à la maladie ou au système ciblé par l'anticorps.

«**vir**» pour viral

«**Bac**» pour bactérien

«**Lim**» pour le système immunitaire

«**Les**» pour des lésions infectieuses

«**Cir**» pour le système cardiovasculaire

«**Tum**» pour lymphome et autres tumeurs

\*Exemple:« **Rituximab**» se décompose en:

« **Ri** », le nom propre de la molécule.

« **Tu(m)**» pour « tumeurs ».

« **xi** », car l'anticorps est chimérique.

« **Mab** » pour monoclonal.

## **5 Objectifs de la biothérapie** <sup>[21.22]</sup> :

- Bloquer une cytokine pro-inflammatoire (Anti-TNF: Infiliximab®, Anti-III: Anakinra®)
- Utiliser un inhibiteur capable de neutraliser une cellule (Anti CD-20: Rituximab®)
- Neutraliser l'activité d'une cellule en limitant ses capacités de coopération (Abatacept: Orencia®)
- Utiliser une protéine recombinante ayant des propriétés anti inflammatoires et/ou immunomodulatrices (II10)
- Bloquer un mécanisme important de l'inflammation comme le recrutement des cellules pro inflammatoires (Inhibiteurs des Chimiokines et des intégrines) : Natalizumab: Tysabri®
- Favoriser un mécanisme régulateur comme l'apoptose pour éliminer les cellules lymphocytaires auto réactives.
- PASI absolu <3: ce paramètre est plus pertinent que la réponse PASI 75, il est indépendant des variations de la sévérité de base et reflète mieux le statut « blanchi » ou « presque blanchi » du patient (ou le score d'évaluation globale par le médecin [PGA] de 0 ou 1).
- un DLQI de 0 ou 1 a été proposé pour indiquer l'absence d'impact du psoriasis sur la qualité de vie.

## **6 Cibles de la biothérapie <sup>[23]</sup> :**

Dans le cas du psoriasis en France, quatre traitements biologiques sont actuellement disponibles. Ces quatre médicaments bloquent l'action de deux types de cytokines inflammatoires impliquées dans l'amplification des réactions inflammatoires

L'ustekinumab : cible la sous-unité p40 commune à l'IL-12 et l'IL-23.

Tandis que les trois autres, deux Ac monoclonaux, l'infliximab et l'adalimumab, et une protéine de fusion, l'éta nercept, ciblent le TNF $\alpha$ .

Deux autres molécules ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement du psoriasis, l'alefacept, protéine de fusion qui n'était disponible qu'aux USA et retiré en 2011 pour des raisons économiques, et l'éfalizumab, Ac monoclonal retiré en 2009 suite à la survenue de quatre cas mortels de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), avaient un mécanisme d'action différent car elles ciblaient non pas des cytokines comme le TNF $\alpha$ , mais les LT eux-mêmes.

Donc la biothérapie cible :

- Cytokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6...) anti-inflammatoires (IL-4, IL-10)
- Cellules : lymphocyte T activé, lymphocyte B
- Voies de Co-stimulation
- Système de complément
- Angiogenèse
- Adhésion cellulaire
- Signalisation intracellulaire

## **7 Avantages, inconvénients de la biothérapie [24] :**

### **Avantage:**

- Absence d'interférence avec le métabolisme des autres médicaments
- Absence de modifications hépatiques et rénales.
- Efficacité +++ (fig.30)

### **Inconvénients:**

- Demi-vie longue.
- Dosage complexe.
- Cout élevé.
- Immunogénicité.
- Risque infectieux (immunosuppression).

## **8 Précautions d'utilisation de la biothérapie [25] :**

La plupart des experts préconisent, dans le cadre d'une « bonne pratique », la réalisation d'un bilan avant mise sous biothérapie, ainsi qu'un suivi clinique régulier du patient, afin d'évaluer l'efficacité du traitement et de détecter d'éventuels EI.

Bilan préthérapeutique se compose de : +un interrogatoire du patient

+un bilan clinique et biologique, qui vise à écarter toute contre-indication à l'utilisation du biomédicament envisagé.

L'interrogatoire vérifie l'absence :

- d'antécédents de cancer (personnel ou familial) et d'infections (tuberculose, infections sévères chroniques et/ou récidivantes...), de même que d'antécédent personnel de sclérose en plaque ;
- de dyspnée d'effort et autres signes fonctionnels d'insuffisance cardiaque non équilibrée
- de vaccination récente avec un vaccin vivant (fièvre jaune, BCG) ;
- de grossesse, ou de désir de grossesse ;

L'examen clinique vérifie l'absence :

- de fièvre, d'infection et d'adénopathies ;
- de signes de néoplasie, d'insuffisance cardiaque décompensée, d'auto-immunité et d'affection démyélinisante ;
- recherche des comorbidités éventuelles (obésité, diabète, HTA...)

Des examens complémentaires sont à effectuer en première intention :

- NFS, CRP et transaminases (ALAT et ASAT), bilan lipidique et fonction rénale ;
- sérologie hépatites B et C et VIH si risque, dosage des Ac antinucléaires ;
- radiographie pulmonaire, panorax dentaire et scanner des sinus ;
- quantiFERON (test sanguin destiné à faire un diagnostic d'infection tuberculeuse latente, pour pouvoir la traiter, et ainsi éviter l'évolution vers une tuberculose active contagieuse).

## 9 Contre-indications communes aux biothérapies [26] :

- hypersensibilité au médicament ;
- infection évolutive et tuberculose latente, cancer ou hémopathie évolutif ou en rémission depuis moins de cinq ans, surveillance rapprochée en cas de fortes doses de PUVA.
- insuffisance cardiaque évoluée, maladie démyélinisante.
- grossesse et allaitement par principe de précaution : une conception sous traitement biologique ne justifie pas une interruption de grossesse et la poursuite d'un traitement biologique pendant la grossesse peut être discutée en fonction de la gravité du psoriasis, maximum jusqu'à la fin du 2ème trimestre, où il devra alors impérativement être arrêté. Les traitements biologiques passent dans le lait maternel, sauf peut-être l'infliximab.
- vaccins vivants atténués faits depuis moins de 3 semaines.

FIGURE 1. Deux patients avec psoriasis sévère avant et après traitement biologique



Figure 30: deux patients avant et après traitement biologique de psoriasis

## **10 Principales molécules de la biothérapie utilisées en psoriasis [27.28] :**

-Les anti-TNF: Infliximab (REMIDACDE®), Étanercept (ENBREL®), Adalimumab (HUMIRA®)

-Les Anti-IL12/23 : Ustékinumab (STELARA®)

-Les Anti-IL17 : Secukinumab (COSENTYX®), Ixékizumab (TALZ®)

### **10.1 Les anti-TNF :**

#### **-Le TNF alpha :**

- Identifié en 1975 comme substance reproduisant les effets de la nécrose tumorale
- Cytokine dont le rôle est centrale dans les processus inflammatoires
- Participe à l'activation du système immunitaire lors des processus infectieux ou néoplasiques (effet bénéfique)

• L'action du TNF sur la formation de la plaque de psoriasis est multiple. Il favorise notamment l'activation et la maturation des cellules dendritiques myéloïdes, l'activation et la prolifération des kératinocytes, la synthèse de nombreuses cytokines pro-inflammatoires et l'expression de molécules d'adhérence. (fig.31)

- Rôle délétère dans les processus inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, entérocolopathies inflammatoires)
- Synthétisé par divers stimuli (inflammation, LPS, virus...)
- Libéré par de nombreuses cellules, principalement celles du système réticuloendothéliale (monocytes/macrophages)
- Se fixe sur 2 types de récepteurs :
  - TNFR1 ou P55 : médiateur des effets délétères
  - TNFR2 ou P75 : médiateur des effets immunomodulateurs

