



HAL
open science

Le psoriasis : les nouveautés physiopathologiques et les différentes stratégies thérapeutiques

Aurélie Parsy

► **To cite this version:**

Aurélie Parsy. Le psoriasis : les nouveautés physiopathologiques et les différentes stratégies thérapeutiques. Sciences pharmaceutiques. 2015. hal-01731715

HAL Id: hal-01731715

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731715>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

2015

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 28 mai 2015, sur un sujet dédié à :

**Le Psoriasis : Les nouveautés physiopathologiques et
les différentes stratégies thérapeutiques**

pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Aurélie PARSY

née le 23 juin 1988

Membres du Jury

Président :	Mme FAIVRE Béatrice,	Professeur des Universités
Juges :	Mme FAIVRE Béatrice,	Directeur de thèse
	Mme DIAB Roudayna,	Maître de conférences
	Mme THIEBAULT Carole,	Pharmacien
	Mme VESSELLE Brigitte,	Dermatologue

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2014-2015

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine

Responsables de la filière Industrie

Responsable de la filière Hôpital

Responsable Pharma Plus ENSIC

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Responsable de la Communication

**Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle**

**Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage**

Responsables des échanges internationaux

Responsable ERASMUS

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Béatrice FAIVRE

Bertrand RIHN

Mihayl VARBANOV

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDIAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ENSEIGNANTS	Section CNU*	Discipline d'enseignement
PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
PROFESSEURS DES UNIVERSITES		
Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTEAU	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire
MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique
Nathalie THILLY	81	Santé publique
MAITRES DE CONFÉRENCES		
Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86	Droit en Santé
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier sincèrement Madame Faivre pour avoir accepté de diriger ma thèse. Votre disponibilité, vos conseils et votre écoute m'ont énormément apporté. Je suis touchée par le temps que vous m'avez consacré.

Je remercie également Madame Diab pour avoir accepté de participer au jury de cette thèse. Je sais que vous avez énormément de travail et de nombreuses autres obligations et je vous en suis d'autant plus reconnaissante.

Un grand merci à Madame Thiebaud. En plus d'avoir été une maîtresse de stage à l'écoute et particulièrement pédagogue et disponible, vous continuez à être présente pour moi dans chaque étape de ma vie professionnelle. Votre participation aujourd'hui au jury de cette thèse en est, une fois de plus, la démonstration.

J'adresse également toute ma gratitude au Docteur Vesselle pour avoir accepté d'être membre du jury. Votre point de vue médical m'est précieux.

Je dédie cette thèse à ma maman. Aucun mot ne serait assez fort pour exprimer les sentiments que je te porte.

A ma petite sœur et mon grand frère, pour tout ce que l'on a partagé depuis plus de 20 ans et pour le bonheur que j'éprouve chaque fois à vous retrouver.

A mon oncle Bruno, qui était pour moi un exemple. Je t'admirais et ton avis comptait énormément pour moi. Je regrette que tu ne puisses pas être là pour partager ce moment à mes côtés. A ma tante Sophie et mes cousins Yann et Stéphane.

A mon amour, ma plus belle rencontre de pharma qui est devenu mon tout du quotidien. Merci pour notre complicité. Merci d'être mon petit bonheur de tous les jours. A notre loulou.

A mon beau-papa qui nous a quittés beaucoup trop tôt. Je suis heureuse d'avoir partagé ces quatre années à tes côtés. A ma belle-maman et à ma belle-sœur avec lesquelles je me sens en famille.

A mes amis Hélène, Camille et Clément, et à ces belles amitiés que j'ai nouées et renforcées tout au long de mes études. Merci à toi ma Zoé, pour notre duo irremplaçable. C'est grâce à toi si j'ai passé six années de fac inoubliables. Merci à toi ma Juju, pour ton grand cœur, ta simplicité et ton second degré. Merci à Julien, mon roomie, pour ses trois mois de coloc' de folie et toutes ces soirées partagées. Merci à Nat' et Pauline, grâce à qui, ces bons moments se perpétuent encore. La vie étudiante n'aurait pas eu le même goût sans vous.

A toi mon Pierre, ma révélation. Merci pour cette amitié fusionnelle. Merci pour ces nombreuses soirées remplies de fous rires. Je n'aurai jamais pensé rencontrer quelqu'un avec qui je me sente autant en harmonie.

A mes Sonzoniens, c'est grâce à vous si je pars tous les matins au travail avec un grand sourire.

Table des matières

INTRODUCTION.....	1
PARTIE 1 : PHYSIOPATHOLOGIE.....	2
I. La peau.....	2
1) La peau saine.....	2
a) Histologie.....	2
b) Turnover cellulaire.....	4
2) La peau psoriasique	4
a) Histologie.....	4
b) Turnover cellulaire accéléré.....	6
II. Les causes physiopathologiques d'une prolifération épidermique excessive, responsables des lésions psoriasiques	6
1) Composante auto-immune : activation des cellules dendritiques et des lymphocytes T du derme	6
2) Traumatisme cutané : Phénomène de Koebner	8
3) L'hypoxie et la voie VEGF/VEGFR.....	9
4) Anomalies des kératinocytes (19)	11
a) Anomalies de l'expression des gènes du kératinocyte	11
b) Modifications cytoplasmiques du kératinocyte.....	11
c) Adhésion anormale des kératinocytes à la membrane basale	12
5) Anomalies des fibroblastes (22).....	12
6) Facteurs génétiques (25) (26) (27).....	12
III. Facteurs déclenchants et/ou aggravants	13
1) Infectieux (28).....	13
2) Médicamenteux (29).....	13
a) Traitements inducteurs de psoriasis.....	13
b) Traitements aggravants un psoriasis.....	14
3) Obésité (33).....	15
4) Environnementaux (34) (35)	15
5) Endocriniens (36).....	16

