

SECONDE JOURNEE DU GROUPE FRANÇAIS DU PSORIASIS

Jeudi 23 octobre 2008

**Musée des Moulages, Hôpital Saint-Louis
1 avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris**

Agrément FMC-SFD N° : 100-033

SECONDE JOURNEE DU GROUPE FRANÇAIS DU PSORIASIS PROGRAMME

Jeudi 23 octobre 2008 – Musée des Moulages – Hôpital Saint-Louis

SESSION DU MATIN

- 8h30 – ACCUEIL DES CONGRESSISTES
- 9h00 – Introduction
Louis DUBERTRET (Paris)
- 9h10 – Actualités sur le rhumatisme psoriasique
Thomas BARDIN (Paris)
- 9h30 – Foie et psoriasis
Matthieu ALLEZ (Paris)
- 9h50 – Traitements topiques du psoriasis :
Comment les choisir ? Comment les utiliser ?
Michel LE MAITRE (Caen)
- 10h10-10h50 PAUSE
- 10h50 – Bon usage des photothérapies
Michel JEANMOUGIN (Paris)
- 11h10 – Traitement systémique : bon usage du soriatane
Philippe BERBIS (Marseille)
- 11h30 – Traitement systémique : bon usage du méthotrexate
Marie-Aleth RICHARD (Marseille)
- 12h00 – 13h30 DEJEUNER

SESSION DE L'APRÈS-MIDI

- 13h30 – Traitement systémique : bon usage de la cyclosporine
Marie BEYLOT-BARRY (Bordeaux)
- 13h50 – Actualité physiopathologique et nouvelles cibles thérapeutiques (anti IL-12/IL-23)
Martine BAGOT (Créteil)
- 14h10 – Apport des biothérapies dans le psoriasis : données d'efficacité
Carle PAUL (Toulouse)
- 14h30 – Traitements biologiques du psoriasis : données de tolérance
Hervé BACHELEZ (Paris)
- 14h50 – Modalités pratiques du traitement par les biologiques
Denis JULLIEN (Lyon)
- 15h10-15h40 PAUSE
- 15h40 – Cas cliniques interactifs
Louis DUBERTRET
- 17h00 FIN DU CONGRÈS

ACTUALITES DU RHUMATISME PSORIASIQUE

Thomas Bardin

Fédération de rhumatologie, pôle locomoteur, Hôpital Lariboisière, PARIS

Et Université Paris VII

Le rhumatisme psoriasique constitue une entité clinique hétérogène, comprenant des atteintes aussi diverses qu'une atteinte isolée des articulations interphalangiennes distales et des atteintes axiales de type spondylarthrite ankylosante. La mise en évidence récente d'anticorps anti-CCP, jusque là tenus pour très évocateurs de polyarthrite rhumatoïde, dans 5 à 10 % ; cent des rhumatismes psoriasiques vient encore accentuer les difficultés nosologiques des atteintes ostéo-articulaires associées au psoriasis. De nombreux critères ont été développés au fil des ans pour le rhumatisme psoriasique. Les derniers critères de classification élaborés par le groupe CASPAR, rassemblant des experts de nombreux pays, semblent en bonne voie d'être acceptés de façon internationale. Fait intéressant, ils peuvent permettre le diagnostic en l'absence de psoriasis cutané, notamment en cas d'antécédent familial. Au plan radiologique, ils ne retiennent que l'existence de signes de construction osseuse, qui constituent en effet l'élément le plus discriminant en faveur du diagnostic.

Le pronostic du rhumatisme psoriasique, en dehors de rares formes mutilantes, était classiquement considéré comme assez favorable. Des études récentes remettent en question cette bénignité. Elles montrent que les formes polyarticulaires tendent à s'étendre et à s'aggraver avec le temps et ont un pronostic fonctionnel très voisin de celui de la polyarthrite rhumatoïde. L'accent est aussi mis sur la surmortalité associée au rhumatisme psoriasique, notamment du fait de la survenue de complications cardiovasculaires liées à la fréquence du syndrome métabolique, mais aussi à la persistance d'une inflammation chronique. L'intérêt des traitements de fond susceptibles de contrôler l'inflammation et les destructions articulaires est ainsi souligné.

Le méthotrexate reste le traitement de référence des atteintes périphériques, bien que son efficacité n'ait toujours pas été démontrée pour les faibles posologies hebdomadaires (jusqu'à 25 mg/semaine) qui constituent la modalité habituelle de son utilisation dans cette indication. Le léflunomide (20 mg/j) a obtenu une AMM dans le rhumatisme psoriasique à la suite d'un essai qui a démontré son efficacité dans les arthrites périphériques. Comme le méthotrexate, il n'a pas d'efficacité sur les atteintes axiales. Les 3 anti-TNF alpha actuellement commercialisés ont maintenant tous obtenu une AMM dans le rhumatisme psoriasique. Ils sont efficaces dans les atteintes périphériques, où un ralentissement des destructions radiologiquement décelables a été démontré, mais aussi sur les atteintes axiales. En pratique, leur efficacité paraît très remarquable, permettant souvent l'arrêt des anti-inflammatoires et l'espacement des injections. Ils doivent cependant parfois être arrêtés du fait de leur toxicité ou d'un échappement thérapeutique. Le changement d'anti-TNF alpha peut alors être efficace. De nouvelles biothérapies, nouveaux anti-TNF alpha mais aussi autres anticytokines dont les anti-IL-12/17 sont en cours de développement qui permettront d'encore améliorer une prise en charge thérapeutique qui a beaucoup progressé au cours de la dernière décennie.

FOIE ET PSORIASIS

Matthieu Allez

Service d'hépatogastroentérologie, Hôpital Saint-Louis. PARIS

Diverses atteintes hépatiques peuvent être observées au cours du psoriasis. Le syndrome dysmétabolique est fréquemment associé à une stéato-hépatite non alcoolique. Celle-ci est particulièrement fréquente au cours du psoriasis, avec le risque de développement d'une fibrose hépatique. Les patients traités par methotrexate pour un psoriasis sont exposés au risque de fibrose hépatique. Cette complication est moins fréquente chez les patients traités par methotrexate pour d'autres indications (rhumatismes inflammatoires, maladie de Crohn). Le risque de fibrose sous methotrexate est probablement favorisé par le syndrome dysmétabolique. En effet, l'existence d'une stéato-hépatite pourrait prédisposer ou contribuer à l'hépatotoxicité du methotrexate.