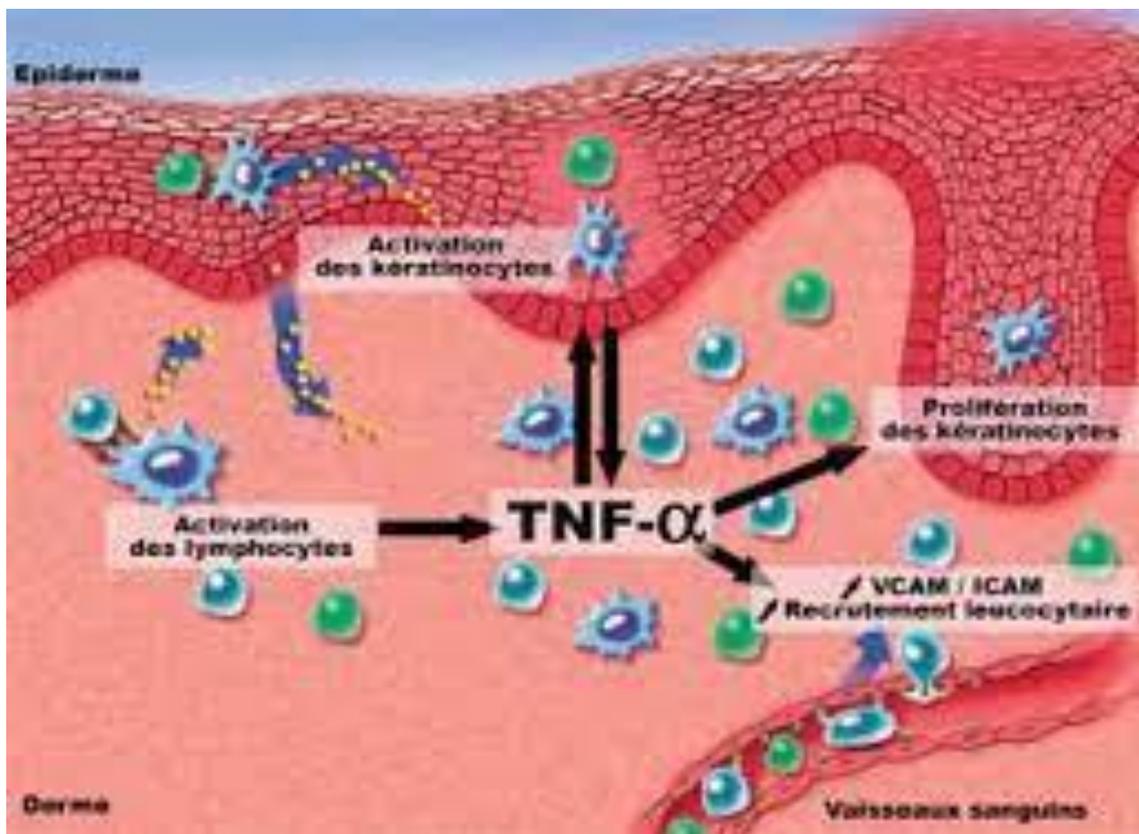
**-Les antagonistes du TNF alpha : (tableau.06)**

• Trois possibilités de s'opposer au TNF :

-Diminution de la production (exp. thalidomide, dexamethasone)

-Neutralisation après sa production (anticorps monoclonaux)

-Blocage des cibles (récepteurs solubles)



*Figure 31: le rôle TNF $\alpha$  dans la physiopathologie dans le psoriasis.*

### **-Indications et utilisation dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché :**

L'AMM des anti-TNF se limite à la forme en plaques du psoriasis car c'est la plus fréquente des formes cliniques de la maladie (adulte : > 90 % ; enfant : 55–70 %) et, de ce fait, elle a été la seule évaluée dans les études cliniques.

Chez l'adulte, l'adalimumab, l'éta nercept et l'infliximab sont indiqués dans le traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients qui sont en échec à au moins deux traitements systémiques, notamment la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés.

Chez l'enfant, l'éta nercept est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir, de 6 ans et de l'adolescent en cas de contrôle inadéquat, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie.

L'adalimumab est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère chez les enfants et les adolescents à partir de 4 ans en cas de réponse insuffisante ou qui ne sont pas des candidats appropriés au traitement topique ou aux photothérapies.

L'efficacité des anti-TNF sur les autres formes cliniques de psoriasis (psoriasis pustuleux palmoplantaire, psoriasis pustuleux généralisé, acrodermatite continue de Hallopeau, érythrodermies psoriasique) n'a pas été évaluée dans le cadre de grands essais cliniques contrôlés.

Néanmoins, leur efficacité est établie sur la base de cas cliniques ou de courtes séries.

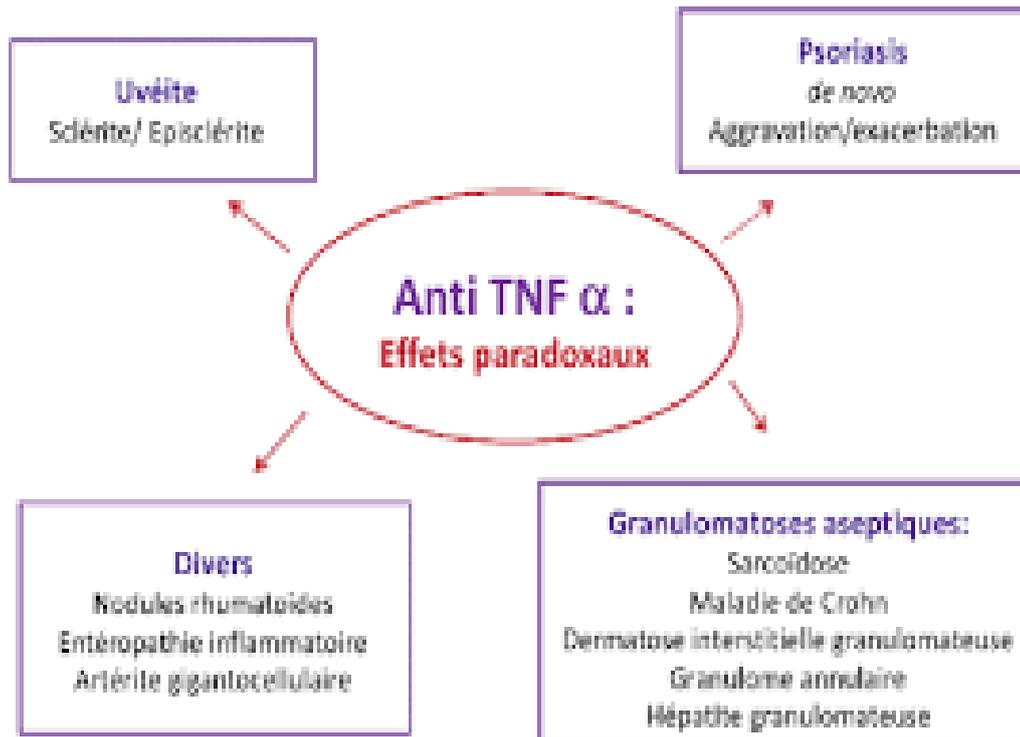


Figure 32: effets paradoxaux les anti- TNf alpha

### 10.1.1 A.1 Infliximab :

C'est un Ac monoclonal chimérique partiellement humanisé (25% de la molécule est d'origine murine) commercialisé sous le nom de Rémicade®.

Il est de type IgG1 et il se lie spécifiquement et avec une haute affinité au TNF $\alpha$  sous sa forme membranaire (lié à son récepteur) ou soluble (libre) inhibant ainsi son activité biologique.

Par ailleurs, à la différence de l'éta nercept, il est susceptible d'entraîner une apoptose des cellules (LT, macrophages) exprimant à leur surface la forme membranaire du TNF $\alpha$ .

Le libellé de l'AMM est identique à celui des autres biothérapies disponibles pour le traitement du psoriasis, la seule différence étant que l'infliximab est réservé à l'usage hospitalier. Il est également indiqué dans la maladie de Crohn, la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique.

La demi-vie de l'infliximab est de 8 à 9,5 jours.

\*Formes et présentation :

- Poudre (lyophilisée) pour solution à diluer pour perfusion : 100 mg par flacon.
- Après reconstitution, chaque ml contient 10 mg d'infliximab. À conserver au réfrigérateur.
- Après reconstitution : la stabilité est de 24 heures à température ambiante (25 °C).