6) Psychologiques (37).....	16
a) Le stress.....	16
b) Les traits de personnalités.....	17
c) Le moi-peau (38).....	17
IV. Facteurs d'améliorations : conseils diététiques (39)	17
1) Supplémentation en oméga3 et déplétion en oméga6 (40).....	17
2) Régime sans gluten (41).....	18
3) Supplémentation en vitamines, minéraux.....	18
4) Régimes végétarien et végétalien.....	20
5) Chocolat, vin rouge et thé vert: action anti-inflammatoire (48)	20
6) Régime anti-inflammatoire (49)	20
PARTIE 2 : CLINIQUES ET TRAITEMENTS.....	22
I. La sévérité du psoriasis (50)	22
II. Les formes légères à modérées et leurs traitements associés.....	22
1) Psoriasis en gouttes (51)	22
a) Aspect (52).....	23
b) Diagnostics différentiels (53)	23
c) Traitements (55) (56) (57).....	24
- Traitements locaux (58) (59).....	25
→ Emollients.....	25
→ Kératolytiques	26
❖ Acide salicylique	26
❖ Urée.....	26
→ Réducteurs : Les goudrons	27
❖ Goudron de houille	27
❖ Huile de cade	27
→ Dermocorticoïdes	27
→ Vitamine D3 (61)	28
→ Vitamine A (rétinoïde en topique) (62)	29
- Photothérapie (63) (64).....	29
→ Photothérapie par UVB.....	29

→	Photothérapie par UVA	31
→	Thérapie photodynamique (PDT).....	33
→	Héliothérapie	34
-	Traitements systémiques	34
→	Ciclosporine A.....	34
2)	Psoriasis en plaques (68) (69).....	36
a)	Aspect.....	36
b)	Diagnostics différentiels (70)	36
c)	Traitements.....	38
-	Traitements locaux	38
-	Photothérapie	38
-	Traitements systémiques	38
→	Méthotrexate (72)	38
-	Traitements systémiques par thérapie ciblée (73) (74) (75)	39
→	Inhibiteurs des TNF α	39
❖	Etanercept (ENBREL®)	40
❖	Adalimumab (HUMIRA®)	40
❖	Infliximab (REMICADE®)	40
→	Inhibiteurs des interleukines (IL-12/IL-23/IL-17/IL-22).....	42
❖	Ustekinumab (STELARA®) (77)	42
❖	Briakinumab	42
3)	Psoriasis nummulaire	43
a)	Aspect (78).....	43
b)	Diagnostics différentiels (79)	43
c)	Traitements.....	44
4)	Psoriasis unguéal (80) (81)	44
a)	Aspect.....	44
b)	Diagnostics différentiels.....	46
c)	Traitements (82)	46
→	Kératolytique à base d'urée : ONYPSO®	46
→	Dermocorticoïde et vitamine D.....	46
→	Injection de corticoïdes sous la tablette unguéale	47

5) Psoriasis du cuir chevelu (83)	47
a) Aspect.....	47
b) Diagnostics différentiels	47
c) Traitements (87) (88)	48
- Traitements locaux	48
→ Kératolytiques	48
→ Cortisone et vitamine D (89).....	48
→ Emulsion à base de dérivés de la vitamine D3	49
→ Shampoings à base de goudron	49
→ Huile d'avocat ou d'olive.....	49
- Traitements systémiques	49
6) Psoriasis du visage (90).....	49
a) Aspect.....	50
b) Diagnostics différentiels	50
c) Traitements (93) (94)	50
- Traitements locaux	51
- Photothérapie	51
- Traitements systémiques	51
7) Psoriasis des plis (dit psoriasis inversé) (95) (96)	51
a) Aspect.....	51
b) Diagnostics différentiels	52
c) Traitements.....	52
- Traitements locaux	52
- Traitements systémiques	53
8) Psoriasis des muqueuses (97)	53
a) Aspect.....	53
b) Diagnostics différentiels	53
c) Traitements (98)	53
9) Psoriasis palmo-plantaire (99)	54
a) Aspect.....	54
b) Diagnostics différentiels (100)	54

c) Traitements (101)	55
- Traitements locaux	55
→ Corticoïde topique puissant (classe1).....	55
→ ZORAC® 0,1%.....	55
- Photothérapie UVA ou UVB	55
- Traitements systémiques	55
III. Les formes sévères : complications du psoriasis	56
1) Psoriasis pustuleux (103) (104)	56
a) Aspect.....	56
- Le psoriasis pustuleux localisé palmo-plantaire :	56
- Le psoriasis pustuleux généralisé (de Von Zumbusch) :	56
b) Diagnostics différentiels	57
c) Traitements.....	58
- L'acitrétine (SORIATANE®) (107)	59
- Le méthotrexate ou la ciclosporine	59
- Thérapies ciblées	59
- Associations thérapeutiques	59
2) Psoriasis érythrodermique (108)	60
a) Aspect.....	60
b) Diagnostics différentiels (109)	60
c) Traitements.....	61
3) Rhumatismes psoriasiques (110) (111) (112).....	61
a) Aspect.....	61
b) Diagnostics différentiels	62
c) Traitements systémiques.....	62
- Antalgiques et anti-inflammatoires non-stéroïdiens	62
→ Sulfasalazine	63
- Immunosuppresseurs	63
→ Methotrexate ou ciclosporine	63
→ Leflunomide (ARAVA®)	63
- Thérapies ciblées par inhibiteurs du TNFα	63