Certaines formes de psoriasis peuvent être associées à des manifestations extra-cutanées. Une atteinte spécifique du foie est fréquemment observée chez les patients présentant des poussées de psoriasis pustuleux. Nous avons étudié 22 patients consécutifs hospitalisés pour des poussées de psoriasis pustuleux. La plupart des patients présentaient des anomalies des tests hépatiques, souvent majeures. Un ictère était observé chez 4 patients. Ces anomalies régressaient parallèlement à l'amélioration cutanée. Un infiltrat à polynucléaire neutrophile était observé dans les espaces portes associé à une atteinte des petits canaux biliaires. Chez plusieurs patients, la bili-IRM révélait des anomalies macroscopiques des canaux biliaires. Ces aspects de cholangite sclérosante peuvent persister à long terme au décours des accès cutanés. Ces manifestations hépato-biliaires au cours du psoriasis pustuleux font évoquer la possibilité d'une atteinte hépato-biliaire spécifique au cours du psoriasis.

TRAITEMENTS TOPIQUES DU PSORIASIS. COMMENT LES CHOISIR ? COMMENT LES UTILISER ?

Michel Le Maître
CAEN

La cible du traitement local est plus volontiers le psoriasis léger à modéré. Le traitement local peut être proposé aussi en complément des thérapeutiques systémiques et de la photothérapie.

L'objectif du traitement local est d'obtenir la meilleure amélioration possible des lésions, de maintenir une rémission, d'améliorer l'impact négatif du traitement sur la qualité de vie.

1- Les moyens disponibles

▪ Dermocorticoïdes

Il existe de nombreuses molécules, classées en quatre groupes, selon l'activité :

- activité très forte (clobetasol, bétaméthasone),
- activité forte (bétaméthasone, fluticasone, difluprednate, buyrate d'hydrocortisone, difluocortolone, difluprednate, désionide)
- activité modérée (même molécule à des concentrations inférieures),
- activité faible : sans intérêt dans le psoriasis

De nombreuses formes galéniques, adaptées à toutes les localisations, sont disponibles : pommades, crèmes, gels, lotions. Récemment, a été commercialisée une forme patch de bétaméthasone pour les plaques résistantes, une forme shampooing de clobétasol pour le cuir chevelu.

Les dermocorticoïdes ont une action anti-inflammatoire et antiproliférative

Les dermocorticoïdes de forte activité entraînent une disparition rapide de la plaque de psoriasis, mais la récurrence est aussi rapide à l'arrêt du traitement, d'où l'intérêt des stratégies de traitement combiné et séquentiel. Les pansements occlusifs ou les patchs sont indiqués dans des zones résistantes (coudes, genoux, paumes et plantes).

Les effets indésirables apparaissent après des traitements prolongés (éviter les applications intensives supérieures à 1 mois)

▪ Vitamines D locales.

Il en existe 3 : calcipotriol (Daivonex® crème et lotion), tacalcitol (Apsor® crème et émulsion), calcitriol (Silkis® crème). Elles réduisent l'inflammation et inhibent la prolifération kératinocytaire. L'indication porte sur le psoriasis léger à modéré. Ces formes sont souvent irritantes (attention au visage). Il faut éviter le surdosage (risque d'hypercalcémie) et ne pas les prescrire pendant grossesse et l'allaitement. Si l'application est faite en même temps que la photothérapie : appliquer à distance de la séance (dégradation par les UV)

▪ Tazarotène

C'est le seul rétinoïde topique (rétinoïdes acétylénique) : Zorac® gel à 0,1 et 0,05%). Il réduit l'hyperprolifération kératinocytaire et agit sur la différenciation des kératinocytes. Il est efficace surtout sur la composante hyperkératosique et l'induration. Les effets indésirables sont l'irritation péri-lésionnelle, souvent importante, d'où l'intérêt d'une utilisation combinée avec les dermocorticoïdes

▪ Autres traitements

Les traitements kératolytiques sont utiles quand l'hyperkératose est importante. On peut utiliser l'acide salicylique (de 2 à 25% en pommade), l'urée à 30% (cuir chevelu), le bicarbonate de sodium en bain. Les autres traitements (coal-tar, goudrons etc.) sont quasiment abandonnés. Les émoullissants sont utiles pour lutter contre la xérose

Une association commercialisée : le Daivobet® (calcipotriol 50µg/g + dipropionate de bétaméthasone 0,5 mg/g). Son efficacité se montre supérieure à celle de chaque produit appliqué séparément.

2-Les conditions du succès du traitement local : l'observance

La non-observance est fréquente dans le psoriasis. Elle fluctue selon de nombreux paramètres. Pour augmenter l'observance, il faut améliorer la relation médecin-patient par l'écoute, les explications, la démonstration de l'application des produits et le suivi. Il faut bien choisir la galénique et simplifier au maximum la prescription. Le traitement doit être compatible avec la vie quotidienne.

3- Les stratégies thérapeutiques

L'objectif est optimiser l'efficacité et de minimiser les risques. On distingue :

- La monothérapie

Les dermocorticoïdes ont une efficacité importante, mais leur utilisation à long terme favorise les effets secondaires. Les dérivés de la vitamine D et le tazarotène sont de moindre efficacité en monothérapie.

- Les thérapies combinées

Elles associent dermocorticoïdes et dérivés de la vitamine D, dermocorticoïdes et tazarotène. On augmente l'efficacité. L'administration combinée est supérieure à la monothérapie avec chaque produit actif. On diminue les effets secondaires. Cependant, cette stratégie n'évite pas les effets de la prescription à long terme des dermocorticoïdes : d'où l'intérêt d'un traitement séquentiel.

- Les thérapies séquentielles.

- *En deux phases :*

Phase 1 : traitement d'attaque quotidien avec un dermocorticoïde puissant (niveau 1) (\leq 4 semaines). Phase 2 : traitement d'entretien : application du dermocorticoïde le week-end seulement et prescription d'une vitamine D locale les autres jours de la semaine. Cela évite les effets secondaires d'un traitement corticoïde quotidien.

