Traitement du psoriasis en plaques, partie 1*

Traitement local, photothérapie et traitement systémique conventionnel

Simon M. Müller, Katja Ivanova, Peter Itin, Peter Häusermann
Dermatologische Poliklinik, Universitätsspital, Basel

Quintessence

- Le psoriasis en plaques est une dermatose fréquente. Pour la détermination du degré de sévérité, à savoir «léger» ou «modéré à sévère», le Dermatology Life Quality Index (DLQI) a récemment été introduit comme instrument d'aide à la décision.
- La stratégie thérapeutique dépend du type clinique, du degré de sévérité et de facteurs extracutanés. Un psoriasis en plaques léger est pris en charge par traitement local, tandis qu'un psoriasis modéré à sévère est (en plus) pris en charge par photothérapie et/ou traitements systémiques.
- Le traitement local standard efficace repose sur des kératolytiques, des corticoïdes topiques puissants, des analogues de la vitamine D_3 et une relipidation.
- Le plus souvent, le traitement par UVB à spectre étroit constitue la photothérapie de choix.
- Le méthotrexate est toujours considéré comme le traitement systémique primaire; les autres traitements systémiques conventionnels (cyclosporine A, acitrétine, acide fumarique) ont perdu en importance au profit des agents biologiques, disponibles depuis env. 10 ans.

Introduction

Avec une prévalence de 2% dans la population caucasienne, le psoriasis en plaques est une dermatose fréquente [1]. En raison de sa fréquence et de son évolution chronique récidivante, pratiquement chaque médecin praticien est un jour ou l'autre confronté à cette affection. Dès lors, il est également essentiel que les non-dermatologues aient des connaissances de base sur le psoriasis.

Au cours de ces 10 dernières années, avec l'avènement des agents biologiques, il y a eu un véritable «boom» des publications médicales relatives au psoriasis, ce qui reflète entre autres le marché compétitif des médicaments antipsoriasiques, avec un volume de marché annuel estimé à 3,5 milliards d'US dollars [2]. La journée mondiale du psoriasis, qui a lieu chaque année le 29 octobre, témoigne de la pertinence globale de cette affection; en 2011, la devise était: «Giving a global voice to more than 125 million people with psoriasis.»

Dans un précédent numéro du Forum Médical Suisse (Forum Med Suisse 2012;12(20–21):410–5), nous avons présenté la pathogenèse et le spectre clinique du psoriasis. Etant donné que le spectre thérapeutique du psoriasis est très vaste, nous allons l'aborder en deux parties, en nous limitant pour l'essentiel au traitement du psoriasis en plaques, la forme la plus fréquente (fig. 1). Cette première partie fournit un aperçu du traitement local, de la photothérapie (UV) et des antipsoriasiques systémiques conventionnels. La deuxième partie (prochain numéro) se concentrera sur le traitement par agents biologiques.

Simon M. Müller

Les auteurs ne déclarent aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Principes de base du traitement

Le traitement optimal du psoriasis dépend du type clinique (entre autres psoriasis en plaques, psoriasis inversé, psoriasis pustuleux, arthrite psoriasique), du degré de sévérité et de facteurs extracutanés comme l'âge, la grossesse, l'allaitement et les comorbidités.

Le degré de sévérité est généralement défini au moyen du PASI *(Psoriasis Activity and Severity Index)*, de la surface corporelle touchée (*Body Surface Area*, BSA) et/ou du DLQI *(Dermatology Life Quality Index)* (tab. 1). Le PASI permet de déterminer de manière standardisée la surface corporelle touchée et l'activité inflammatoire (érythème, infiltration et desquamation). Le DLQI est un questionnaire non spécifique au psoriasis permettant de déterminer la limitation de la qualité de vie liée à une maladie dermatologique. D'après le programme de consensus européen de 2010, un psoriasis en plaques léger devrait faire l'objet d'un traitement local (± photothérapie), tandis qu'un psoriasis modéré à sévère devrait être pris en charge par traitement systémique (± photothérapie) [3]. Depuis peu, le DLQI est proposé comme outil d'aide à la décision pour la détermination du degré de sévérité.

Ces recommandations thérapeutiques concordent largement avec la pratique clinique au cours de la dernière décennie. La nouveauté est toutefois qu'un PASI/BSA <10 et un DLQI >10 constituent une indication formelle de traitement systémique. Ainsi, l'évaluation subjective de la maladie (DLQI) est prioritaire par rapport à l'évaluation du degré de sévérité clinique déterminée par le médecin. Une autre nouveauté est que des situations spécifiques sont à présent classées comme modérées à sévères, avec les conséquences thérapeutiques correspondantes (tab. 1). La recommandation de recourir uniquement à un traitement local, éventuellement combiné à une photothérapie, en cas de BSA/PASI >10 et de DLQI <10 est jugée de manière critique dans notre clinique car un contrôle insuffisant de l'activité inflammatoire peut s'accompagner d'une arthrose érosive, d'une perte d'ongles, d'une érythrodermie et d'un risque cardiovasculaire accru. Dans notre clinique, en fonction des cas, le psoriasis modéré à sévère peut être soigné de manière

* La partie 2 de cet article paraîtra dans le prochain numéro.