IV. Autres approches thérapeutiques	64
1) Homéopathie (113) (114)	64
a) L'homéopathie uniciste	65
b) L'homéopathie pluraliste	65
- Traitement selon l'aspect clinique des lésions (115) (116) (117)	66
- Traitement selon la localisation des lésions :	66
→ Cuir chevelu :	66
→ Visage :	67
→ Palmo-plantaire :	67
→ Psoriasis inversé et/ou unguéal et/ou pubis :	67
- Traitement du stress, inducteur de la poussée de psoriasis (118)	67
2) Aromathérapie (119)	68
a) Application locale	68
- Huiles végétales	68
→ Huile d'amande douce	68
→ Huile de calophylle	69
→ Huile d'argan	69
→ Huile de macadamia	69
→ Huile de jojoba	69
→ Huile de rose musquée	69
→ Huile de Bourrache et huile d'Onagre	69
- Huiles essentielles (120)	70
→ Anti-inflammatoires (121)	70
→ Cicatrisantes	71
→ Anxiolytique (122)	71
b) Voie systémique (123) (124)	71
3) Phytothérapie (125)	72
a) Les plantes hydratantes, émoullientes et antioxydantes	72
b) Les plantes hydratantes et stimulatrices de la différenciation kératinocytaire (126) (127) (128)	73
c) Les plantes kératolytiques (129)	73
d) Les plantes cicatrisantes (130)	73

e)	Les plantes anti-inflammatoires (132)	74
-	Les plantes bloquant la cyclo-oxygénase et/ou lipo-oxygénase (133)	74
-	Les plantes inhibitrices de la prolifération lymphocytaire (134) (135) ...	75
-	Les plantes inhibitrices des cytokines pro-inflammatoires (136)	75
-	Les plantes anti-œdémateuses.	75
f)	Les plantes anti-angiogéniques (137)	75
4)	Acupuncture (138) (139)	76
5)	Mésothérapie (140) (141)	76
6)	Psychothérapie (142) (143)	77
7)	Hypnose (144) (145) (146) (147)	77
V.	Dernières découvertes scientifiques et espoirs thérapeutiques.....	79
1)	Nouvelles thérapies ciblées.....	79
a)	Inhibiteurs des acteurs de l'inflammation (148)	79
-	Nouveaux inhibiteurs TNFα	79
❖	Golimumab (SIMPONI [®])	79
❖	Certolizumab (CIMZIA [®]).....	79
-	Nouveaux inhibiteurs des interleukines	79
-	Inhibiteurs des enzymes impliqués dans la synthèse des molécules	
	actrices de l'inflammation	79
→	Inhibiteurs de la protéine kinase C (PKC) (149)	79
→	Inhibiteurs de la Janus kinase (150) (151)	80
❖	Tofacitinib (CP-690,550 ou XELJANZ [®]) (152) (153).....	81
❖	Ruxolitinib (INCB-018424).....	81
❖	R348 et VX-509 (154)	81
→	Inhibiteurs de la phosphodiesterase 4 (PDE4).....	82
b)	Molécules anti-angiogéniques (156) (157).....	82
2)	Identification des biomarqueurs (158)	82
a)	Psoriasis cutané.....	82
-	Biomarqueurs cutanés	83
-	Biomarqueurs sériques.....	83
-	Biomarqueurs cutanés et sériques	84
-	Biomarqueurs génétiques	84

b)	Rhumatisme psoriasique	85
-	Biomarqueurs du liquide synovial des articulations affectées	85
-	Biomarqueurs sériques	85
-	Biomarqueurs génétiques	85
c)	Risques de maladies associées au psoriasis	86
d)	Réponse clinique aux différentes thérapies administrées	86
3)	Nouvelles formules pharmaceutiques : la nanotechnologie (160)	87
PARTIE 3 : PRISE EN CHARGE OFFICINALE (161)		88
I.	Questionnement	88
1)	Contexte hygiéno-diététique et social	88
a)	Physiologie	88
b)	Habitudes de vie.....	89
c)	Environnement social	89
2)	Ancienneté de la maladie et antécédents thérapeutiques	89
3)	Evaluation de la gravité du psoriasis pour le patient	89
a)	Retentissement sur la qualité de vie	89
b)	Résistance du psoriasis aux différents traitements	90
c)	Surface cutanée atteinte et clinique	90
II.	Informations et explications.....	90
III.	Négociation pour une prise en charge médicale	90
IV.	Dispensation de la prescription et conseils pharmaceutiques associés	91
-	Cas clinique n°1 : Psoriasis en plaques	91
-	Cas clinique n°2 : Psoriasis du cuir chevelu	93
-	Cas clinique n°3 : Psoriasis unguéale	95
LISTE DES ABREVIATION		99
BIBLIOGRAPHIE		100
TABLE DES ILLUSTRATIONS		112

INTRODUCTION

Le psoriasis est une maladie bénigne, non contagieuse, mais déclarée non guérissable, touchant plus de 3% de la population française. Plus de 50% de ces malades ne se soignent pas, trouvant les traitements trop contraignants, ou fatigués psychologiquement par des rechutes et poussées à répétition.