- *En 3 phases*, où la phase intermédiaire associe le dermocorticoïde (niveau 1) en dégressif, avec un dérivé de la vitamine D. Les points positifs sont l'efficacité (nombreuses études contrôlées) et la diminution des effets secondaires des dermocorticoïdes. Le point négatif est le risque d'une diminution de l'observance. La disponibilité aujourd'hui d'une spécialité associant dans une même préparation calcipotriène et dipropionate de bétaméthasone, permet une meilleure observance en proposant au patient des schémas séquentiels simplifiés.

4-Selon la localisation

Sur le psoriasis du cuir chevelu, on ne peut utiliser que des formes cosmétiquement acceptables (gel, lotion). Le décapage des lésions épaisses peut être utile (acide salicylique, urée). Un shampooing au clobétasol (clobex®) sera bientôt commercialisé avec une application de 15 minutes par jour (traitement <1 mois). Un gel, associant calcipotriol et dipropionate de bétaméthasone, est en préparation.

5- Prescrire la juste dose

Il est important de prescrire la bonne dose de topiques. Les ordonnances manquent souvent de précision. Le sous-dosage est fréquent. Pour calculer la juste dose, il faut tenir compte de la surface corporelle atteinte (règle de Wallace) et de la quantité de crème par unité de surface.

Références

- 1- Feldman SR, and al The role of topical therapy for patients with extensive psoriasis. *Cutis*. 2007 Jan;79(1 Suppl 2):18-31.
- 2- Koo JY. Topical multimodal strategies for patients with psoriasis. *Cutis*. 2007 Jan;79(1 Suppl 2):11-7.
- 3- Lebwohl MG, Corvari L Compatibility of topical therapies for psoriasis: challenges and innovations. *Cutis*. 2007 Jan;79(1 Suppl 2):5-10.
- 4- Kragballe and al efficacy results of a 52-week, randomised, double-blind, safety study of acalcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Daivobet/Dovobet/Taclonex) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Dermatology*. 2006;213(4):319-26.
- 5- Saraceno R, and al Efficacy, safety and quality of life of calcipotriol/betamethasone dipropionate (Dovobet) versus calcipotriol (Daivonex) in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, multicentre, clinical trial. *Dermatol Treat*. 2007;18(6):361-5.

- 6- Stein Gold L, Corvari L. The roles of safety and compliance in determining effectiveness of topical therapy for psoriasis. *Cutis*. 2007 Jan;79(1 Suppl 2):32-8.
- 7- Lee IA, Maibach HI. Pharmionics in dermatology: a review of topical medication adherence. *Am J Clin Dermatol*. 2006;7(4):231-6.
- 8- Papp K, and al psoriasis: a review of current topical treatment options. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 Oct;21(9):1151-60.
- 9- Van de Kerkhof PC. strategies: rotational therapy and combinations. *Clin Exp Dermatol Therapeutic* 2001 Jun;26(4):356-61.
- 10- Le Psoriasis D. bessis P. brun J-J Guilhou M. le Maître J-P. Ortonne Arnette 2006
- 11- L. Dubertret *Therapeutique dermatologique Flammarion* 2001
- 12- Al-Suwaidan and al is not a realistic expectation of psoriasis treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Sep; 45(3) : 476.
- 13- Lebwohl M, and al. Calcipotriene ointment and halobetasol ointment in the long-term treatment of psoriasis: effects on the duration of improvement. *J Am Acad Dermatol*. 1998 Sep;39(3):447-50.

BON USAGE DES PHOTOTHERAPIES

Michel Jeanmougin

Service de Dermatologie, Hôpital Saint Louis, PARIS

Les photothérapies occupent une place prépondérante dans l'arsenal thérapeutique du psoriasis, qu'il s'agisse de la PUVAthérapie (utilisée depuis 1974) ou de la photothérapie UVB à spectre étroit (disponible depuis 1988), ces 2 techniques ayant fait l'objet de recommandations de bonne pratique (1, 2, 3).

I – Etablir un bilan pré-thérapeutique

Son but est de sélectionner les malades pouvant bénéficier d'une photothérapie et de réduire les risques photo-induits.

- Devant un psoriasis étendu (> 40 % de la surface corporelle) et sévère, l'indication prendra également en compte les conséquences psychologiques de la dermatose, le rapport bénéfice/ risque des autres thérapeutiques disponibles, la disponibilité du patient, son état cutané (phototype, naevi, héliodermie), les contre-indications absolues et relatives.
- Avant une PUVAthérapie sont souhaitables une consultation ophtalmologique (qui sera renouvelée si des cures répétées sont nécessaires) et un bilan biologique minimal (créatininémie, transaminases).
- Le risque photosensibilisant (prise de médicaments phototoxiques) et le risque carcinogène (capital UV du patient) seront soigneusement évalués.

II – Prescrire correctement une cure de photothérapie

- L'information sur les contraintes et les risques des photothérapies est une obligation légale pour obtenir du patient un consentement éclairé au traitement, en le considérant comme un partenaire dont la collaboration permet de conduire à bien la photothérapie. Des fiches d'information validées sont disponibles sur le site : www.sfdermato.org.
- La prise en charge de la cure de photothérapie par la CNAM impose l'envoi d'une demande d'entente préalable avec codification de l'acte technique (QZRP 002 à 005) et l'exécution personnelle par le praticien de l'acte médical (programmation et surveillance de chaque séance).
- Le matériel utilisé (cabines et modules d'irradiation) doit être homologué (marquage CE, certification ISO-DIN), efficace (changement des lampes après 500 à 1000 heures d'utilisation) et équipé d'organes de confort et de sécurité appropriés.
- Pour obtenir une efficacité maximale dans le psoriasis, les protocoles d'irradiations doivent être respectés :
 - pour la PUVAthérapie : 0,6 mg/kg ou 25 mg/m² de 8 – MOP ingéré 2 heures avant les séances, doses sub-érythémales, 2 à 3 séances par semaine ;
 - pour la photothérapie TL01 : doses sub-érythémales, 3 séances par semaine.

La progression rapide des doses permet de réduire le nombre de séances (maximum de 30 séances par cure) et la dose cumulée d'UV. Un traitement d'entretien pour maintenir le blanchiment n'est pas justifié et augmente le risque carcinogène.