Tableau 1
Classification des degrés de sévérité et concept thérapeutique en cas de psoriasis en palques (d'après [3]).

Psoriasis en plaques léger
PASI ≤10 + BSA ≤10 + DLQI ≤10
PASI >10 ou BSA >10, mais DLQI ≤10
Traitement: local; si réfractaire, photothérapie en plus
Psoriasis en plaques modéré à sévère
PASI >10 ou BSA >10 + DLQI >10
PASI ≤10 + BSA ≤10, mais DLQI >10
Situations spéciales, par ex.:
– psoriasis en plaques léger qui ne peut pas être contrôlé de façon adéquate par traitement local et qui est à l'origine d'une limitation de la qualité de vie
– Atteinte (étendue) du capillitium, des ongles (>2 doigts), de la région palmo-plantaire et des parties génitales
Traitement: systémique; éventuellement, traitement local ou photothérapie en plus

tout à fait probatoire par traitement local et photothérapie et si nécessaire, faire l'objet d'un traitement systémique par la suite.

Mesures générales

Le patient psoriasique «typique» est polymorbide et il souffre souvent d'un syndrome métabolique et éventuellement aussi d'une dépendance à l'alcool ou d'une autre dépendance. Vu qu'il y a de plus en plus d'indices suggérant que le psoriasis en soi constitue un facteur de risque cardiovasculaire indépendant en raison de la «marche psoriasique» (inflammation systémique → à dysfonction → endothéliale à athérosclérose), ces facteurs de risque devraient être bien contrôlés [4–6]. Une perte de poids peut par ailleurs améliorer la réponse aux inhibiteurs du TNFα [7–9] et en cas d'arthropathie psoriasique, soulager les articulations. Les médicaments aggravant le psoriasis, comme les bêtabloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, la (hydroxy)chloroquine ou le lithium, devraient si possible être remplacés. Les facteurs de stress psychique, qui ont une influence négative sur le psoriasis, devraient être limités. A l'inverse, un psoriasis peut considérablement limiter la qualité de vie et entretenir un cercle vicieux, qui peut induire ou renforcer un problème de dépendance. Cette problématique devrait être abordée activement par le médecin et éventuellement faire l'objet d'un traitement psychiatrique/psychosomatique.

Traitement local

Corticoïdes topiques de classe III et IV

La réponse PASI 75 (amélioration du PASI de 75%) constitue la mesure la plus fréquente de la réponse aux antipsoriasiques dans les études cliniques. Dans des méta-analyses, cette valeur était respectivement d'env. 50 et 80% sous monothérapie par corticoïdes topiques de classe III (par ex. furoate de mométasone, Elocom® Pommade) et IV (par ex. 17-propionate de clobétasol, Dermovate® Gel) [10, 18]; toutefois, ces méta-analyses ont également inclus des études avec deux applications par jour, ce qui ne correspond pas à l'usage clinique. En raison de la demi-vie, l'application se fait une fois par jour. Les applications plus fréquentes augmentent le risque d'effets indésirables locaux (infections cutanées, atrophie cutanée, télangiectasies, folliculite, dermatite périorale) et en cas d'applications sur des surfaces étendues, le risque d'effets indésirables systémiques est également accru. Après un traitement d'induction d'env. 2 semaines, la fréquence d'application devrait être réduite à 2–3 fois par semaine (traitement d'entretien) [11]. Un arrêt brutal peut être à l'origine d'un phénomène de rebond, alors qu'une application prolongée peut favoriser une tachyphylaxie, qui apparaît déjà après quelques jours [12]. La formulation galénique des corticoïdes topiques (lotion, crème, pommade, mousse, spray) devrait être adaptée en fonction de la situation individuelle [13]. Les lésions exsudatives devraient être traitées par lotions, mousses ou crèmes, alors que les lésions sèches squameuses devraient être traitées par pommades. L'association avec des analogues de la vitamine D_3 ou avec de l'acide salicylique est plus efficace que la monothérapie par corticoïde topique et en plus, elle permet une épargne cortisonique [10, 14, 18].