Cette pathologie est définie par un épaissement épidermique excessif, associé à une prolifération et une différenciation terminale incomplète des kératinocytes et à une réaction inflammatoire locale responsable de la chronicité des lésions (1).

Cette affection cutanée est caractérisée par la présence de plaques érythémateuses plus ou moins arrondies, luisantes, recouvertes par des squames sèches nacrées, détachables par simple grattage. Son nom provient du grec « *psôra* », prurit, et de « *psaô* », gratter et s'en aller en poussière (2).

Le psoriasis a été décrit en 1805, par Robert Willan, fondateur de la dermatologie moderne. Auparavant, toutes les maladies de peau étaient regroupées sous le terme « *lepra vulgaris* » désignant les impuretés au sens large. Toute personne présentant ce « *mal blanc rougeâtre* » était alors considérée comme impure et devait s'installer loin des autres demeures. Il a fallu attendre le début du XIX^{ème} siècle pour que la distinction entre lèpre, pityriasis, ichtyose et psoriasis soit décrite par R. Willan. Ces différentes formes cliniques seront ensuite progressivement précisées jusqu'en 1927 pour les plus spécifiques d'entre elles, et le rhumatisme psoriasique sera identifié par Besnier en 1886. La deuxième moitié du XIX^{ème} siècle sera marquée par l'étude histologique de la maladie. Heinrich Auspitz, auteur de la description clinique dont la rosée sanglante, définit l'acanthose et la parakératose. Puis, William John Munro décrit en 1898 les micro-abcès à polynucléaires (3). Ce n'est qu'en 1982, que la composante vasculaire est apportée par IM. Braverman puis en 1994 qu'est découvert le rôle de certaines cytokines dans cette angiogenèse associée aux plaques psoriasiques et dans les mécanismes inflammatoires impliqués (4).

Globalement, le psoriasis apparaît comme une maladie complexe, mettant en jeu de nombreux facteurs (vasculaires, immunitaires, génétiques, mécaniques, diététiques, environnementaux et psychologiques). Les traitements sont fastidieux et ne permettent pas encore une bonne prise en charge des malades qui voient leur qualité de vie altérée.

Dans cette thèse, nous aborderons dans un premier temps l'aspect physiopathologique de la maladie et ses facteurs déclenchants, puis nous nous pencherons sur les variations cliniques observées et leur diagnostic et traitements associés. Enfin, nous nous intéresserons aux dernières recherches aboutissant à des thérapies plus ciblées, à l'identification de groupes de patients via des biomarqueurs, et à de nouvelles formes pharmaceutiques pour une meilleure action du médicament. Nous terminerons par une approche plus officinale, en traitant de la prise en charge du patient au comptoir.

PARTIE 1 : PHYSIOPATHOLOGIE

Pour expliquer cette maladie multifactorielle, il faut dans un premier temps s'intéresser aux anomalies histologiques et physiologiques de la peau psoriasique et en comprendre les causes, les mécanismes et les facteurs aggravants.

I. La peau

Un rappel de l'anatomie et de la physiologie de la peau saine est essentiel pour observer et comprendre les anomalies d'une peau psoriasique.

1) La peau saine

a) Histologie

La peau est un organe constitué de trois couches : l'épiderme, tissu le plus superficiel, le derme, tissu conjonctif vascularisé nourricier et l'hypoderme, tissu de soutien adipocytaire. L'épiderme est un épithélium pavimenteux stratifié kératinisé, avasculaire, qui ne présente pas non plus de vaisseaux lymphatiques et qui se renouvelle continuellement. Les kératinocytes représentent 90 à 95 % des cellules épidermiques. On retrouve également dans l'épiderme des cellules de l'immunité : les cellules de Langerhans (5).

Son rôle est de produire une couche cornée semi perméable. Elle est composée de (figure 1):

- La couche basale ou germinative (*stratum germinativum*), la plus profonde qui présente une unique assise reposant sur la membrane basale, de cellules cylindriques à noyaux allongés avec quelques filaments de kératine et quelques mélanosomes. La quantité de mélanosomes dépend du phototype de l'individu. Les kératinocytes qui la composent, sont liés à la membrane basale par des hémidesmosomes. Ils sont dotés d'une forte activité mitotique. La cellule se divise et donne une cellule souche restant dans la couche basale et une autre cellule se différenciant et migrant dans les différentes couches supra-basales. Elle assure le renouvellement de l'épiderme.
- La couche épineuse ou couche du corps muqueux de Malpighi (*stratum spinosum*), qui possède une dizaine d'assises de cellules polyédriques s'aplatissant en migrant à la surface. Ces kératinocytes ont de gros noyaux arrondis impliqués dans la synthèse de kératine d'où la présence de nombreux filaments dans leur cytoplasme. Ils se lient les uns aux autres par des desmosomes, qui les font apparaître hérissés d'où son nom.
- La couche granuleuse (*stratum granulosum*), qui est constituée de une à quatre assises de cellules aplaties. Leur cytoplasme est rempli de grains de kératohyaline (composés de profilaggrine).
- La couche claire (*stratum lucidum*), qui est impermanente car elle est le résultat d'un artefact de préparation histologique. On y retrouve deux assises de kératinocytes anucléés provenant de la couche cornée, dans lesquels le noyau a laissé place à un grand espace vide. La kératohyaline se transforme en filaggrine, se déposant sur les filaments de kératine et permettant leur agglomération.