Le plan de thérapie peut être établi manuellement sur des fiches cartonnées (de couleurs différentes selon les UV utilisés) ou géré par un logiciel informatique.

- Pour éviter les effets secondaires oculaires et cutanés, des mesures de protection sont obligatoires. Pendant les séances de photothérapie, les yeux doivent être totalement protégés par des lunettes « coques » opaques bien ajustées et les organes génitaux par un matériel opaque (string).
- Pour la PUVAthérapie, pendant les 10 heures suivant l'ingestion du psoralène, les yeux doivent être protégés par de larges lunettes (arrêtant les UVB et les UVA) avec caches latéraux, l'exposition solaire sera formellement interdite et les zones découvertes seront protégées par des vêtements ou par des produits solaires anti-UVA.
- Le risque carcinogène cutané des photothérapies (notamment de la PUVAthérapie) étant bien établi, il est fondamental de ne pas dépasser les doses cumulées limites pour une vie :
- 200 séances de PUVA ou 1500 J/cm² d'UVA (4),
 - estimée à 350 séances d'UVB spectre étroit (2).

Chez les sujets ayant reçu plus de 150 séances, il est indispensable de surveiller leur tégument une fois par an pendant au moins 25 ans. La création pour chaque patient d'un dossier de photothérapie, consultable au niveau national, est une nécessité, actuellement en cours de réalisation.

III – Choisir la photothérapie adaptée au patient

Les multiples études réalisées depuis plus de 30 ans permettent de bien apprécier l'efficacité des différentes photothérapies dans le psoriasis (3).

1 – Etudes en monothérapie

- La PUVAthérapie orale, à condition d'administrer des doses sub-érythémales, permet d'obtenir un blanchiment complet (ou quasi-complet) chez 88 à 95 % des patients en 15 à 30 séances pour une dose totale d'UVA de 60 à 150 J/cm².

- La photothérapie UVB TL01, à condition d'effectuer 3 séances par semaine, permet d'obtenir un blanchiment chez 60 à 90 % des patients en 20 à 30 séances pour une dose totale d'UVB de 15 à 60 J/cm². Les meilleurs résultats sont obtenus dans les psoriasis guttata et nummulaires (5).

2 – Associations thérapeutiques

- L'efficacité de la PUVAthérapie peut être augmentée (tout en diminuant la dose cumulée d'UVA) par des traitements locaux (décapage par kératolytiques, huile de paraffine, dermocorticoïdes, analogues de la vitamine D, tazarotène) ou systémiques, notamment avec les rétinoïdes. L'association acitrétine – PUVA est synergique dans le psoriasis avec un bénéfice démontré par des études contrôlées et permet de réduire l'incidence des carcinomes spinocellulaires photo-induits d'environ 25 % (6).

- L'efficacité de la photothérapie UVB TL01 est également augmentée par des traitements locaux (calcipotriol, tazarotène) ou systémiques, notamment l'acitrétine (7) ou le méthotrexate (8).

3 – Etudes contrôlées PUVA – TL01

Les études récentes montrent, qu'avec une fréquence de 2 séances/semaine, les résultats obtenus par la PUVAthérapie sont supérieurs à ceux des UVB-TL01, en terme de blanchiment et de durée de rémission (9,10). L'efficacité est comparable entre PUVA et TL01 si la photothérapie UVB est réalisée à 3 séances/ semaine (11,12).

4 – En pratique

• **La photothérapie UVB TL01** est une bonne alternative à la PUVAthérapie, très intéressante par la facilité de réalisation, par le faible taux d'effets secondaires immédiats et probablement à long terme.

Elle peut être proposée d'emblée pour les psoriasis étendus modérés, en petites plaques superficielles. C'est le traitement de choix chez l'enfant et chez la femme enceinte.

• **La PUVAthérapie orale** est justifiée en première intention pour les psoriasis étendus sévères, avec grandes plaques épaisses, chez les adultes de phototype mat (IV – VI) et pour les psoriasis résistants aux UVB-TL01.

Références

1. SCHMUTZ J.L., JEANMOUGIN M., MARINS S. et al. Recommandations de la Société française de photodermatologie pour la PUVAthérapie systémique dans le psoriasis vulgaire. Ann Dermatol Venereol 2000 ; 127 : 753 – 9
2. British Photodermatology Group. An update and guidance of narrow-band ultraviolet B phototherapy. Br J Dermatol 2004 ; 151 : 283 – 97
3. Société Française de Photodermatologie. Photodermatologie. Arnette Ed. ; 2ème édition 2008, 449 p.
4. RAISS M., TEMPLIER I., BEANI J.C. PUVAthérapie et cancers cutanés. Etude rétrospective chez 106 malades ayant reçus des doses élevées de PUVA. Ann Dermatol Venereol 2004 ; 131 : 437 – 43
5. GORDEMIR G., KIVANC-ALTUNAY L., KOSLU A. Narrow-band ultraviolet B phototherapy in patients with psoriasis : for which type of psoriasis is it more effective ? J Dermatol 2005 ; 32 : 436 – 41
6. NIJSTERN T.E.C, STERN R.S. Oral retinoid use reduces cutaneous squamous cell carcinoma risk in patients with psoriasis treated with psoralen-UVA : a nested cohort study. J Am Acad Dermatol 2003 ; 49 : 644-50

7. SPULS P.L., ROZENBLIT M., LEBWOHL M. Retrospective study of the efficacy of narrow-band UVB and acitretin. *J Dermatol Treat* 2003 ; 14 (suppl. 2) : 17 – 20
8. ASAWANONDA P., NATEETONGRUNGSAK Y. Méthotrexate plus narrow-band UVB phototherapy versus narrow-band UVB phototherapy alone in treatment of plaque-type psoriasis : a randomized, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2006, 54 : 1013 - 8
9. GORDON P.M., DIFFEY B.L., MATTHEWS J.N.S., FARR P.M. A randomized comparison of narrow-band TL01 phototherapy and PUVA phototherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 41 : 728 – 32
10. YONES S.S., PALMER R.A., GARIBALDINOS T.T., HAWK J.L.M. Randomized double blind trial of the treatment of chronic plaque psoriasis. Efficacy of psoralen – UVA – therapy vs narrow-band UVB therapy. *Arch Dermatol* 2006 ; 142 : 836 – 42
11. TANEW A., RADAKOVIC-FIJAN S., SCHEMPER M., HONIGSMANN H. Narrow-band UVB phototherapy vs photochemotherapy in the treatment of chronic plaque-type psoriasis. A paired comparison study. *Arch Dermatol* 1999 ; 135 : 519 – 24
12. MARKHAM T., ROGERS S., COLLINS P. Narrow-band UV-B (TL01) phototherapy vs oral 8 – methoxy-psoralen – UVA for the treatment of chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2003 ; 139 : 325 – 8