Analogues de la vitamine D_3

Il est considéré que le calcipotriol (par ex. Daivonex® Crème, est retiré du marché en Suisse pour des raisons économiques), le tacalcitol (par ex. Curatoderm® Pommade) et le calcitriol (par ex. Silkis® Pommade) ont une efficacité comparable [15]. En monothérapie, ces produits sont appliqués une à deux fois par jour. En raison du risque d'hypercalcémie, la surface traitée ne devrait pas représenter plus de 30% de la surface corporelle ou alors, la dose ne devrait pas excéder 100 g par semaine [16, 17].

Lors d'une comparaison directe, une analyse Cochrane n'a révélé aucune différence significative en termes d'efficacité entre les corticoïdes topiques puissants/très puissants et les analogues de la vitamine D_3 (exception: meilleure réponse du psoriasis du cuir chevelu aux corticoïdes topiques) [18]. Toutefois, dans la pratique clinique quotidienne, les corticoïdes topiques nous paraissent nettement plus efficaces durant la phase d'induction. Dans l'analyse Cochrane, l'association d'analogues de la vitamine D_3 et de corticoïdes topiques était plus efficace que l'utilisation des différentes substances en monothérapie. Les analogues de la vitamine D_3 peuvent exercer une action irritante locale (sensations de brûlure, démangeaisons, rougeurs). Dans ce cas de figure, la fréquence de traitement peut être réduite ou une nouvelle association avec un corticoïde topique peut être initiée. Le traitement combiné avec des produits à base d'acide salicylique pour usage externe devrait être évité en raison de l'inactivation des analogues de la vitamine D_3.

Parmi les contre-indications relatives des analogues de la vitamine D_3 figurent le psoriasis pustuleux, les troubles du métabolisme calcique, les maladies rénales et hépatiques graves, ainsi que l'enfance (pas de données contrôlées), la grossesse et l'allaitement [18]. Des contrôles ré-

Figure 1
Psoriasis en plaques.

guliers des concentrations sériques de calcium devraient avoir lieu sous substitution calcique et/ou traitement oral par analogues de la vitamine D_3, ainsi que sous diurétiques thiazidiques.

Inhibiteurs topiques de la calcineurine
En Suisse, les inhibiteurs topiques de la calcineurine ne sont pas autorisés pour le traitement du psoriasis en plaques. Leur efficacité est inférieure à celle des corticoïdes topiques, mais leur utilisation hors indication est justifiée pour les zones particulièrement sensibles aux corticoïdes topiques (visage, parties génitales) et avant tout, en cas de psoriasis inversé. Une association avec la photothérapie devrait être évitée car une expérience sur un modèle animal suggère une photocarcinogenèse accrue [19]. Les contre-indications relatives incluent les infections cutanées, l'immunosuppression, ainsi que la grossesse et l'allaitement.

Produits à base de goudron
L'utilisation de goudron de houille a un fondement historique, mais elle n'est aujourd'hui plus recommandée en raison de l'effet cancérogène de cette substance. L'effet photosensibilisant du goudron était autrefois utilisé en association avec une photothérapie (traitement de Goeckerman).
Le dérivé synthétique dithranol (cignoline, anthraline) est utilisé depuis env. 90 ans pour le traitement local du psoriasis. Toutefois, il n'est plus guère utilisé de nos jours en raison de sa faible efficacité par rapport aux corticoïdes topiques et aux analogues de la vitamine D_3, en raison de la coloration brune laissée sur les zones traitées et en raison de réactions irritatives locales avec une dépigmentation cutanée potentielle. Néanmoins, compte tenu de son rapport coût-bénéfice favorable et de l'absence d'effets indésirables systémiques, le dithranol peut aujourd'hui encore être envisagé dans le contexte hospitalier, en monothérapie, en cas de psoriasis léger à modéré [20]. L'association de dithranol et d'un traitement par UVB (méthode Ingram) montre une bonne efficacité antipsoriasique et est encore utilisée dans certains cas isolés.

Kératolytiques
En cas de zones hyperkératosiques avec forte desquamation, il convient de pratiquer une kératolyse suffisante par vaseline salicylée ou urée à 3–10% afin d'améliorer la pénétration des agents topiques, avant tout durant la phase d'induction. L'efficacité des agents topiques peut encore être améliorée davantage en appliquant un pansement occlusif (par ex. film plastique). Chez les enfants, il convient d'éviter d'appliquer l'acide salicylique sur une surface étendue en raison de la neurotoxicité et de la néphrotoxicité potentielles. En plus de ses propriétés kératolytiques, l'urée possède également des propriétés hydratantes de la couche cornée.