- La couche cornée (stratum corneum), formée des mêmes cellules que la couche claire, mais de manière plus dense avec plusieurs assises de mêmes cellules aplaties, anucléées, kératinisées, dont les couches les plus superficielles se desquament. Ces cellules portent le nom de cornéocytes.

Cet épiderme est d'une épaisseur variant de 50 μm (au niveau des paupières) à 1 mm (au niveau des plantes de pieds). Elle est séparée du derme par la jonction dermo-épidermique, constituée d'une lame basale, d'hémidesmosomes et de fibres de collagène et d'élastine (6).

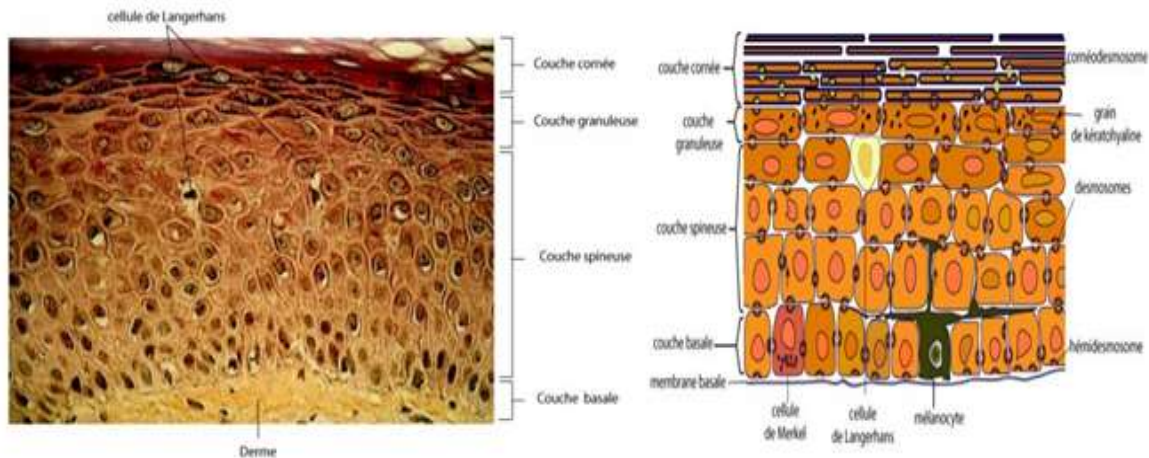


Figure 1 : a coupe d'un épiderme, b schéma d'un épiderme (<http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article10>)

Le derme, plus épais que l'épiderme (de 1 à 4 mm) mais moins dense, est un tissu conjonctif riche en vaisseaux sanguins et lymphatiques, assurant la nutrition des deux tissus (derme et épiderme). Il correspond à l'association entre des cellules peu nombreuses mais importantes, appelées fibroblastes et situées dans la substance fondamentale qu'ils synthétisent. Ce gel est riche en mucopolysaccharides, qui ont la capacité de retenir mille fois leur poids en eau. Les fibroblastes, en contact les uns avec les autres, échangent des informations, se multiplient, et sécrètent des fibres de collagène (13 types de fibres différentes organisées en réseau tridimensionnel dense permettant de solidifier le derme), des fibres d'élastine (moins nombreuses et plus fines, mais plus souples, formant un maillage pour donner au derme de l'élasticité) et des fibres de réticuline. On note également la présence de terminaisons nerveuses et corpuscules de Meissner et Pacini, des cellules musculaires lisses et des fibres musculaires striées, des follicules pileux ainsi que des glandes sébacées et sudoripares.

Ce derme repose sur l'hypoderme, un tissu conjonctif lâche vascularisé, riche en lobules adipeux, assurant le soutien de la peau et les réserves énergétiques pour l'organisme (7).

b) Turnover cellulaire.

Le renouvellement des cellules d'une peau saine a lieu tous les 21 jours. Les kératinocytes se différencient et migrent ensuite de la couche basale jusqu'à la couche cornée.

2) La peau psoriasique

a) Histologie

Une peau psoriasique présente au niveau des lésions les caractéristiques suivantes (figure2) :

- Acanthose : elle est définie par une augmentation de l'épaisseur de la couche épineuse. Ce mot vient du grec « akantha » signifiant « épine » et du suffixe « ose » désignant les maladies non inflammatoires (8).
- Agranulose : elle correspond à la disparition de la couche granuleuse.
- Hyperkératose parakératosique : Ce terme désigne un épaissement excessif de la couche cornée, associé à une persistance anormale des noyaux dans les cornéocytes. Ces cellules anormalement nucléées ont tendance à se détacher et sont responsables de l'aspect squameux de la peau psoriasique.
- Hyper-vascularisation du derme : En 1982, IM. Braverman avait déjà remarqué qu'avant chaque crise de psoriasis, les boucles capillaires dermiques présentaient des micro-vaisseaux supplémentaires augmentant le flux sanguin. En 1992, Barton et al indiquent que cette dilatation vasculaire peut multiplier le flux sanguin normal par dix au niveau d'une lésion psoriasique. Ce phénomène est responsable de la chaleur et de la rougeur de la plaque. En 1994, M. Goodfield et al précisent que l'hyper-vascularisation de ses sites précède de quelques jours tous les changements inflammatoires et épidermiques retrouvés lors d'une crise de psoriasis. Ce sera en 1995, que HF. Dvorak et al, découvriront un facteur de croissance endothéliale, le VEGF (vascular endothelial growth factor), présent dans les kératinocytes et principal facteur angiogénique (9).
- Papillomatose : ce terme définit l'allongement des papilles dermiques dans l'épiderme, en lien avec l'épaississement de l'épiderme.
- Micro-abcès de Munro-Sabouraud : Un amas de polynucléaires neutrophiles (PNN), normalement absent dans la peau saine est retrouvé dans la couche cornée d'un épiderme psoriasique (10). Ces PNN proviennent des nombreux vaisseaux hyper-dilatés plus perméables à ces cellules, présents dans les papilles dermiques allongées.