INFORMATIONS DONNEES AUX PATIENTS LE SORIATANE (ACITRETINE)

Le Soriatane est un dérivé de la vitamine A, environ 200 fois moins toxique pour le foie que la vitamine A. Le Soriatane agit en freinant le renouvellement de la peau et en inhibant la migration de cellules inflammatoires du sang vers la peau. Le Soriatane, prescrit selon une bonne stratégie, soulage presque complètement 40 % des patients et en améliore significativement 60 %. Utilisé avec une mauvaise stratégie c'est un médicament peu dangereux, mais très désagréable et qui peut aggraver le psoriasis. Il est d'une efficacité modeste dans le rhumatisme psoriasique.

Le Soriatane est absorbé très différemment d'un sujet à l'autre et lorsque les taux sanguins sont trop élevés, la peau devient trop fragile, les yeux piquent, les lèvres se fendent, le nez saigne, les cheveux ont tendance à tomber, la peau à s'irriter, les ongles à s'abîmer et le psoriasis à s'aggraver. C'est dire que lorsque le Soriatane est donné à une dose plus forte que celle que vous pouvez supporter, vous en gardez un très mauvais souvenir. Le Soriatane développe son efficacité thérapeutique très lentement, les premiers signes d'amélioration sont le plus souvent perceptibles au bout de 2 ou 3 mois de traitement et l'effet maximum obtenu au bout de 6 mois ou de un an de traitement. Par contre c'est un traitement souvent très bien toléré, facile à surveiller tous les 3 mois et qui peut être utilisé de très nombreuses années. C'est donc le modèle du traitement de fond du psoriasis. Malheureusement le Soriatane peut entraîner des malformations importantes en cas de grossesse et ce risque d'entraîner des malformations subsiste pendant toute la prise du traitement et jusque deux ans après l'arrêt du traitement. Cela fait que le Soriatane ne peut en pratique pas être prescrit chez une femme fertile.

Méthode d'utilisation

Il faut s'adapter à chaque individu. On commence donc à toutes petites doses, 10 mg tous les jours ou 10 mg un jour sur 2. Tous les 15 jours ou tous les mois, on augmente de 5 mg la dose journalière moyenne, jusqu'à trouver la dose maxima bien tolérée. Cette dose est extrêmement variable d'un sujet à l'autre. Elle est atteinte lorsque apparaît une simple sécheresse des lèvres qui ne doit pas retentir pas de façon négative sur la qualité de vie. Lorsque la dose maxima parfaitement bien tolérée et confortable est atteinte, l'effet thérapeutique commence à se manifester et on évalue après 3 mois à cette dose, le bénéfice apporté par le traitement. Bien sûr si l'amélioration n'est pas assez rapide, on peut associer au Soriatane un traitement permettant d'aller beaucoup plus vite, comme la photothérapie UVB TL01 qui est l'association idéale, ou, dans certains cas, la puvathérapie.

Bilan avant traitement

Le Soriatane peut faire varier lentement le cholestérol soit en l'augmentant, soit en le diminuant. Il peut augmenter très brutalement les triglycérides lorsqu'ils sont déjà très élevés, amenant un risque de pancréatite aiguë. Le Soriatane est donc contre-indiqué si les triglycérides sont très élevés. Il peut quelquefois augmenter la libération de certaines enzymes par le foie ou par le muscle. Avant traitement on vérifie donc la normalité du cholestérol, la normalité des triglycérides, et on fait un dosage des enzymes hépatiques, les ALAT et les ASAT.

Surveillance sous traitement

La surveillance est particulièrement simple, on fait après un mois de traitement puis tous les 3 mois un dosage du cholestérol, des triglycérides et des enzymes hépatiques. Après 5 ans de traitement, puis tous les 5 ans, on vérifie que la densité osseuse n'est pas altérée. En cas de douleurs au niveau d'une articulation on fait une radiographie de l'articulation pour être certain que le Soriatane n'entraîne pas une petite ossification de certains tendons ce qui pourrait provoquer une douleur.

Interaction médicamenteuse

Le Soriatane interagit avec peu de médicaments. Il est contre-indiqué de le prendre avec des antibiotiques de la famille des tétracyclines et bien sûr avec la vitamine A car les signes désagréables ressentis sont ceux de l'hypervitaminose A (attention aux automédications vitaminiques).

Effets secondaires

Les effets secondaires du Soriatane, comme on le voit sur la notice d'utilisation, sont extrêmement nombreux, peu dangereux et surtout liés à la fragilisation de la peau. Ils apparaissent essentiellement en fonction de la dose et, avec la stratégie des doses progressivement croissante en général on ne les observe pas. Cependant il faut connaître certains effets secondaires : le Soriatane ne doit jamais être donné aux sportifs de haut niveau car ils peuvent déclencher des courbatures importantes lors d'efforts physiques violents et favoriser des tendinites. Il est difficile de le donner aux violonistes car il amincit la peau au niveau de la pulpe des doigts. Le Soriatane peut donner une sensation de tristesse et exceptionnellement de dépression. Il peut donner des maux de tête quelquefois extrêmement violents et qui peuvent forcer à arrêter le traitement. Il peut changer le caractère et donner un caractère irritable et désagréable surtout chez les enfants. Enfin le Soriatane peut diminuer la vision nocturne, ce qui est important dans certaine profession. Le Soriatane donne quelquefois une sensation de mains moites.