Produits relipidants
En cas de psoriasis, la fonction de barrière de la peau épaissie en raison de l'hyperprolifération est altérée, avant tout à cause du profil lipidique perturbé, notamment pour les céramides de la couche cornée. Bien que la relipidation ne soit mentionnée ni dans les recommandations européennes ni dans les recommandations américaines, il est pertinent d'utiliser des soins relipidants (lipolotions, crèmes grasses, pommades) une à deux fois par jour, en complément du traitement local cité. Cette mesure permet de compenser en partie la barrière cutanée perturbée. L'efficacité de la relipidation a été suggérée dans de nombreuses études dans lesquelles les groupes placebo traités avec le produit véhicule présentaient une nette amélioration par rapport à l'état de référence.

Photothérapies

Une photothérapie peut être envisagée en association avec des agents topiques en cas de psoriasis en plaques léger avec réponse insuffisante au traitement local ou en traitement initial du psoriasis modéré à sévère afin de combler le délai d'entrée en action des traitements systémiques. Toutefois, l'indication d'un traitement continu par PUVAthérapie/UVB en association avec du méthotrexate doit être soigneusement posée en raison de la phototoxicité accrue; l'association avec de la cyclosporine A (avant tout PUVAthérapie) est contre-indiquée en raison de la photocarcinogenèse d'après les recommandations européennes S3 [22]. Ce principe vaut également pour les inhibiteurs du TNFα car des indices suggèrent un risque accru de carcinomes basocellulaires et spinocellulaires sous inhibiteurs du TNFα [21].
L'effet thérapeutique de la lumière UV en cas de psoriasis repose sur l'interaction entre les photons très énergétiques et les structures cellulaires de l'épiderme (inhibition de la synthèse d'ADN des kératinocytes) et de l'infiltrat inflammatoire (inhibition de l'activation et induction de l'apoptose des lymphocytes T réactifs, antiangiogenèse). Au cours de ces dernières années, la photothérapie a perdu en importance au profit des agents biologiques. Contrairement aux PUVAthérapies, le traitement par UVB à spectre étroit (*UVB narrow band*, nb) est

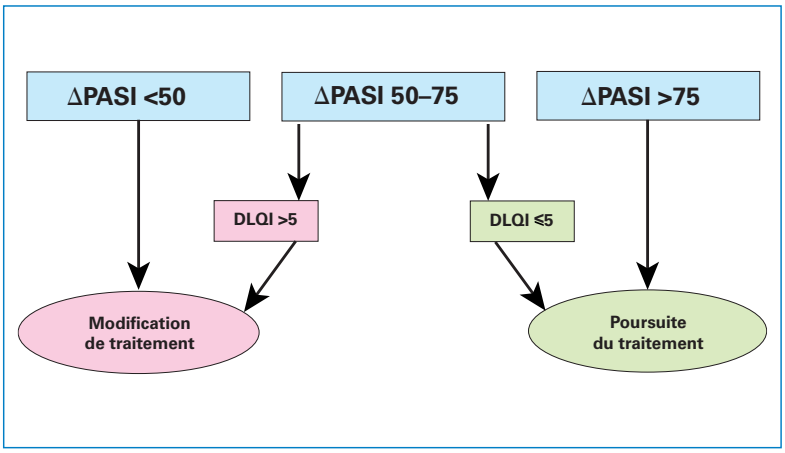

Figure 2
Algorithme pour la planification du traitement systémique à la fin de la phase d'induction (d'après [3]).
Abréviations: PASI: Psoriasis Activity and Severity Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index.

encore fréquemment utilisé en raison de son rapport bénéfice-risque favorable et de sa praticabilité. Il est d'ailleurs le plus souvent considéré comme la photothérapie de choix en cas de psoriasis en plaques.
Les risques liés à l'utilisation à long terme de la photothérapie incluent les lésions cutanées chroniques photo-induites (lentigos liés à la PUVAthérapie, cataracte, photovieillissement et photocarcinogenèse). La cancérogénicité de la PUVAthérapie systémique est considérée comme avérée pour les carcinomes basocellulaires et spinocellulaires (dépendant de la dose cumulée), alors que la relation causale avec le traitement par UVB est encore controversée [22]. Le risque de mélanome sous photothérapies n'est pas encore avéré, mais une incidence accrue de mélanomes a été rapportée.
Les contre-indications de la photothérapie sont les photodermatoses (par ex. xérodermie pigmentaire, porphyries, lupus érythémateux), les cancers cutanés photo-induits, le syndrome du naevus dysplasique et l'immunosuppression (en particulier cyclosporine A). Avant l'initiation d'une photothérapie, les médicaments photosensibilisants (par ex. prométhazine, chlorpromazine, hydrochlorothiazide) et phototoxiques (par ex. tétracyclines, amiodarone, phénothiazine, furosémide, piroxicam, produits à base de millepertuis) devraient si possible être arrêtés. Les patients devraient être en possession d'un document consignant la dose cumulée d'UVA, qui ne devrait pas dépasser 1000 J/cm² sur la vie entière [23].