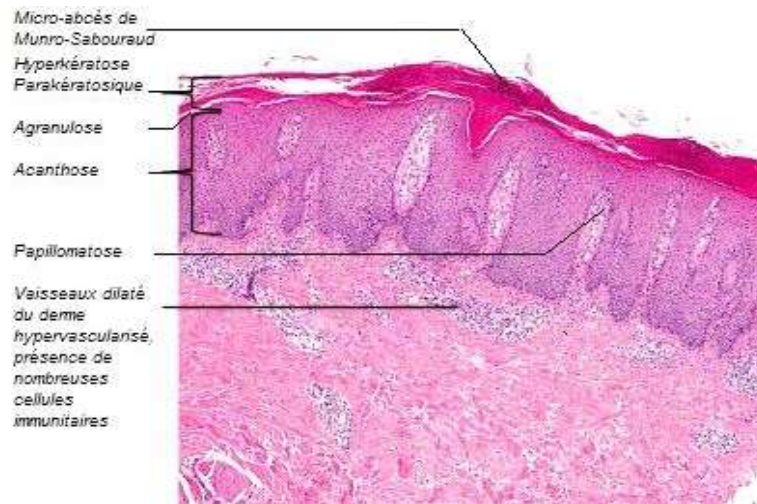
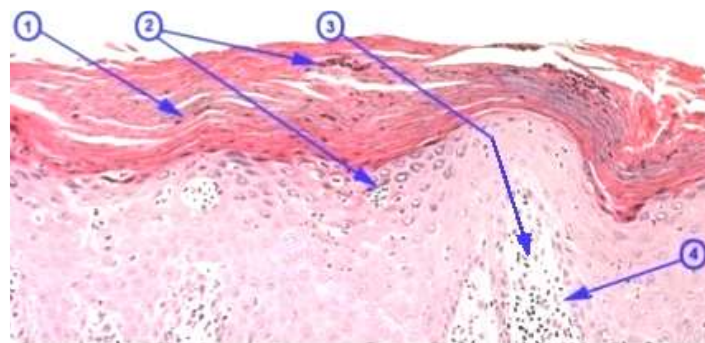


Figure 2 : Histologie de la peau au niveau d'une lésion psoriasique (<http://www.huidziekten.nl/zakboek/dermatosen/ptxt/Psoriasis.htm>)

On note également la présence anormale de lymphocytes T CD8+ dans l'épiderme psoriasique, alors que ces cellules sont absentes dans l'épiderme sain, et un infiltrat de cellules dendritiques et de lymphocytes T CD4+ dans le derme papillaire (figure3). Ces cellules de Langerhans, représentent normalement 2% des cellules épidermiques. En cas de dégradation des cellules épidermiques, il apparaît des antigènes épidermiques qui stimulent les cellules de Langerhans, (11) (12) qui migrent ensuite dans le derme papillaire pour enclencher la réaction appropriée.



1) Polynucléaires neutrophiles dans la couche cornée; 2) Lymphocytes T et cellules dendritiques nombreuses dans l'épiderme; 3) Infiltration des lymphocytes et des cellules dendritiques dans le derme papillaire; 4) Présence anormale dans les papilles dermiques de cellules dendritiques matures activées et de plasmocytes

Figure 3 : Présence des cellules de l'immunité dans les différents tissus, d'après le lien <http://fr.slideshare.net/gcfaure/psoriasis-2014>

On peut ainsi mettre en évidence une répartition très différente des cellules de l'immunité dans une peau psoriasique par rapport à une peau saine (figure 4).