En pratique, la gestion des effets secondaires est tout à fait simple. Si un effet secondaire doit apparaître, il apparaît en général après une quinzaine de jour de traitement. En cas de suspicion d'apparition d'un effet secondaire, on arrête son traitement pendant 15 jours, si l'effet secondaire disparaît et réapparaît à la reprise du traitement, c'est qu'il est lié au Soriatane. En fonction de l'effet secondaire d'une part et du bénéfice entraîné par le Soriatane d'autre part, on discute avec son médecin pour savoir si cela vaut la peine ou non de continuer le traitement.

TRAITEMENT SYSTEMIQUE : BON USAGE DU METHOTREXATE

Marie Aleth Richard

Service de Dermatologie, CHU Sainte Marguerite, MARSEILLE

Et Université de la Méditerranée Aix Marseille II

Le méthotrexate (MTX) à faible dose en prise hebdomadaire est devenu le traitement anti inflammatoire et immunomodulateur de référence dans le traitement de nombreuses maladies inflammatoires articulaires et dermatologiques. C'est un traitement d'épargne cortisonique pour de nombreuses maladies systémiques que prennent en charge rhumatologues, internistes, dermatologues mais aussi néphrologues et pneumologues. Les gériatres connaissent également son intérêt dans la gestion de certaines maladies inflammatoires chroniques plus spécifiques du sujet âgé ; c'est par exemple le cas de la pemphigoïde bulleuse.

De nombreuses indications ne relèvent pas de l'AMM qui à ce jour ne concerne que le traitement du psoriasis vulgaire et des rhumatismes inflammatoires communs : polyarthrite rhumatoïde et rhumatisme psoriasique. Sa place dans le traitement de la sarcoïdose, du lupus, de certaines vascularites, de certaines maladies auto immunes rares est de plus en plus reconnue.

Le MTX est de maniement simple, c'est un médicament bon marché, et est contrairement à ce que beaucoup pensent à tort, remarquablement bien toléré permettant des traitements prolongés (on parle de taux de maintenance thérapeutique dans la PR).

Le bilan pré thérapeutique comprend l'évaluation des fonctions hépatiques et rénales et une numération formule sanguine ainsi que la réalisation de sérologies hépatites B, C et HIV à la recherche d'une infection active éventuelle par un virus hépatotrope. La voie d'administration peut être modulée en prise per os, ou parentérale (voie sous cutanée ou intra musculaire) ce qui permet d'adapter la prescription et améliore tolérance (nausées fréquentes), compliance et réduit le risque d'erreurs inhérents à une prise hebdomadaire. L'intérêt d'une dose test pour éliminer une réaction idiosyncrasique (survenue d'ulcérations cutanées et muqueuses, pancytopenie) est discutée.

La toxicité est cumulative, hépatique, mais elle est potentialisée par l'alcool et la prise de toxiques, l'élimination est urinaire et dépend donc de la qualité de la fonction rénale.

La surveillance biologique sera régulière mais espacée dans le temps comprenant numération formule sanguine-étude de la fonction hépatique et rénale.

La connaissance des comorbidités et les interactions médicamenteuses potentielles (AINS, diurétiques) est indispensable et permet de réduire les effets secondaires en particulier hématologiques.

Certains autres effets secondaires rares en particulier pulmonaires méritent d'être connus.

L'arrivée de méthodes non invasives (Fibroscanner, Fibrotests®, dosage du procollagène III) en contrôlant les risques de fibrose hépatique tout en évitant des biopsies hépatiques parfois répétées permet à ce jour de mieux moduler les traitements prolongés et d'avoir d'excellents taux de maintenance thérapeutique.

La prescription associée d'une supplémentation en folates (vit B9) à petites doses pour éviter une réduction d'efficacité du traitement, et à distance de la prise du MTX pour éviter une potentielle réduction d'efficacité, est le gage d'une meilleure sécurité de prescription en particulier pour les malades les plus âgés.

TRAITEMENT SYSTEMIQUE : BON USAGE DE LA CYCLOSPORINE

Marie Beylot-Barry

Service de Dermatologie, CHU de BORDEAUX

Et Université Victor Segalen Bordeaux 2

La cyclosporine est un immunosuppresseur de la famille des anti-calcineurines, qui exerce son action via l'inhibition de l'activation des lymphocytes T. Son utilisation dans le psoriasis au début des années 80 a été un argument important pour considérer le rôle central des lymphocytes T dans la pathogénie du psoriasis.

Son efficacité a été clairement démontrée par une vingtaine d'essais contrôlés avec une action rapide et un taux de réponse élevé chez plus de 90% des patients traités à la dose de 2,5 à 5 mg/kg/jour.

Le revers de cette efficacité est la toxicité de la cyclosporine : toxicité rénale avec diminution de la filtration glomérulaire pouvant aboutir à une fibrose rénale, hypertension artérielle inconstamment réversible à l'arrêt du traitement. Ces effets secondaires sont corrélés à la dose utilisée (surtout au-delà de 5 mg/kg/jour) et à la durée du traitement (au-delà de 4 mois de traitement) et le risque d'hypertension est accru au-delà de 45 ans.

Ceci a amené à modifier l'utilisation de la cyclosporine, préférant aux traitements continus des traitements intermittents. Ceux-ci sont réalisés avec des cures courtes de 3 à 4 mois à la dose de 2,5 à 5 mg/kg/jour. L'objectif est de permettre un contrôle du psoriasis pendant plus de 2 ans en faisant 2 cycles par an, en utilisant une dose cumulée moindre de cyclosporine et réduisant les effets secondaires.

La surveillance du traitement repose sur le dosage de la créatinine sérique et la mesure de la tension artérielle en début de traitement puis 1 fois par mois, en comparant le taux de créatinine sous traitement à la valeur de base avant traitement et en étant vigilant devant une augmentation même si le taux reste dans les valeurs normales. Le bilan préthérapeutique doit éliminer une infection virale (VIH, Hépatites B et C, infection génitale à HPV) et faire réaliser des soins dentaires si nécessaire pour limiter le risque d'hyperplasie gingivale. Il faut aussi tenir compte des nombreuses interactions médicamenteuses possibles, liées à la métabolisation de la cyclosporine par les enzymes dépendant du cytochrome p450.

Un des autres effets secondaires potentiels de la cyclosporine est le sur-risque de carcinomes cutanés. Il faut donc être très prudent en cas d'antécédent de photothérapie et il n'est pas question d'associer photothérapie et cyclosporine.