\*.Indications :

- Psoriasis en plaques dans ses formes modérées à sévères, résistant ou présentant une contre-indication ou une intolérance à au moins deux des trois traitements conventionnels suivants : photothérapie (PUVAthérapie ou photothérapie UVB à spectre étroit), méthotrexate, ciclosporine.
- En pratique réservé aux psoriasis sévères non améliorés par les autres anti-TNF, ou nécessitant un contrôle rapide ou pour s'assurer de la bonne observance
- Rhumatisme psoriasique actif ne répondant pas aux traitements de fond, ou évolutif sévère non traité au préalable.
- Le produit disposait déjà d'une AMM pour la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante et la maladie de Crohn.
- Une efficacité sur l'atteinte unguéale a également été démontrée.

\*Posologie et modalités pratiques de prescription :

- La posologie recommandée est de 5 mg/kg en perfusion intraveineuse d'une durée de 2 heures, suivis par des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines.

- En milieu hospitalier, avec présence d'un équipement d'urgence permettant de traiter des réactions anaphylactiques. Le patient doit être surveillé deux heures après la fin de la perfusion.
- La durée du traitement n'est pas limitée, mais un schéma régulier et continu pendant environ un an est favorisé.
- Dans le rhumatisme psoriasique l'association au méthotrexate est possible.

\*efficacité attendue : (fig.33)

- L'action est rapide dans les deux premières semaines, avec un maximum à la dixième semaine de traitement, environ 80 % des patients étant améliorés de 75 % ou plus, alors que ce taux est voisin de 60 % à 12 mois dans les essais cliniques.
- La perte d'efficacité est corrélée en partie avec **la présence d'anticorps anti-infliximab** qui étaient détectés chez environ 20 % des malades traités dans les essais cliniques
- En l'absence de réponse après quatre perfusions, il est justifié d'arrêter le traitement.

C'est le plus efficace des médicaments biologiques. En France, l'infliximab a obtenu l'AMM dans le psoriasis en plaques en 2005.

-l'efficacité de l'infliximab a également été montrée dans le traitement du rhumatisme psoriasique. En effet, 65% des patients traités par infliximab ont répondu aux critères ACR à la 16ème semaine. Sur le court terme, les méta-analyses des essais randomisés ont montré que les profils de tolérance les plus sûrs étaient ceux de l'adalimumab et de l'éta nercept, l'infliximab étant associé à une incidence plus élevée d'événements indésirables sérieux.

\*Toxicité et effets secondaires :

- Infections bactériennes sévères et tuberculose :

les plus fréquents et leur gravité peut conditionner le pronostic vital.

Le risque de tuberculose semble notablement plus important en comparaison avec celui de l'éta nercept.

Pour la prévention du risque de tuberculose, les recommandations de l'Afssaps nécessitent, pour les sujets à risque de réactivation tuberculeuse, de ne débiter l'infliximab qu'après 3 semaines d'un

traitement par isoniazide et rifampicine (Rifinah® deux comprimés par jour) qui sera poursuivi pendant 3 mois au total.

Infections bactériennes : notamment cutanées (furonculose, cellulite, érysipèle) et des voies aériennes, plus rarement légionellose. La vaccination antipneumococcique est fortement recommandée avant traitement.

Infections virales : le traitement par infliximab majore le risque de zona, parfois disséminé, dans le cadre des rhumatismes inflammatoires. L'impact du traitement sur l'incidence et la sévérité de l'infection grippale n'est pas connu, mais la vaccination systématique est recommandée. De rares cas d'hépatite sévère liée à une réactivation d'une hépatite B peuvent nécessiter une greffe de foie.

Infections fongiques et parasitaires : peu fréquentes : aspergillose, candidose, pneumocystose.

- Risque de cancer :

Un impact du traitement sur le risque de cancer n'est pas exclu.

Les antécédents de traitement par ciclosporine et de photothérapie étant connus pour majorer ce risque.

L'augmentation du risque de lymphome, retrouvée pour les anticorps monoclonaux dans le registre français, n'a pas reçu de confirmation à ce jour.

Enfin, de rares cas de lymphome T hépatosplénique ont été rapportés chez des patients traités par infliximab pour une maladie de Crohn dans le cadre d'une association à d'autres immunosuppresseurs.

- Effets immunoallergiques :

-Après la perfusion : réactions d'hypersensibilité d'intensité variable chez pouvant aller jusqu'au choc et corrélées à la présence d'anticorps anti-infliximab.

-Plus différés : réactions cutanées psoriasiformes ou eczématiformes, lichénoïdes, pelade, granulome annulaire.

- Tableaux lupiques :

Cutanés et/ou articulaires rares alors que l'auto-immunité biologique est fréquente (jusqu'à 70 % des malades traités).

- Hépatites : le plus souvent élévation transitoire et asymptomatique des transaminases).

- Rares cas d'atteintes démyélinisantes centrales (névrite optique rétrobulbaire, sclérose en plaques) ou périphériques (syndrome de Guillain-Barré).

\* Les principaux contres indications :

- hypersensibilité à l'infliximab.
- tuberculose latente non traitée ou tuberculose maladie.
- infections sévères ou profondes évolutives.
- insuffisance cardiaque sévère (classe III/IV New York Heart Association).
- cancers solides évolutifs ou en rémission complète depuis moins de cinq ans en dehors des cancers cutanés basocellulaires et épidermoïdes in situ.
- hémopathies lymphoïdes et myéloïdes.
- Pour les cancers guéris depuis plus de cinq ans, nécessités d'une concertation avec le cancérologue (discussion du rapport bénéfice/risque).

\*Circonstances particulières :

- Grossesse:

Aucune toxicité ou malformation n'ont été rapportées lors des études conduites chez la souris. Les données après commercialisation sur environ 300 grossesses sous infliximab n'ont pas révélé d'effets inattendus sur le déroulement de la grossesse. Un rapport récent de la Food and Drug Administration cependant a montré des malformations principalement cardiaques chez 19 patientes traitées pendant la grossesse.

Une contraception est conseillée aux patientes en âge de procréer bénéficiant du traitement jusqu'à cinq mois après son arrêt. La survenue d'une grossesse sous infliximab ne justifie en aucune façon une interruption thérapeutique de grossesse. La poursuite d'un traitement par infliximab lors de la grossesse peut être discutée en fonction de la sévérité du psoriasis et en l'absence d'autres options thérapeutiques disponibles.

- Allaitement :

L'infliximab est indétectable dans le lait et dans le sang d'enfants allaités par des mères traitées. Au vu de ces éléments, l'utilisation de l'infliximab est envisageable chez une femme qui allaite.

- Chez l'homme :

Il n'y a pas de données permettant de déconseiller la conception d'un enfant.

- Vaccinations :

Toutes les vaccinations à l'aide de vaccin vivant (polio buccal, fièvre jaune, BCG) sont contre-indiquées pendant la durée du traitement.

Les vaccinations contre la grippe ou anti-pneumococcique sont par contre recommandées chez les patients à risque.

- Intervention chirurgicale :

Période péri opératoire: les recommandations actuelles → arrêt pdt (4) ½ vie avant actes chirurgicaux programmés Pr Laurent Meunier (CHU de Nîmes) indique, sur 77 interventions, qu'il n'y a pas plus de risque infectieux ou de retard de cicatrisation lorsque la biothérapie est maintenue.

- Ages extrêmes:

La biothérapie est bien tolérée chez la personne âgée.



*Figure 33: Infliximab : avant traitement et après 24 semaines de traitement*

### 10.1.2 Adalimumab (Humira®) :

#### \*Mécanisme d'action :

L'adalimumab (Humira®) est un immunosuppresseur sélectif. Cet anticorps monoclonal est un antagoniste du TNF  $\alpha$ .

En effet, l'adalimumab se lie spécifiquement au TNF dont il neutralise la fonction biologique en bloquant son interaction avec les récepteurs du TNF p55 (TNFR1) et p75 (TNFR2) permet une diminution du taux des marqueurs de l'inflammation (CRP) et des cytokines pro-inflammatoires (interleukine 6) et module les réponses biologiques induites ou régulées par le TNF.

Il s'agit du premier anti-TNF humain recombinant donc a priori faiblement immunogène. .

#### \*Formes et présentation – conservation :

- L'adalimumab existe sous deux formes : seringue unidose préremplie de 0,8 ml contenant chacune une solution injectable à 40mg ou stylo à 40mg.

-Il doit être conservé au réfrigérateur (entre 2 et 8°C), conserver la seringue dans l'emballage extérieur, ne pas congeler le médicament, durée de conservation : 18 mois.