Traitement par UVB

Pour la photothérapie par UVB dans le cadre du psoriasis, la longueur d'onde la plus efficace est comprise entre 304 et 314 nm, ce qui explique la bonne efficacité du traitement par UVB à spectre étroit (tubes fluorescents UVB avec émission maximale à 311 nm). Plusieurs études confirment une réponse PASI 75 de 50–75% après 4–6 semaines chez les patients traités par UVB à spectre large ou étroit [24] et une réponse PASI 100 («clearance») de 50–75% en l'espace de 20 semaines [25]. Contrairement à la PUVAthérapie, le traitement par UVB peut plus facilement être mis en œuvre et il peut également être utilisé durant la grossesse et chez les enfants.

PUVAthérapie

Même à dose élevée, le traitement par rayonnements UVA exclusifs ne montre pas d'effet thérapeutique pertinent. La photosensibilisation préalable par psoralène (en général, 8-méthoxypsoralène, absorption maximale à 365 nm) permet une photothérapie très efficace, avec une réponse PASI 75 de 75–100% après 4–6 semaines. En fonction de la surface touchée, les psoralènes peuvent être administrés soit par voie systémique (comprimés) soit par voie topique (solution, crème, bain), avec traitement par UVA ultérieur.
La photosensibilité accrue nécessite une photoprotection de l'ensemble du tégument durant au moins 8 heures, y compris le port de lunettes avec filtre UV pour la prévention de la cataracte. Les autres effets indésirables potentiels (symptômes gastro-intestinaux, hépatotoxicité, prurit lié à la PUVAthérapie, photocarcinogenèse) peuvent être minimisés avec la PUVAthérapie topique, de sorte que cette dernière peut apporter des avantages considérables tout en permettant des taux de réponse comparables dans le cas de la balnéo-PUVAthérapie. En plus des contre-indications citées de la photothérapie, les hépatopathies sévères, la grossesse et l'allaitement sont d'autres contre-indications à la PUVAthérapie systémique. Même si la PUVAthérapie locale est en partie décrite comme une méthode sans risque dans la littérature, la PUVAthérapie n'est pas utilisée durant la grossesse et l'allaitement dans notre clinique.

RePUVAthérapie: photo(chimio)thérapie et rétinoïdes

L'association de rétinoïdes (par ex. acitrétine, Neotigason®) à une photo(chimio)thérapie (PUVAthérapie, UVB) exerce un effet synergique, avec une réponse plus rapide par rapport à ces deux approches en monothérapie. En raison de la longue demi-vie de l'acitrétine, il est indispensable d'utiliser une contraception hormonale jusqu'à 2 ans après l'arrêt du traitement. A l'heure actuelle, ce traitement n'est plus guère utilisé car il existe des traitements alternatifs plus efficaces et plus faciles à mettre en œuvre.

Traitements systémiques

En cas de réponse insuffisante à un traitement local et/ou à une photothérapie, un traitement systémique peut être envisagé. A cet effet, il est possible de recourir aux traitements conventionnels utilisés depuis plusieurs décennies comme l'acitrétine, le méthotrexate (MTX) et la cyclosporine A, ou à des agents biologiques (inhibiteurs du TNFα, antagonistes de l'IL-12/23), qui sont disponibles depuis env. 10 ans. En plus du MTX, les agents biologiques constituent aujourd'hui le traitement systémique de choix.
Alors que le MTX, qui a fait ses preuves depuis des décennies, est encore souvent utilisé comme traitement systémique primaire, notamment en raison de son rapport coût-efficacité favorable et de sa tolérance, la cyclosporine A est plus rarement prescrite de nos jours en rai-

Tableau 2
Agents systémiques conventionnels pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère.