Des associations thérapeutiques ont été proposées. Outre l'association ou le relais avec des soins locaux comme la vitamine D locale, l'association cyclosporine – Méthotrexate a été proposée en diminuant la dose de chaque molécule mais il manque de données à long terme. La combinaison de traitements de manière séquentielle paraît plus intéressante comme par exemple l'utilisation de cyclosporine pour obtenir une réponse rapide puis un relais avec un traitement par acitrétine, celui-ci ayant aussi pour but de limiter ou de retarder la récurrence à l'arrêt de la cyclosporine ou encore un relais avec un traitement biologique « d'entretien » dont la réponse est plus progressive comme l'éfalizumab.

Ainsi, la toxicité potentielle rénale et vasculaire ne doit pas faire éliminer la cyclosporine de l'arsenal thérapeutique utilisable dans le psoriasis mais conduit à la repositionner comme un traitement de courte durée, pour passer un cap, ou pour donner le temps d'agir à un autre traitement d'action plus progressive. Le candidat idéal pour un tel traitement est un sujet de moins de 45 ans, normotendu, ayant eu le moins possible de photothérapie préalable. La cyclosporine n'étant pas tératogène, elle peut aussi être utilisée chez une femme jeune répondant à ce profil, même sans contraception.

ACTUALITE PHYSIOPATHOLOGIQUE ET NOUVELLES CIBLES THERAPEUTIQUES (ANTI IL12/23)

Martine Bagot

Service de Dermatologie, Hôpital Henri Mondor, CRETEIL
et Inserm U841

L'interleukine (IL)-23, qui partage la sous-unité p40 avec l'IL-12, est impliquée dans la physiopathologie du psoriasis, ce qui a généré la production d'une nouvelle classe de biologiques, les anticorps anti-IL12/23. Plusieurs arguments suggèrent le rôle de la sous-unité p40 de l'IL-12/23 dans le psoriasis : - l'IL-23 induit la différenciation de lymphocytes Th17 qui produisent de l'IL-17 et qui jouent un rôle dans les lésions de psoriasis en favorisant l'inflammation et la prolifération des kératinocytes via l'induction d'IL-22 ; - chez la souris, l'injection intradermique d'IL-23 génère une inflammation dépendante du TNF-alpha induisant un érythème, une hyperplasie épidermique et une parakératose ; - les souris transgéniques surexprimant p40 développent des lésions cutanées inflammatoires ; - les mutations du gène codant le récepteur de l'IL-23 ont un effet protecteur contre le psoriasis.

Des études cliniques ont été réalisées avec deux anticorps monoclonaux humains dirigés contre la sous-unité p40, ustekinumab et ABT-874. L'ustekinumab a été testé en double aveugle contre placebo chez 320 malades ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère. A la semaine 12, le PASI 75 était atteint par respectivement 52% et 59% des malades ayant reçu une injection unique de 45mg et 90mg d'ustekinumab. 67% et 81% des malades ayant reçu une injection hebdomadaire de 45mg et 90mg pendant 4 semaines atteignaient le PASI 75 vs 2% pour le placebo. 52% des malades ayant reçu des injections de 90mg toutes les semaines pendant 4 semaines atteignaient PASI 90. Des événements indésirables sévères étaient notés chez 4% des malades traités par ustekinumab vs 1% des malades recevant le placebo. L'amélioration induite peut être maintenue avec des injections espacées de 12 semaines sans toxicité majeure. L'ABT-874 a été testé dans une étude de phase 2 chez 180 malades ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère. A la semaine 12, le PASI 75 était atteint par 63% des malades ayant reçu une injection de 200mg, et 90% des malades ayant reçu une injection hebdomadaire de 200mg pendant 4 semaines. Aucun effet secondaire grave n'a été observé.

Ces études montrent l'efficacité spectaculaire des anticorps anti-IL12/23. Des études à plus long terme et sur de plus grands nombres de malades sont néanmoins indispensables afin d'évaluer la tolérance à long terme de ces nouvelles biothérapies.

APPORT DES BIOTHERAPIES DANS LE PSORIASIS : DONNEES D'EFFICACITE

Carle Paul

Service de Dermatologie, CHU de TOULOUSE
Et Université Paul Sabatier

A partir des années 1990, les progrès en immunologie moléculaire ont fait apparaître le rôle central du système immunitaire dans la formation des lésions de psoriasis. Si la peau se renouvelle de manière trop rapide au cours du psoriasis, c'est en majeure partie à cause d'une stimulation du système immunitaire cutané et de l'afflux de lymphocytes produisant des cytokines proinflammatoires comme le TNF-alpha dans la peau. Les biothérapies constituent des traitements ciblés du psoriasis qui agissent spécifiquement sur les mécanismes de formation de la lésion de psoriasis. Les biothérapies sont apparues dans l'arsenal thérapeutique du dermatologue au début des années 2000 mais certaines étaient déjà utilisées pour traiter des maladies rhumatologiques (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrites) ou des maladies du tube digestif (maladie de Crohn) depuis la fin des années 1990. En 2008, nous disposons de 4 biothérapies pour le traitement du psoriasis. Ceci constitue un progrès majeur et nous permet de traiter efficacement la très grande majorité des patients atteints de psoriasis sur le long terme. Trois de ces biothérapies inhibent l'action proinflammatoire du TNF-alpha, il s'agit de l'adalimumab (Humira), de l'etanercept (Enbrel) et de l'infliximab (Remicade). Ces traitements sont efficaces à la fois sur les manifestations cutanées et sur les manifestations articulaires du psoriasis. La quatrième des biothérapies inhibe la migration des lymphocytes T dans la peau et leur activation, il s'agit de l'efalizumab (Raptiva). Les biothérapies sont réservées aux patients atteints de psoriasis modéré à sévère résistant aux traitements systémiques classiques du psoriasis : cyclosporine, méthotrexate, puvathérapie. Ces traitements permettent en 3 à 4 mois en moyenne de réduire l'intensité et l'étendue des lésions de psoriasis, permettant alors aux patients une amélioration significative de la qualité de vie, du grattage, de la desquamation, des douleurs. Le pourcentage de patients qui répondent de manière favorable à ces traitements varie en fonction du produit. En définissant la réponse favorable comme une réduction de 75% de la sévérité de la maladie, entre 30 et 80% des patients vont avoir un effet thérapeutique favorable en 3 à 4 mois.