-Il est conseillé de varier les sites d'injection.

#### \*Indications :

-L'Humira® est indiqué depuis 2008 dans le traitement du psoriasis modéré à sévère, chez les patients adultes ne répondant pas à d'autres traitements systémiques comme la ciclosporine, le méthotrexate, ou la puvathérapie, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés.

- Son instauration nécessite donc, d'une part, une atteinte modérée à sévère reflétée par une surface corporelle atteinte d'au moins 30 % et/ou d'un retentissement psychosocial important sur la qualité de vie avec un score DLQI supérieur à 10, et d'autre part, un échec, une intolérance et/ou une contre-indication à au moins deux des trois traitements systémiques suscités.

- maladie de Verneuil (hidradénite suppurée).

- rhumatisme psoriasique actif et évolutif en échec thérapeutique.
- polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active (en association ou non au méthotrexate) chez des patients en échec thérapeutique et même chez des patients naïfs de méthotrexate en cas de maladie sévère et évolutive.
- spondylarthrite ankylosante sévère et active après échec du traitement conventionnel.
- maladie de Crohn active et sévère, chez les patients adultes ne répondant pas au traitement corticoïde et/ou immunosuppresseur, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés
- L'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire pour les patients âgés de 13 ans et plus.
- psoriasis érythrodermique ou pustuleux généralisé.
- la maladie de Behçet, les aphtoses sévères.
- la sarcoïdose.
- les dermatoses neutrophiliques (pyoderma gangrenosum, etc...).
- les uvéites non infectieuses.

\*Posologie et modalités pratiques de prescription :

L'adalimumab est un médicament à prescription initiale hospitalière puis annuelle sur ordonnance d'exception, prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie, gastro-entérologie et chirurgie digestive, dermatologie, ou médecine interne.

- Pour le psoriasis en plaque chez l'adulte :

La posologie initiale est de 80mg (deux injections sous cutanées de 40mg), puis 40mg la semaine suivante et 40mg ensuite toutes les deux semaines en continu. La posologie est la même, quels que soient le poids et l'âge.

- Pour le rhumatisme psoriasique :

La posologie est d'une injection sous cutanée de 40mg toutes les deux semaines en continu.

\*Efficacité attendue :(fig.34)

L'efficacité du traitement par adalimumab est variable suivant les patients. En général, une amélioration importante du psoriasis est observée dans environ 70 % des cas après 16 semaines de traitement. Ce résultat se maintient sous traitement le plus souvent. À l'arrêt du traitement, des lésions cutanées réapparaissent en cinq mois en moyenne pour 30 % des patients préalablement traités. Cependant, l'efficacité du traitement est inchangée et les lésions de psoriasis restent sensibles au traitement par adalimumab en cas de nouvelle prescription.

\*Toxicité et effets indésirables : La toxicité et les effets indésirables sont similaires à ceux observés pour les autres anti-TNF (infliximab, étanercept).

Les réactions locales au site d'injection sont l'effet indésirable le plus fréquent : douleur, tuméfaction, érythème, prurit.

Céphalées et vertiges ; toux ; troubles digestifs et ulcérations buccales ; douleurs musculo-squelettiques et asthénie.

\*Contre indication et précautions d'emploi : Idem aux autres biothérapies.

\*Circonstances particulières :

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Humira chez les enfants âgés de moins de 4 ans dans cette indication.

Une contraception est conseillée au patiente en âge de procréer bénéficiant du traitement jusqu'à cinq mois après son arrêt.

La poursuite d'un traitement par adalimumab lors de la grossesse peut être discutée en fonction de la sévérité du psoriasis et en l'absence d'autres options thérapeutiques disponibles.

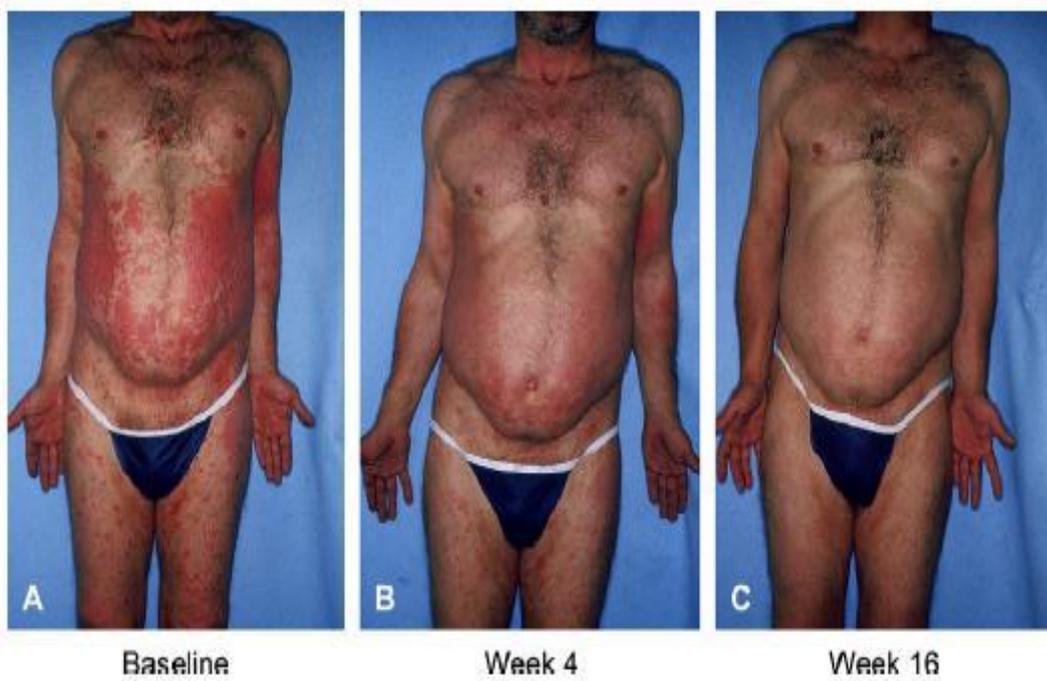
Chez l'homme, il n'y a pas de données permettant de déconseiller la conception d'un enfant.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé, en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

En cas de vaccination par des vaccins vivants (BCG, rougeole, oreillons et rubéole, fièvre jaune, varicelle, polio buvable) ou de chirurgie programmée à risque septique, un intervalle de 75 jours après la dernière administration d'adalimumab doit être observé. En cas de chirurgie programmée sans risque septique, le traitement devra être interrompu au moins 30 jours avant le geste.

\*Interactions médicamenteuses :

- Méthotrexate : la formation d'anticorps anti humira est plus faible
- Anakinra : association non recommandée
- Abatacept : association non recommandée



*Figure 34: Adalimumab : avant traitement et après 16 semaines de traitement*

### 10.1.3 Etanercept (Enbrel®) :

#### \*Mode d'action :

L'éтанercept (Enbrel®), contrairement aux autres anti-TNF alpha qui sont des anticorps monoclonaux, est une protéine de fusion constituée du récepteur soluble p75 du TNF  $\alpha$  associée à la fraction Fc d'une immunoglobuline IgG1 humaine. Il inhibe de façon compétitive le TNF  $\alpha$  en l'empêchant de se fixer sur sa cellule cible. Il mime l'action du récepteur naturel avec une affinité 50 à 1 000 plus élevée.

Étant constitué d'éléments protéiques humains recombinants, l'éтанercept est faiblement immunogène : l'apparition d'anticorps anti-étanercept concerne une faible proportion (inférieure à 5%) des patients traités et ils sont non neutralisants.

#### \*Formes et Présentations /Précaution De Conservation :

L'étanercept existe sous 3 formes :

- poudre pour solution injectable à 10, 25 et 50 mg (enfant +++)
- solution injectable à 25 et 50 mg
- stylo prérempli à 50 mg.

Il doit être conservé au réfrigérateur (entre 2 et 8°C). Le médicament ne doit être congelé.

Pour la forme pédiatrique, une fois reconstitué, le produit peut être conservé pendant 14 jours maximum et au frais.