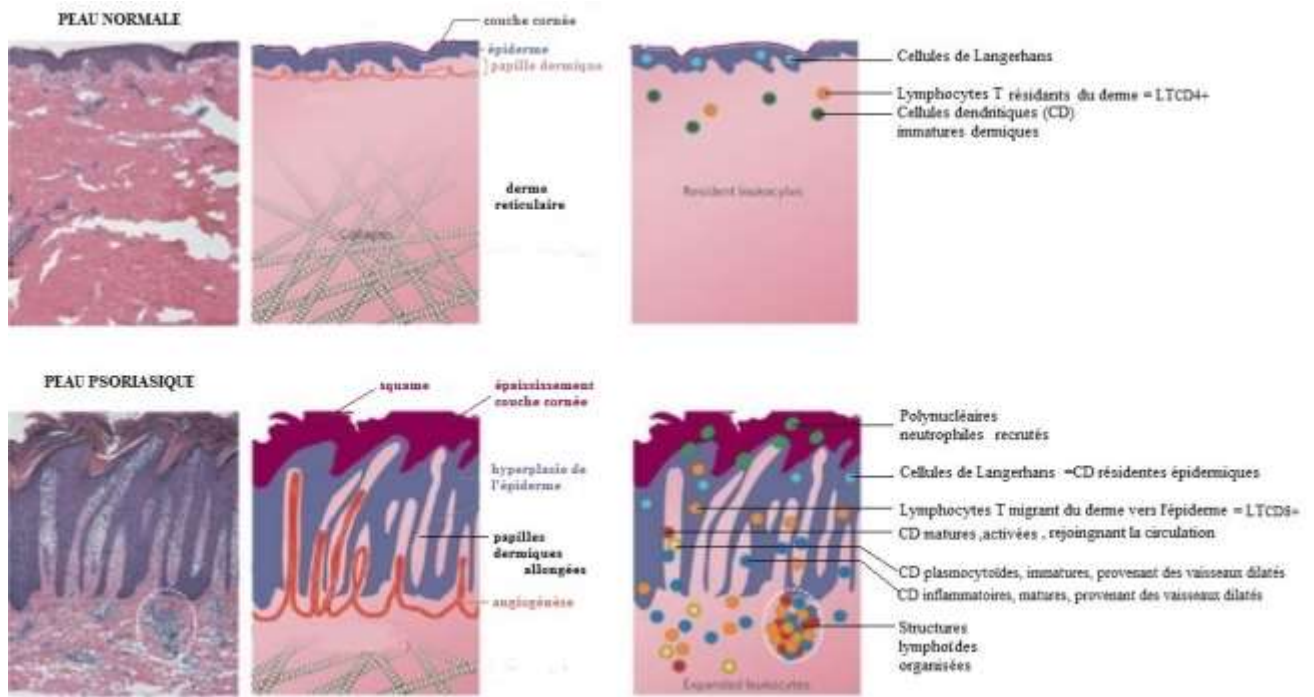


Figure 4 : comparaison histologique d'une peau saine et d'une plaque de psoriasis, et cellules immunitaires présentes, d'après le lien http://www.nature.com/nature/journal/v445/n7130/fig_tab/nature05663_F1.html

b) Turnover cellulaire accéléré

La peau d'un malade atteint de psoriasis à un turnover cellulaire accéléré. La vitesse de migration des kératinocytes dans les différentes couches de l'épiderme est augmentée. Les 21 jours normalement nécessaires à leurs différenciations au cours de leur déplacement vers les couches supérieures sont réduits à 3 jours (13).

II. Les causes physiopathologiques d'une prolifération épidermique excessive, responsables des lésions psoriasiques

1) Composante auto-immune : activation des cellules dendritiques et des lymphocytes T du derme

Les kératinocytes d'un patient psoriasique, sécrètent le facteur nécrosant des tumeurs (TNF α), et des interleukines (IL-1 et IL-8), responsables du recrutement de PNN dans l'épiderme. Ces polynucléaires libèrent des protéases qui lysent les antigènes présents sur les kératinocytes et libèrent des peptides LL-37. Les cellules dendritiques dermiques immatures, captent ces peptides LL-37, les dégradent et les présentent aux lymphocytes T CD4+ via leur complexe majeur d'histocompatibilité (CMHII). (figure5, partie initiation) (14) Il en découle une production de cytokines responsables de l'inflammation et de la chronicité de la maladie.