La conduite à tenir une fois la réponse favorable obtenue n'est pas codifiée. Pour certains patients, il sera possible de stopper le traitement après quelques mois ; Pour d'autres, un traitement prolongé sera nécessaire pour maintenir le résultat. Les progrès récents apportés par les nouveaux traitements nous donnent la possibilité d'envisager la modification du cours évolutif du psoriasis et la prévention des complications physiques et sociales de la maladie. Le dynamisme actuel de la recherche clinique dans le psoriasis devrait permettre d'avancer rapidement dans cette direction.

Coordination : Christina Pitton - Hôpital Saint-Louis, Pavillon Bazin
1 avenue Claude Vellefaux - 75010 Paris

Tel : 01 53 72 20 60 - Fax : 01 53 72 20 61 - email : clubfrançaisdupsoriasis@gmail.com
www.psoriasis-international.org/gfp

TRAITEMENTS BIOLOGIQUES DU PSORIASIS : DONNEES DE TOLERANCE

Hervé Bachelez

Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Louis, PARIS

Les différents traitements biologiques du psoriasis approuvés à ce jour ont soulevé un certain nombre de préoccupations quant à un impact possible sur la survenue d'infections sévères, en particulier mycobactériennes, et de cancer. Si les données obtenues dans le cadre des essais randomisés avec les inhibiteurs du TNF, etanercept, infliximab et adalimumab sont rassurantes, elles attendent une confirmation dans le cadre de registres à long terme recensant les effets indésirables graves associés à ces traitements. En attendant ces données, l'évaluation du profil de risque des inhibiteurs du TNF se base sur les données issues des patients atteints de rhumatisme inflammatoire, polyarthrite rhumatoïde en particulier. Dans ce dernier contexte, les méta analyses des essais randomisés ont mis en évidence une augmentation modérée du risque d'infection grave, notamment tuberculeuse, et de cancer cutané pour les fortes doses d'infliximab et d'adalimumab. Le signal d'alerte concernant les cancers cutanés a également émergé à partir d'analyses similaires chez les malades traités par etanercept dans le cadre des essais. Si les données disponibles au cours du psoriasis sont globalement également très rassurantes, il est nécessaire d'évaluer certains risques tels que celui de cancer cutané chez des malades aux antécédents d'exposition à la photothérapie, dans le cadre de registres à long terme.

Par ailleurs, l'utilisation des biologiques a mis à jour certains effets indésirables inattendus, comme les éruptions paradoxales secondaires aux inhibiteurs du TNF, les éruptions généralisées et les rhumatismes survenus sous efalizumab.

Une pharmacovigilance prolongée est donc nécessaire pour disposer d'une évaluation de ces risques sur le long terme.

MODALITES PRATIQUES DU TRAITEMENT PAR LES BIOLOGIQUES

Denis JULLIEN

Université de Lyon,

Et Hospices Civils de Lyon, service de dermatologie, hôpital de l'Hôtel Dieu, LYON

Quatre molécules disponibles au quotidien, à peine 4 ans de mise à disposition pour la première, 2 grandes classes définies par leurs cibles thérapeutiques (les inhibiteurs du TNF α et les inhibiteurs lymphocytaires), une 3^{ème} classe sur le pas de la porte (les inhibiteurs de l'IL12/IL23) riche de déjà 2 molécules. Cet inventaire donne la mesure du changement considérable qu'a connu le traitement du psoriasis en plaque dans ses formes modérées à sévères et de l'accélération de ce processus. Il est inutile de dire que nous savons à la fois beaucoup et peu de choses sur ces produits. Développés sur un concept ils s'avèrent parfois actifs au travers d'autres mécanismes encore inconnus. Cette situation frappante est celle des anticorps anti-IL12p40 développés pour limiter l'inflammation en lien avec la production d'IFN γ par les lymphocytes T de type 1 (Th1) qui se sont avérés au travers de leur action inhibitrice sur l'IL23 bloquer la voie Th17 et la production d'IL17 et d'IL22.

Les quelques milliers de patients exposés aux biothérapies lors des essais cliniques que ce soit dans le psoriasis, ou pour les anti- TNF α dans d'autres indications, ont aidé à définir des modalités pratiques de traitement et de surveillance. Ces éléments ont permis d'encadrer les prescriptions. L'utilisation sur des populations beaucoup plus larges, moins sélectionnées et pour des durées de traitement beaucoup plus longues conduit à faire évoluer nos pratiques. Chaque particularité est aussi pour les firmes pharmaceutique l'occasion de différencier sa molécule dans un milieu extrêmement compétitif. Selon l'estimation de la commission de transparence, 10000 patients obéissent par an en France aux critères de prescription de l'adalimumab de l'etanercept de l'infliximab et de l'efalizumab. Pour ces patients le dermatologue doit choisir de recourir à une biothérapie, choisir quelle biothérapie privilégier, définir des objectifs, évaluer de manière objective la réponse, peser le risque à court terme et à long terme, discerner un effet secondaire transitoire qui ne justifie pas de l'arrêt du traitement d'un effet sévère qui l'impose, gérer ces arrêts, décider de passer d'une molécule à l'autre, voir de revenir à un traitement systémique conventionnel. Nombre de ces situations n'ont pas été évaluées dans les essais cliniques et ne le seront pas. D'autres font l'objet de recommandations parfois divergentes comme l'utilisation de ces produits lors de la grossesse. C'est l'expérience collective, au mieux colligée dans des cohortes prospectives, qui donnera progressivement des réponses. En attendant ces données basées sur des preuves, il faut répéter les occasions de faire le point sur front mouvant des modalités pratiques du traitement par les biologiques. Il restera chaque fois un peu plus d'eau au fond de cet apparent tonneau des Danaïdes.

Nous remercions les laboratoires qui nous ont aidés à organiser cette journée :

**ABBOTT, JANSSEN-CILAG, LABORATOIRES GENEVRIER, LEO, MERCK LIPHA
SANTE, NORDIC PHARMA, NOVARTIS, SCHREING-PLOUGH, WYETH**