#### \*Indications :

- Le psoriasis en plaques modérés à sévères de l'adulte en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indications à deux traitements systémiques parmi les suivants : ciclosporine, méthotrexate, photothérapies.
- le psoriasis en plaques sévères chroniques de l'enfant à partir de huit ans et de l'adolescent en cas d'échec ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou la photothérapie.

- Le rhumatisme psoriasique actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur.

\_ L'étanercept possède des indications thérapeutiques dans les rhumatismes inflammatoires chroniques dont une en pédiatrie : la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante et l'arthrite juvénile idiopathique.

\*posologie :

- Pour le psoriasis en plaques de l'adulte :

Enbrel® 50mg : une à deux injections sous-cutanées par semaine les trois premiers mois, puis une injection par semaine en traitement d'entretien.

Deux schémas de traitement sont possibles : intermittent (six mois) ou continu.

Chez certains patients, il peut être nécessaire de maintenir la dose de 50mg deux fois par semaine en entretien après échec de la réduction de posologie (consensus d'experts).

- Pour le psoriasis en plaques de l'enfant

Enbrel® : 0,8mg/kg une injection sous-cutanée une fois par semaine avec une dose maximale de 50mg par semaine.

- Pour le rhumatisme psoriasique

Enbrel® 50mg : une injection sous-cutanée par semaine (ou deux injections de Enbrel® 25mg par semaine) en continu.

\*Efficacité attendue :(fig.35)

Les données d'efficacité dans le psoriasis en plaques dans les études pivots ont montré que l'obtention d'une amélioration du PASI de 75 % ou plus était observée chez 34 % des patients pour les posologies de 25mg deux fois par semaine, et chez 49 % des patients pour les posologies de 50mg deux fois par semaine .En cas d'utilisation en cure intermittente, le délai de récurrence (perte de 50 % de l'amélioration du PASI) est entre 70 et 90j

\*Principaux facteurs susceptibles de modifier l'efficacité du traitement :

- Liés aux antécédents (ATCD) :

Les ATCD du patient ne sont pas susceptibles de modifier l'efficacité du traitement. En effet, même si le patient a déjà reçu de l'infliximab et est en échec, une réponse clinique avec l'étanercept est possible. Il n'y a pas non plus d'influence du BMI (*Body Mass Index*).

- Liés aux traitements concomitants (incompatibilités et interactions) :

L'utilisation concomitante d'anakinra (Kineret®), prescrit dans la PR est contre-indiquée puisqu'elle majore le risque d'infection grave et de neutropénie. Il en va de même en ce qui concerne l'association de l'abatacept et étanercept dans les PR.

Une prudence de l'association de sulfasalazine à doses stables avec l'étanercept s'impose en raison d'une diminution significative du nombre de globules blancs pendant l'association par rapport à l'étanercept en monothérapie.

Aucune interaction avec la warfarine et la digoxine n'a été rapportée.

L'utilisation concomitante d'autres thérapeutiques du psoriasis (méthotrexate, acitrétine, hydroxyurée, ciclosporine ou photothérapie) semble augmenter les effets bénéfiques de l'étanercept.

\*Effets secondaires : idem aux autres anti-TNF

Diverses lésions cutanées décrites sous étanercept ont fait évoquer la survenue de vasculite : purpura, nodules, nécroses, bulles, érythrocyanose, livedo, lésions périunguéales, engelures...

Dans certains cas, l'utilisation d'un autre anti-TNF entraînait une récurrence de la vasculite.

Kwon *et al* ont rapporté 26 cas d'insuffisance cardiaque congestive sous étanercept dont 12 avaient des facteurs de risques identifiables avant le début du traitement et trois se sont détériorées après le traitement.

\*Les principales contre-indications : idem

\*Populations particulières :

La poursuite d'un traitement par étanercept lors de la grossesse peut être discutée en fonction de la sévérité du psoriasis et en l'absence d'autres options thérapeutiques disponibles.

Chez l'homme il n'y a pas de données permettant de déconseiller la conception d'un enfant.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé, en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

Enfant :

Parmi toute la biothérapie seul l'étanercept (Enbrel®) a l'AMM chez l'enfant ( $\geq 6$  ans)

\*Bilan pré-thérapeutique et surveillance :

Commun aux antiTNF alpha, ce bilan repose sur un interrogatoire précis, un examen clinique rigoureux et la réalisation d'examens complémentaires de première intention.



*Figure 35: Etanercept : avant traitement et après 12 semaines de traitement*

Tableau 6: les anti-TNF alpha et leur mecanisme d'action

| Médicament                      | Classe  | Mécanisme   | Posologie   | PASI75 à 12 semaines   |
|---------------------------------|---|---|---|--|
| <b>Aléfacept</b><br>(Amevive)   | Protéine de fusion entre LFA-3 et la fraction Fc des IgG1 humains                     | <b>Anti-CD2</b> , bloc de l'activation des lymphocytes T                                  | <b>15 mg i.m.</b><br><b>1 x/sem.</b> , cycles de 12 semaines avec pause d'au minimum 12 semaines                                  | Chez <b>33%</b> des patients <sup>3</sup>  |
| <b>Efalizumab</b><br>(Raptiva)  | Anticorps monoclonal humanisé IgG1  | <b>Anti-CD11</b> , bloc de l'activation et de la migration vers la peau des lymphocytes T | <b>1 mg/kg s.c.</b><br><b>1 x/sem.</b> (0,7 mg/kg la première injection)  | Chez <b>30%</b> des patients <sup>5</sup>  |
| <b>Infliximab</b><br>(Remicade) | Anticorps monoclonal chimérique IgG1, partie murine à 25%                             | <b>Anti-TNF-α</b><br>(membranaire et soluble)   | <b>5 mg/kg i.v.</b> à 0, 2 et 6 semaines<br>Ensuite toutes les 8 semaines   | Chez <b>85%</b> des patients à 10 semaines <sup>9</sup>  |
| <b>Etanercept</b><br>(Enbrel)   | Protéine de fusion dimérique entre le récepteur TNF-α et fraction Fc des IgG1 humains | <b>Anti-TNF-α</b><br>(soluble)  | <b>25 mg s.c.</b><br><b>2 x/sem.</b> , cycles de 24 semaines<br>Eventuellement 50 mg s.c. 2 x/sem. pour les 12 premières semaines | Chez <b>34%</b> et <b>49%</b> des patients avec 25 mg 2 x/sem. respectivement 50 mg 2 x/sem. <sup>12</sup> |
| <b>Adalimumab</b><br>(Humira)   | Anticorps monoclonal humanisé IgG1  | <b>Anti-TNF-α</b><br>(membranaire et soluble)   | <b>40 mg s.c. toutes les 2 semaines</b><br>(80 mg s.c. la première injection)   | Chez <b>53%</b> et <b>80%</b> des patients avec 40 mg/2 sem. respectivement 40 mg/sem. <sup>13</sup>       |

## 10.2 MODULATEURS DE LA MIGRATION DES CELLULES T :

### 10.2.1 Ustekinumab : Stélara®:

#### \*Mode d'action :

Anticorps monoclonal IgG1kappa anti-interleukine (IL)-12/23 entièrement humain qui se lie avec une forte affinité et spécificité à la sous-unité protéique p40 des cytokines humaines IL-12 et IL-23, en empêchant ces cytokines de se lier à leur récepteur protéique IL-12Rb1, exprimé à la surface de cellules immunitaires.

L'ustekinumab ne peut pas se lier à l'IL-12 ou à l'IL-23 si elles sont préalablement fixées à leurs récepteurs cellulaires de surface IL-12Rb1.

#### \*Forme et présentation :

Stélara® est délivré sous la forme d'une seringue préremplie destinée à l'injection sous-cutanée. Lorsque cela est possible, les sites où la peau présente du psoriasis ne doivent pas être utilisés comme sites d'injection.

STELARA 45 mg, solution injectable ; Boîte de 1 flacon de 0,5 ml.

#### \*Indications :

- psoriasis en plaques modéré à sévère, chez les patients adultes ne répondant pas à d'autres traitements systémiques comme la ciclosporine, le méthotrexate, ou la puvathérapie, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés.
- rhumatisme psoriasique actif, seul ou en association avec le méthotrexate, chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal non-biologique (DMARD) a été inadéquate (AMM, en attente du remboursement).