	Acitrétine	Méthotrexate	Cyclosporine
Mécanisme d'action	– Dérivé de la vitamine A, entre autres régulation de la prolifération, épidermique et différenciation, modulation du système immunitaire cellulaire et humorale → antiproliférative, antikératinisante → anti-inflammatoire légère	– Antimétabolite de la synthèse d'acide nucléique par inhibition de la dihydrofolate réductase → antiproliférative → anti-inflammatoire	– Inhibition de la transcription d'IL-2,4,5, TNFα, IFNγ → Inhibition de l'activation des lymphocytes T et de la production d'anticorps dépendante des lymphocytes T
Indications supplémentaires, spectre d'action	– Dans le cadre de la RePUVAthérapie – *Add-on* en cas de psoriasis pustuleux – Lésions cutanées actiniques supplémentaires	– Erythrodermie psoriasique – Arthrite psoriasique – Psoriasis pustuleux	– Erythrodermie psoriasique
Mesures à réaliser avant le début du traitement	– Hémogramme, valeurs hépatiques et rénales, statut lipidique – Test de grossesse – Contraception de 4 semaines avant jusqu'à 2 ans après le traitement par acitrétine en raison de la longue T1/2 du métabolite étrétinate; «minipilule» insuffisante – Glucose à jeun, éventuellement HbA_{1c}	– Hémogramme, valeurs hépatiques et rénales – Dépistage VHB, VHC, VIH, TBC – Recommandations vaccinales de l'OFSP – Radiographie thoracique (pour détecter une éventuelle pneumopathie interstitielle induite par le MTX), si pathol.: spirométrie, capacité de diffusion, TDM haute résolution	– Hémogramme, valeurs hépatiques et rénales, électrolytes – Pression artérielle (si nécessaire, traitement antihypertenseur) – Dépistage VHB, VHC, VIH – Statut vaccinal d'après l'OFSP
Posologie	– Initiale: 25–30 mg/j p.o. durant 2–4 semaines avec les repas ou un verre de lait – Dose d'entretien: si nécessaire, augmentation à 0,5 mg ou 1 mg/kg au max.	– Dose initiale: 7,5 mg/semaine s.c.; plus mauvaise tolérance et biodisponibilité intraindividuelle/interindividuelle variable en cas d'administration orale – Dose d'entretien: 7,5–30 mg/semaine y compris – substitution en acide folique 5–10 mg/semaine 24–48 h après le MTX – Dose cumulée limitée: env. 1,5 g (atteinte après 2–4 ans)	– nitiale: 2–3 mg/kg/j – En cas d'efficacité insuffisante: augmentation de 0,5–1 mg/j – En cas de bonne efficacité: réduction de 0,5–1 mg tous les 1–2 mois jusqu'à la dose minimale efficace – Dose maximale: 5 mg/kg/j
Durée méd. d'entrée en action	4–8 semaines	2–6 semaines	4–8 semaines
Efficacité (réponse PASI 75) en monothérapie	Après 12 semaines: 25–41% (c'est pourquoi non recommandée) [30, 31] 94% en cas de rePUVAthérapie [32]	Après 16 semaines: 25–75% [34–36]	Après 12–16 semaines: 50–70% [37–39]
Intervalles de contrôle	Après 4, 8, 16 semaines avec hémogramme, valeurs hépatiques et statut lipidique	Après 1, 2, 4, 6, 8, 12 semaines, puis tous les 2–3 mois avec hémogramme, valeurs hépatiques/rénales et CRP. Procollagène III tous les 3 mois à partir d'une dose cumulée de 1,5 g (marqueur de cirrhose hépatique) + éventuellement échographie du foie	Après 2, 4, 8, 10 et 12 semaines, puis tous les 2 mois avec hémogramme, valeurs hépatiques/rénales, électrolytes, mesure de la pression artérielle, statut urinaire
Contre-indications, interactions	– Absolue: grossesse/allaitement – Relative: diabète sucré, maladies hépatiques et rénales, dyslipidémies, sténose du canal rachidien, enfants (fusion prématurée de la plaque épiphysaire), dépression – Pas d'association avec des tétracyclines car risque de pseudotumeur cérébrale!	– Absolue: grossesse/allaitement, consommation importante d'alcool, maladies hépatiques, TBC, VIH/SIDA; clairance de la créatinine <20 ml/min – Relative: cytopénies, pneumopathies, ulcères gastro-intestinaux – Myélodépression accrue par ex. sous sulfamides, triméthoprime, sulfonylurées	– Néphropathies, hépatite B chronique, hypertension non contrôlée, infections, photocarcinogenèse, allaitement – Attention en cas d'association avec des médicaments néphrotoxiques – ↑ de la concentration de cyclosporine par les inhibiteurs du CYP450 ou ↓ de la concentration par les inducteurs du CYP450
Effets indésirables et complications (liste non exhaustive)	Tératogénicité (avant tout avec l'alcool → étrétinate → très tératogène), xérodermie, chéilite et conjonctivite sèche, hyperlipidémie, amélioration ou dégradation de la tolérance au glucose, effluvium, photosensibilité accrue, baisse de la vision scotopique, myoarthralgies, hyperostoses	Tératogénicité (en cas de conception planifiée: ♂: interrompre le MTX 3 mois avant, ♀: arrêter le MTX 3 mois avant), toxicité muqueuse, nausées, diarrhées, infections accrues, élévation persistante des transaminases, anémie macrocytaire, leucopénie et lymphopénie, effluvium, pneumopathie interstitielle	Augmentation de la créatinine (>30% → ↓ de la dose), hypertension diastolique, nausées, hyperkaliémie et hyperuricémie, hypomagnésémie, infections accrues, anémie, thrombopénie, crampes musculaires, hypertrichose, tremblements, hyperplasie gingivale, tumeurs malignes, maladies lymphoprolifératives
Avantages	– Pas d'immunosuppression – Epargne d'étanercept en cas d'association [33]	– Très bon rapport coût-bénéfice – Pas d'interruption péri-opératoire	– Possibilité d'utilisation pendant la grossesse, mais sous surveillance étroite

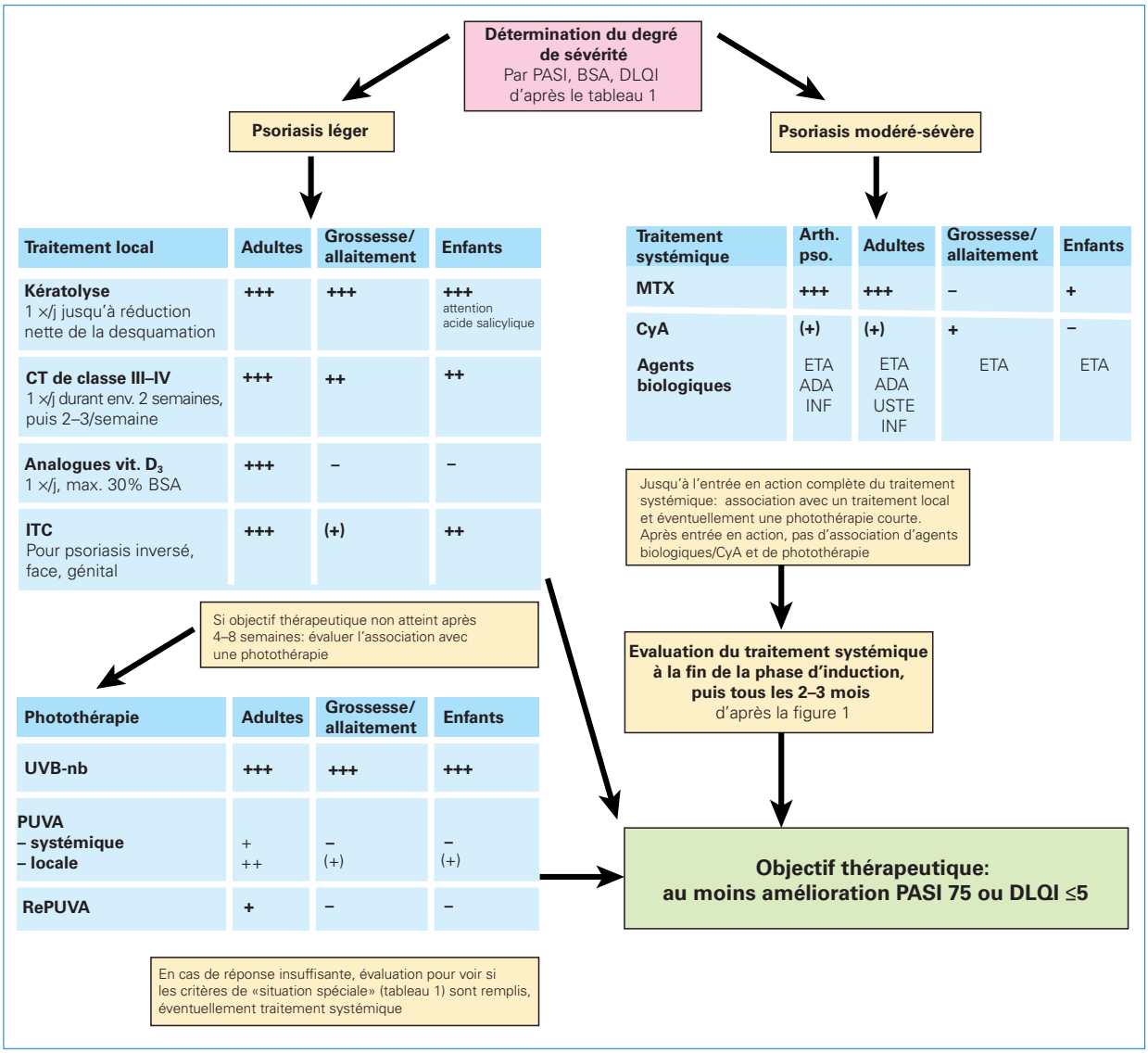

Figure 3
Algorithme thérapeutique en fonction du degré de sévérité du psoriasis.
Abréviations: CT: corticoïde topique; ITC: inhibiteur topique de la calcineurine; RePUVA: rétinoïdes-PUVA; MTX: méthotrexate; CyA: cyclosporine; ETA: étanercept; ADA: adalimumab; INF: infliximab; USTE: ustekinumab.

son de son profil d'effets indésirables défavorable. Faute d'efficacité, le traitement par acitrétine n'est pas recommandé et il n'est plus qu'utilisé dans des cas exceptionnels dans le cadre de la rePUVAthérapie.