#### \*Posologie :

La posologie recommandée de Stélara® est une dose initiale de 45 mg administrée en sous-cutanée à la semaine 0, suivie d'une dose de 45 mg à la semaine 4, puis ensuite toutes les 12 semaines.

\*Efficacité attendue : (fig.36)

Trois études randomisées en double insu ont démontré que 2 doses d'ustekinumab (45 mg et 90 mg) sont efficaces pour le traitement du psoriasis. L'amélioration se manifeste dès la 2<sup>e</sup> semaine avec 67% et 72% patients qui atteignent le PASI 75 à la semaine 12 avec respectivement des doses sous-cutanées de 45 mg et 90 mg. L'amélioration maximale est obtenue entre les semaines 20 et 24.

Les facteurs prédictifs de faible réponse sont : un poids corporel élevé, une faible réponse préalable à au moins un traitement biologique, l'ancienneté du psoriasis et la présence d'un rhumatisme psoriasique.

Une étude de phase III, impliquant 903 patients atteints de psoriasis a montré qu'ustekinumab est plus efficace qu'étanercept.

Mathias Michel et al ; ont démontré que la molécule donne des bons résultats en cas de rhumatisme psoriasique après échec des ANTI-TNF.

\*Effets secondaires :

- Peut favoriser une réactivation de la tuberculose.
- Risque des tumeurs malignes, dont les plus fréquemment rapportées, en dehors des carcinomes cutanés étaient des cancers de la prostate, des mélanomes, des cancers colorectaux et du sein.
- Risque d'infarctus du myocarde, et d'accident vasculaire cérébral. Donc il est préférable de ne pas prescrire ce traitement en première intention chez des patients présentant des facteurs de risque cardio-vasculaire.
- Les réactions au point d'injection sont rares (0,1%).
- Des réactions d'hypersensibilité sont peu fréquentes ou rares.

-Des cas de paralysie faciale ont été rapportés.

-Développement paradoxal de psoriasis pustuleux.

\*Les contre-indications :

Sont peu nombreuses : hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ou infection évolutive sévère.

\*Situations particulières :

- Vaccinations :

Il est recommandé que les vaccins vivants viraux et bactériens ([BCG]) ne soient pas administrés de manière concomitante à Stélara®, le traitement par Stélara® doit être arrêté au moins 15 semaines avant et peut être repris au moins 2 semaines après la vaccination.

- Populations spécifiques :

L'ustékinumab ne doit pas être utilisé chez les patients de moins de 20 ans.

Chez les sujets âgés de 65 ans ou plus ayant reçu Stélara®, aucune différence globale concernant l'efficacité et la sécurité n'a été observée en comparaison avec les sujets jeunes.

- Grossesse :

Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser Stélara® pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et pendant les 15 semaines qui suivent l'arrêt du traitement.

- Allaitement :

A cause du risque potentiel d'effets délétères de l'ustekinumab chez les enfants allaités, l'arrêt de l'allaitement pendant le traitement et pendant les 15 semaines qui suivent l'arrêt du traitement ou l'arrêt du traitement par Stélara® doivent être réévalués, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et de celui du traitement par Stélara® pour la mère.

- Intervention chirurgicale :

La demi-vie approximative de l'ustékinumab est de 21 jours. Il est recommandé que l'ustékinumab soit arrêté 12 semaines avant une intervention chirurgicale majeure

\*Bilan préthérapeutique : Le bilan est identique à celui avant prescription des anti-TNF. Il s'agira d'éliminer une pathologie infectieuse latente (tuberculose : IDR tuberculine 5 U avec lecture à 72h ou Quantiferon®\_et radiographie pulmonaire, sérologies des virus de l'hépatite B et C et de l'immunodéficience humaine) ou évolutive et des facteurs de risque cardio-vasculaires.



*Figure 36: Ustekinumab : avant traitement et après 52 semaines de traitement*

### 10.2.2 Sécukinumab :

#### \*Mécanisme d'action :

Le sécukinumab est un anticorps monoclonal IgG1/κ entièrement humain qui se lie de façon sélective à l'interleukine-17A (IL-17A), une cytokine pro-inflammatoire, et la neutralise. Le sécukinumab agit en ciblant l'IL-17A et en inhibant son interaction avec le récepteur de l'IL-17A, qui est exprimé à la surface de diverses cellules, dont les kératinocytes. Par conséquent, le sécukinumab inhibe la libération de cytokines pro-inflammatoires, de chémokines et de médiateurs des lésions tissulaires, réduisant les effets induits par l'IL-17A dans les maladies auto-immunes et inflammatoires. Le traitement par le sécukinumab a donc pour conséquence directe d'atténuer l'érythème, l'induration et la desquamation observés dans les lésions du psoriasis en plaques.

#### \*formes et présentations :

Solution injectable (SC) à 150 mg/ml (claire et incolore à jaune pâle) : Seringue préremplie à usage unique de 1 ml + aiguille sertie de 27G × ½" + protège-aiguille rigide (caoutchouc styrène-butadiène) dans un dispositif de sécurité passif, boîtes de 1 et de 2, ou dans un stylo triangulaire comportant une fenêtre et une étiquette (stylo SensoReady), boîtes de 1 et de 2.

#### \*Indication :

- Psoriasis en plaques: Cosentyx est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. AMM européenne en janvier 2015
- Rhumatisme psoriasique: Cosentyx, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs) antérieurs a été inadéquate.
- Spondylarthrite ankylosante: Cosentyx est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel

#### \*Posologie :

-Psoriasis en plaques : La dose recommandée est de 300 mg de sécukinumab, en injection sous-cutanée, administrée aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4 en traitement d'initiation, puis tous les mois en

traitement d'entretien. Chaque dose de 300 mg est administrée en deux injections sous-cutanées de 150 mg.

-Rhumatisme psoriasique :Pour les patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère concomitant ou qui répondent de façon inadéquate aux anti-TNF $\alpha$  (anti-TNF $\alpha$ -IR), la dose recommandée est de 300 mg en injection sous-cutanée, administrée aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4 en traitement d'initiation, puis tous les mois en traitement d'entretien. Chaque dose de 300 mg est administrée en deux injections sous-cutanées de 150 mg.Pour les autres patients, la dose recommandée est de 150 mg en injection sous-cutanée, administrée aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4 en traitement d'initiation, puis tous les mois en traitement d'entretien.

\*situations particulières :

-Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et pendant au moins 20 semaines après l'arrêt du traitement.

Allaitement : n'est pas autorisé.

### 10.2.3 Ixekizumab (Taltz®) :

\*Mécanisme d'action :

L'ixékizumab est un anticorps monoclonal IgG4 qui se lie spécifiquement et avec une affinité élevée (< 3 pM) à l'interleukine 17A (à la fois IL-17A et IL-17A/F). Des concentrations élevées d'IL-17A favorisant la prolifération et l'activation des kératinocytes ont été associées à la pathogenèse du psoriasis, ainsi qu'à la pathogenèse du rhumatisme psoriasique. La neutralisation de l'IL-17A par l'ixékizumab inhibe ces phénomènes. L'ixékizumab ne se lie pas aux ligands IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E ni IL-17F.

\*Forme et présentation :

-TALTZ 80 mg, solution injectable en seringue pré-remplie.

-TALTZ 80 mg, solution injectable en stylo pré-rempli. La solution est limpide et incolore à légèrement jaune.

\*Indications:

-Psoriasis en plaques : TALTZ est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. AMM aux USA 22 mars 2016

-Rhumatisme psoriasique : TALTZ, seul ou en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond.

\*Posologie et mode d'administration :

-Posologie Psoriasis en plaques : La dose recommandée est de 160 mg en injection sous-cutanée (deux injections de 80 mg) à la semaine 0, suivie de 80 mg (une injection) aux semaines 2, 4, 6, 8, 10 et 12, puis d'une dose d'entretien de 80 mg (une injection) toutes les 4 semaines.

-Rhumatisme psoriasique : La dose recommandée est de 160 mg en injection sous-cutanée (deux injections de 80 mg) à la semaine 0, suivie de 80 mg (une injection) toutes les 4 semaines.

-Chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique avec un psoriasis en plaques modéré à sévère concomitant, la posologie recommandée est identique à celle du traitement du psoriasis en plaques.

-En l'absence de réponse au bout de 16 à 20 semaines, un arrêt du traitement doit être envisagé.