Objectifs thérapeutiques

En 2010, le programme de consensus européen mentionné a défini les objectifs thérapeutiques du traitement du psoriasis modéré à sévère par agents systémiques [3]. Une distinction est faite entre la phase d'induction et la phase d'entretien. La phase d'induction correspond à la durée jusqu'à l'induction d'une rémission ou jusqu'à ce que le médicament ait déployé tout son effet thérapeutique (16–24 semaines, dans les études cliniques parfois seulement 12 semaines). La période qui s'en suit correspond à la phase d'entretien. Idéalement, le traitement local ou la photothérapie est arrêté quelques semaines avant la fin de la phase d'induction, de sorte que l'effet de l'agent systémique seul puisse être évalué. L'effet thérapeutique minimal requis pour un médicament à la fin de la phase d'induction correspond à une amélioration du PASI d'au moins 50% (ΔPASI 50) (fig. 2 📷). Si ce n'est pas le cas, le traitement doit être modifié: augmentation de la dose, augmentation de la fréquence d'administration, association avec un traitement local ou une photothérapie de courte durée. En cas de ΔPASI ≥75, le traitement peut être poursuivi de manière inchangée, mais il devrait faire l'objet d'une réévaluation tous les 2–3 mois avec le même algorithme. En cas de ΔPASI compris entre 50 et ≥75, la marche à suivre dépend du DLQI.

Mesures à prendre avant le début d'un traitement systémique

Avant le début d'un traitement systémique immunosuppresseur (MTX, cyclosporine A, agents biologiques), les mises au point suivantes doivent être faites ou les conditions suivantes doivent être remplies:

– Statut vaccinal: Vaccinations de base d'après l'OFSP et si nécessaire, vaccinations de rappel. En plus: vaccination annuelle contre la grippe saisonnière, vaccination antipneumococcique polyvalente tous les 5 ans et vaccination contre la varicelle en l'absence d'immunité. Les vaccins vivants sont contre-indiqués en cas d'immunosuppression. Après une vaccination avec un vaccin vivant, il faut attendre 4 semaines avant de débuter le traitement systémique immunosuppresseur et il faut attendre au moins 3 mois après l'arrêt d'un traitement immunosuppresseur avant de réaliser une vaccination avec un vaccin vivant [26].
– Exclusion d'infections chroniques (latentes): dépistage du VIH, du VHB et du VHC, test IGRA (Quantiferon, test T-spot). En cas de résultat positif, la marche à suivre devrait être définie de manière interdisciplinaire.

Les propriétés détaillées des agents systémiques conventionnels utilisés en Suisse sont détaillées dans le tableau 2. Il faut en plus mentionner le fumarate. Bien que cette substance soit efficace en cas de psoriasis, elle n'est pas autorisée en Suisse. Toutefois, il est possible de se la procurer d'Allemagne via la pharmacie internationale et de l'utiliser hors indication avec une garantie de prise en charge des frais par l'assureur. Le mécanisme d'action repose sur une inhibition des lymphocytes activés et de leurs réactions en termes de cytokines. Le fumarate convient avant tout pour le traitement à long terme, avec une réponse PASI 75 de 50–70% après 16 semaines [27].

Small Molecules

Lors d'une étude de phase II, l'apremilast, un inhibiteur de la phosphodiestérase 4 qui inhibe la production des médiateurs pro-inflammatoires (notamment le TNF-alpha), a montré un taux de réponse PASI 75 atteignant 41% après 16 semaines chez des patients présentant un psoriasis modéré à sévère. Le médicament était globalement bien toléré et a montré un profil de sécurité favorable. Des études de phase III sont en cours (ESTEEM 1 et 2) [28]. Même si ces premières données cliniques confirment leur efficacité moindre par rapport aux médicaments biologiques, les small molecules pourraient présenter des avantages par rapport à ces derniers (par ex. prise orale, pas de monitoring des tests hépatiques, moins d'infections graves). D'autres small molecules, telles que les inhibiteurs de la MAP-Kinase, de la protéine-kinase C ou de JAK, sont également en cours d'étude clinique pour le traitement du psoriasis [29].
En conclusion, nous pouvons recommander l'algorithme thérapeutique représenté dans la figure 3 pour la pratique clinique quotidienne.

Correspondance:
Dr Simon Müller
Dermatologie
Unispital Basel
CH-4031 Basel
muellersim[at]uhbs.ch

Références

Vous trouverez la liste complète et numérotée des références dans la version en ligne de cet article sous www.medicalforum.ch.