\*fertilité, grossesse, et allaitement :

-Contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 10 semaines après la fin du traitement.

-éviter l'administration de TALTZ pendant la grossesse.

-Décider soit d'arrêter l'allaitement, soit d'interrompre le traitement par TALTZ en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et de celui du traitement pour la mère.

- L'effet de l'ixékizumab sur la fertilité de l'homme n'a pas été évalué

#### 10.2.4 BRODALUMAB (Kyntheum) :

##### \*Mécanisme d'action :

Mécanisme d'action Le brodalumab est un anticorps IgG2 monoclonal recombinant entièrement humain qui se lie avec une affinité élevée à l'IL-17RA humaine et bloque l'activité biologique des cytokines pro-inflammatoires IL-17A, IL-17F, hétérodimère IL-17A/F et IL-25, ce qui entraîne l'inhibition de l'inflammation et des symptômes cliniques associés au psoriasis.

##### \*Forme et présentation :

Solution injectable : La solution est limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune et exempte de particules. Chaque seringue préremplie contient 210 mg de brodalumab dans 1,5 mL de solution. 1 mL de solution contient 140 mg de brodalumab.

##### \*Indication:

Kyntheum est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. AMM 17/07/2017

##### \*Posologie et mode d'administration :

La dose recommandée est de 210 mg en injection sous-cutanée, administrée aux semaines 0,1 et 2, suivie de 210 mg toutes les deux semaines.

En l'absence de réponse après 12 à 16 semaines de traitement, un arrêt du traitement doit être envisagé. Certains patients présentant une réponse initiale partielle peuvent obtenir une amélioration en poursuivant le traitement au-delà de 16 semaines.

##### \*Populations particulière :

-Éviter l'utilisation de Kyntheum pendant la grossesse.

-La décision d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre/de s'abstenir du traitement par Kyntheum doit être prise en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant par rapport au bénéfice du traitement pour la femme.

-Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet du brodalumab sur la fertilité chez l'homme.

### 10.2.5 Alefacept (Amevive®) :

#### \*Mécanisme d'action :

Protéine de fusion humaine qui comprend la portion LFA-3 et Fc de l'IgG1, se lie à la molécule CD2 sur les lymphocytes T et bloque l'interaction entre les molécules LFA-3 et CD2 qui est nécessaire à l'activation et à la prolifération des lymphocytes T.

De plus, l'alefacept occupe les récepteurs FcγRIII de l'IgG présents sur les cellules NK, entraînant l'apoptose des lymphocytes T qui expriment un taux élevé de molécule CD217.

Cet agent possède donc un double mécanisme d'action qui produit une réduction sélective des lymphocytes T de mémoire.

#### \*Présentation :

Disponible sous deux formes :

- Une formulation à 15 mg pour injection IM
- Une préparation à 7.5 mg pour administration IV.

#### \*Indications :

L'alefacept est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré ou grave.

#### \*Posologie :

-La posologie recommandée est de 15 mg une fois par semaine en injection IM, à poursuivre pendant 12 semaines.

#### \*Efficacité attendue :

La réponse initiale lente, une amélioration de 75% du score PASI a été rapportée chez 21% des patients à la 14<sup>ème</sup> semaines.

On n'observe pas de rebond à l'arrêt du traitement.

#### \*Effets indésirables et précautions :

Sont fréquents à type de :

- Céphalée peu intense.
- Douleur et l'inflammation (réaction) au site d'injection.

- Risque de survenue de lymphopénie avec abaissement de taux de CD4+ et d'augmentation du risque de survenue d'infections graves ou de tumeurs malignes ne devrait pas être négligée.
- Une augmentation des infections opportunistes n'a pas été signalée.
- Bien que la réactivation de la tuberculose (TB) n'ait pas été observée avec l'alefacept, ce médicament cause l'apoptose des lymphocytes T activés et entraîne un risque théorique de ce phénomène.

Le dépistage de la TB peut donc être recommandé.

- Les patients recevant des agents immunosuppresseurs présentent un risque accru de développer une maladie lymphoproliférative et un cancer de la peau
- Cytolyse asymptomatique, stéatose hépatique ont très rarement rapportées.

\*Contre-indications absolues :

Grossesse et allaitement, lymphopénie, infection à HIV, cancers.

\*Bilan pré thérapeutique et précautions d'emploi :

- Histoire et l'examen clinique devrait être axée sur une exposition antérieure à des traitements, les tumeurs malignes et les infections
- Une évaluation objective de la maladie
- Recommandé Numération formule sanguine, enzymes hépatiques, CRP, créatinine sanguine, sédiment urinaire, test de grossesse, VHB / VHC, VIH (avant le traitement).
- Il faut doser les CD4 avant traitement et toutes les semaines tous traitement
- Le traitement doit être suspendu si le taux de CD4 est inférieur à 250 cellules/ $\mu$ l. le traitement doit être interrompu si cette lymphopénie persiste un mois après mais également en cas d'infection sévère, de cancer, de lymphome ou d'anomalies hépatiques.
- Une contraception efficace jusqu'à 2 mois après le traitement est recommandée.

- les femmes ne doivent pas allaiter pendant au moins 6 mois après le traitement par golimumab.

Tableau 7: biothérapies disponibles

## BIOLOGIQUES DISPONIBLES

| Molécule -<br>nom commercial<br>Biosimilaires*                                    | Année de<br>remboursement<br>en dermatologie | Mécanisme<br>d'action  | Demi-vie | Schéma d'induction                                    | Schéma d'entretien        |
|---|--|--|----------|---|---------------------------|
| <b>Etanercept - Embrel®</b><br><i>Benepali®, Erelzi®, Lifmior®</i>                | 2006   | Anti-TNFalpha<br>Protéine de fusion                                | 70h      | SC<br>25mg x2 ou 50mg S0                              | 25mg x 2 ou 50mg<br>1x/ S |
| <b>Infliximab- Remicade®</b><br><i>Inflixtra®, remsima®</i>                       | 2008   | Anti-TNFalpha<br>Ac chimérique                                     | 8-9,5j   | IV<br>5mg/kg S0 puis<br>S2,S6                         | 5mg/kg<br>1x/ 8S          |
| <b>Adalimumab- Humira®</b><br><i>Amgevita®, Cyltezo®,<br/>Imraldi®, Solymbic®</i> | 2008   | Anti-TNFalpha<br>Ac humain   | 14j      | SC<br>40mg x2 S0 puis<br>40mg S1                      | 40mg<br>1x/ 2S            |
| <b>Ustekizumab<br/>(Stelara®)</b>   | 2010   | Anti-IL12/23<br>Ac humain  | 21j      | SC<br>45mg S0,S4<br>(90mg si >100kg)                  | 45mg (ou 90mg)<br>1x/12S  |
| <b>Secukinumab<br/>(Cosentyx®)</b>  | 2015   | Anti-IL17A<br>Ac humain  | 27j      | SC<br>150mg x2 S0<br>S1,S2,S3,S4                      | 150mg x2<br>1x/4S         |
| <b>Ixekizumab (Taltz®)</b>  | 2017   | Anti-IL 17<br>Ac humanisé  | 13j      | SC<br>80mg x2 S0<br>puis 80 mg<br>S2,S4,S6,S8,S10,S12 | 80mg<br>1x/4S             |
| <b>Brodalumab<br/>(Kyntheum®)</b>   | 2018   | Anti-IL17RA<br>Ac humain   | 10.9j    | SC<br>210mg<br>S0,S1,S2                               | 210mg<br>1x/2S            |
| <b>Guselkumab<br/>(Tremfya®)</b>  | 2019   | Anti-IL 23<br>Ac humain  | 17j      | SC<br>100mg S0, S4                                    | 100mg<br>1x/8S            |
| <b>Certolizumab Pegol<br/>(Cimzia®)</b>   | 2019   | Anti-TNFalpha<br>Fragment Fab'<br>chimérique<br>d'Ac anti-TNFalpha | 14j      | SC<br>200mg x2 S0,S2,S4                               | 200mg<br>1x/2S            |

## **Conclusion :**

---

Le psoriasis est une maladie chronique évoluant par poussées, dont les taux de prévalence dans le monde varient entre 0,6 et 4,8 %.

Les facteurs génétiques interviennent dans l'étiopathogénie de la maladie. Cela est bien confirmé par l'identification de plusieurs loci génétiques de susceptibilité au psoriasis et de systèmes HLA à risque. Néanmoins, des facteurs environnementaux, physiques, chimiques et microbiologiques, interviennent aussi à un degré important dans l'étiopathogénie.

Le diagnostic est clinique mais peut être exceptionnellement difficile quand les lésions sont légères ou simulent d'autres dermatoses. Une biopsie de la peau peut dans ce cas confirmer le diagnostic.

La mise à disposition des biothérapie a permis de proposer aux patients atteints de psoriasis modéré à sévère une alternative aux traitements systémiques habituels du psoriasis dont les dermocorticoïdes, méthotrexates, la cyclosporine qui ont des limites importantes du fait de leur toxicité spécifique d'organes.

Son évolution étant cyclique, alternant poussées et rémissions, le but de la prise en charge est d'espacer les phases de poussées tout en diminuant les lésions.

L'éducation thérapeutique est toujours la première étape de la prise en charge. Le choix thérapeutique s'élargit de jour en jour par la découverte de nouvelles molécules, Le choix doit tenir compte de l'attitude du patient à l'égard de la maladie, du type, de la gravité, de l'étendue et des sites du psoriasis, ainsi que le rapport bénéfices-risques du traitement. Dans tous les cas, il ne faut surtout pas oublier de traiter les facteurs aggravants du psoriasis, tel qu'un foyer streptococcique ou une dermatose sous-jacente pouvant être à l'origine d'un phénomène de Koëbner.

Les traitements locaux sont souvent suffisants pour traiter les petites plaques de psoriasis en utilisant un dermocorticoïde et/ou un analogue de la vitamine D3 (calcipotriol). Quand les lésions psoriasiques sont très squameuses et nécessitent d'être décapées au préalable pour permettre l'action des actifs, on peut utiliser d'abord des émoullients et/ou kératolytiques. Les préparations à base de goudron de houille sont aussi efficaces comme traitement local. En deuxième intention, on utilise les traitements systémiques (rétinoïdes, ciclosporine, méthotrexate). En cas d'échec, on passe

à la photothérapie (Puvathérapie, ou laser excimer par ultraviolets B à bande étroite, ou les rayons de Grenz). En cas de réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie, ou bien si le psoriasis est très étendu et/ou a un retentissement psychosocial important, on envisage des traitements biologiques anti-TNF $\alpha$  ou inhibiteurs d'interleukines. La prise en charge doit également comprendre un volet psychologique.

L'évaluation de la gravité du psoriasis repose sur la conjonction des points de vue de deux acteurs (médecin, patient) dont les scores d'évaluation sont indispensables (PASI, DLQI)

Le pronostic global est de plus en plus favorable, depuis l'avènement de nouvelles thérapeutiques à médiation immunologique, qui à côté des traitements classiques, améliorent l'état de santé d'un nombre croissant de patients et leurs qualité de vie car ces biothérapies permettent un contrôle au long cours du psoriasis cutané et des atteintes articulaires.

## Bibliographie :

---

- [1] Villani A.-P, Jullien. D. Biothérapie en dermatologie (hors cancer). EMC, 2016 Elsevier Masson sas.
- [2] Jean-François Nicolas and Jean Thivolet, Psoriasis - De la clinique à la thérapeutique.
- [3] Jullien .D .Dermatologie et infections sexuellement transmissibles.
- [4] Dubert .L .Le psoriasis ; de la clinique au traitement. Paris. France .Ed .Med .com ; 2009.
- [5] DAHMANI .N .Le psoriasis « cours 6 ème année médecine », Faculté de médecine Tlemcen 2019
- [6] A. NOSBAUM, J.F. NICOLAS. Dans : Physiopathologie du psoriasis. Montrouge, J. Libbey Eurotext, Guide EJD. 32 pages (2009).
- [7] D. JULLIEN, M. SOLIGNAC. Une nouvelle vision du psoriasis. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. Volume 137, numéro 4S1, pages H3-H7 (Avril 2010) D. JULLIEN. Psoriasis : une maladie systémique inflammatoire chronique. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. Volume 135, numéro S6, pages 296-300 (Décembre 2008).
- [8] J.J. GUILHOU. Psoriasis : diagnostic et étiopathogénie. EMC - Dermatologie, [Article 98-190-A-10]. Volume 8, numéro 3, pages 1-17 (2000) A. DU-THANH, D. JULLIEN, C. GIRARD. Psoriasis. EMC - Dermatologie, [Article 98-520-A-10], infosup 10 : immunopathologie. Volume 8, numéro 3, pages 1-20 (Août 2013).
- [9] Aubert .R .Revue du praticien –France psoriasis 2017.

- [10] Lenormand. C, Lipsker. D, Saurat. J-H. 10-9- lichen plan et dermatoses lichénoides .In : Dermatologie et Infections Sexuellement Transmissibles (6e édition) [Internet] .Paris : Content Repository Only ! 2017.
- [11] Levavasseur .M .psoriasis et comorbidités métaboliques : mécanismes physiopathologiques communs [Th D pharm.]. Lille 2 droit et santé ; 2016.
- [12] Nast .A, et Coll, Arch... Dermatol.Res, 2007, 209 ,111.
- [13] Argentina. L, et Coll., Expert. Opin. Pharmacother., 2007, 8, 617.
- [14] Vidal .2018 : la dictionnaire.-94 e édition .Issy-les – Moulineaux, France .Vidal ; 2018
- [15] J.L. TEILLAUD. Qu'est-ce qu'une biothérapie ? L'exemple des anticorps monoclonaux. La Presse Médicale. Volume 38, numéro 5, pages 825-31 (Mai 2009).
- [16] Annales de dermatologie et de vénéréologie (2014) 141, 111—121 biothérapie 2018
- [17] T. PINTO-ALMEIDA, T. TORRES. Biologic therapy for psoriasis - still searching for the best target. Anais Brasileiros de Dermatologia. Volume 89, numéro 2, pages 365-7 (Avril 2014).
- [18] D. FARHI, N. DUPIN. Biothérapies dans le psoriasis. La Presse Médicale. Volume 38, numéro 5, pages 832-43 (Mai 2009).
- [19] D. JULLIEN. Anticorps anti-médicament, auto-anticorps et traitements biologiques du psoriasis. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. Volume 139, numéro S2, pages 58-67 (Avril 2012)

- [20] Aouata. R. cours de dermatologie ; service dermatologie et vénérologie (faculté d'Algérie)
- [21] Puig L. PAS190 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. *J Eur Aca Dermatol Venereol* 2015;29:645-8.
- [22] Torres T, Puig L. Treatment goals for psoriasis: should PAZI 90 become the standard of care? *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)* 2015;106:155 7.
- [23] M. HEENEN, T. SIMONART. Traitement du psoriasis par thérapies biologiques. *Revue Médicale de Bruxelles*. Volume 29, numéro 1, pages 37-40 (Février 2008).
- [24] A. GOODFELLOW, M. ST-JACQUES. Thérapies biologiques du psoriasis. *Dermatologie - Conférences scientifiques*. Volume 3, numéro 4 (Avril 2004)
- [25] V. GOËB, M. ARDIZZONE, L. ARNAUD *et al.* Conseils d'utilisation des traitements anti-TNF et recommandations nationales de bonne pratique labellisées par la Haute Autorité de Santé française. *Revue du Rhumatisme*. Volume 80, numéro 5, pages 459-66 (Octobre 2013)
- [26] Askling J, Fahrback K, Nordstrom B, Ross S, Schmid CH, Symmons D. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, eta nercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20:119-30.
- Nardone B, Hammel JA, Raisch DW, Weaver LL, Schneider D, West DP. Melanoma associated with tumour necrosis factor-alpha inhibi tors: a research on adverse drug events and reports (RADAR) project. *Br J Dermatol* 2014;170:1170-2.

[27] Noiles K. Vender R. Biologic survival. J Drugs Dermatol2009:8:32

[28] N. CACA BILJANOVSKA, M. V'LCKOVA LASKOSKA. Principles of biological therapy in psoriasis. Prilozi. Volume 34, numéro 1, pages 143-53 (Juin 2013).