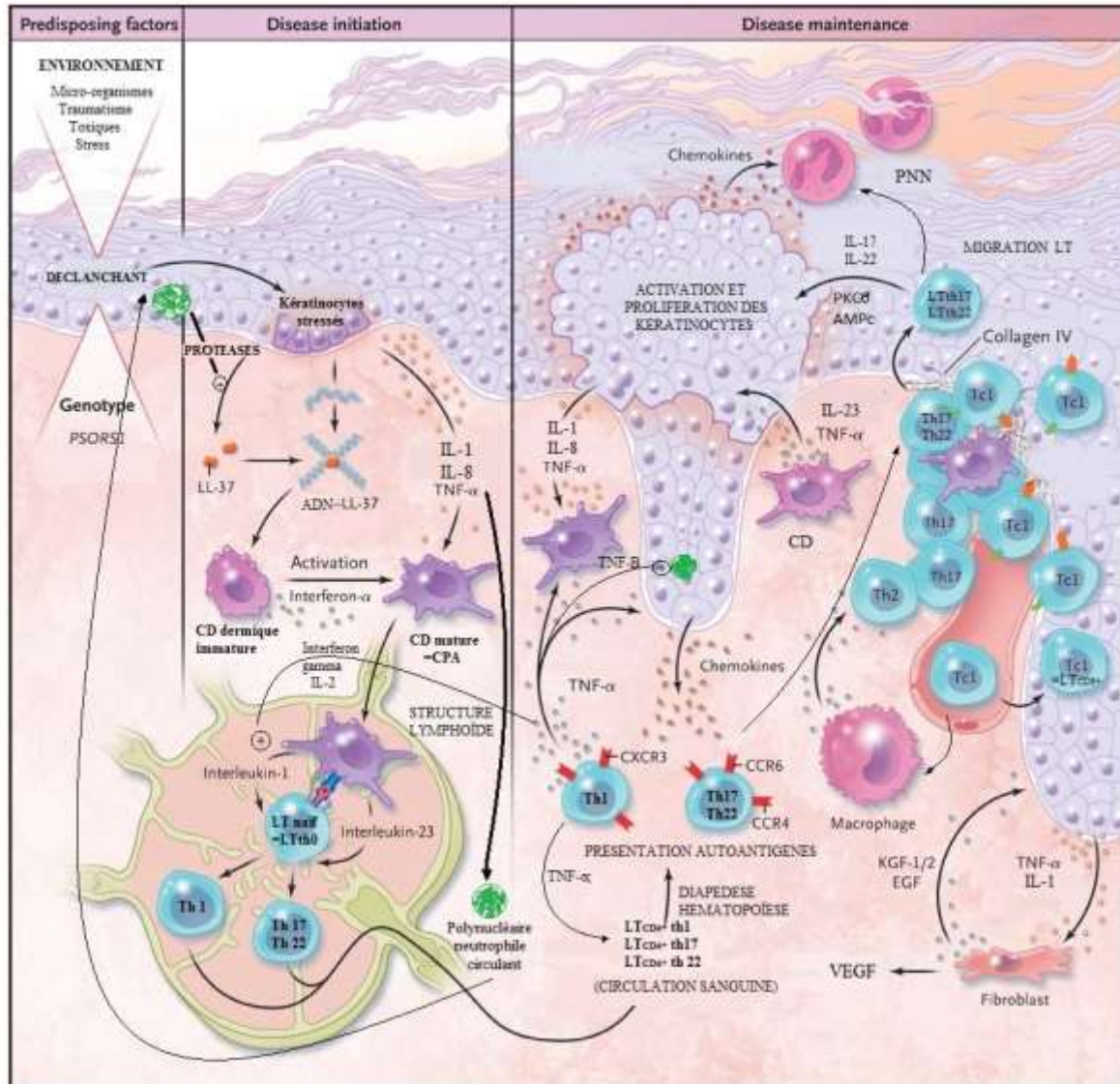


Figure 5 : Activation des cellules immunitaires responsables des lésions psoriasiques, adapté à partir du lien <http://s293.photobucket.com/user/nexavar/media/Psoriasis/11f3.jpg.html>

Les cytokines pro-inflammatoires produites sont (figure5, partie maintenance) :

- L'interleukine-1 (IL-1) qui est libérée par la cellule présentatrice d'antigènes (CPA) et qui active le LT_{CD4+} qui libère alors l'interleukine IL-2 responsable de la prolifération et de la différenciation des $LT_{CD4+ th0}$ en $LT_{CD4+ th1}$. Ces lymphocytes produisent ensuite :
- $TNF\beta$ responsable (avec IL-8 sécrété par les kératinocytes) de l'activation des polynucléaires neutrophiles de l'épiderme.
- $TNF\alpha$ responsable :
 - De l'augmentation de l'hématopoïèse d'où une augmentation des cellules de l'immunité (hyperéosinophilie associée et une augmentation des PNN).
 - De l'augmentation des molécules d'adhésion endothéliales VCAM-1 et ICAM-1.
 - De l'augmentation de la diapédèse des cellules inflammatoires

- De la migration des cellules dendritiques épidermiques vers le derme puis vers les ganglions par augmentation de l'expression de CD44.
- De la prolifération des LT résidant du derme.
- De l'hyperprolifération et de la diminution de la différenciation des kératinocytes mais surtout de leur production de facteurs chimio-attractifs de cellules de l'immunité (PNN, LT, macrophages) (figure 6) (15).

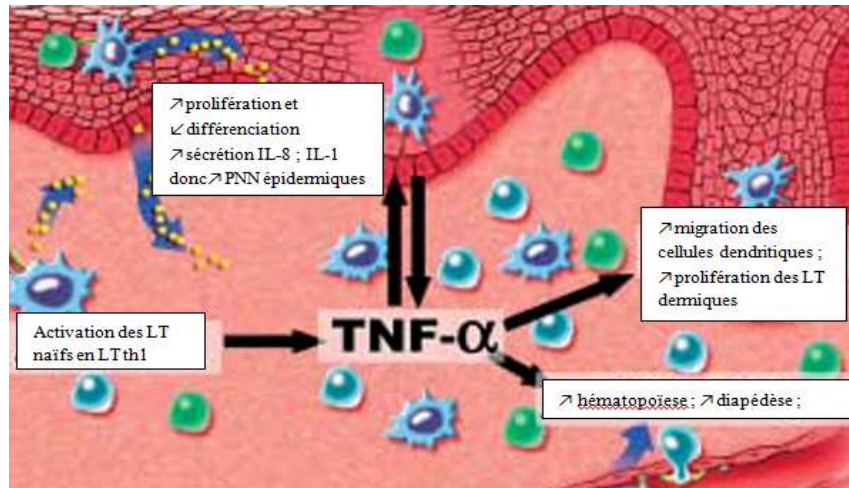


Figure 6 : rôle du TNF alpha (<http://allergo.lyon.inserm.fr/urci/professionnels/Articles/18.pdf>)

- L'interleukine-23 (IL-23) sécrétée par la CPA est responsable de la différenciation des $LT_{CD4+ th0}$ en $LT_{CD4+ th17}$. Ces derniers sécrètent l'interleukine IL-17, responsable du recrutement de polynucléaires neutrophiles et l'interleukine IL-22, responsable de l'augmentation de la prolifération et de la diminution de la différenciation des kératinocytes basales via son récepteur IL-22 (dont l'expression est augmentée par IL-23). De plus, l'interleukine IL-22 augmente la production de peptides antimicrobiens par les kératinocytes. Or ces peptides sont responsables de l'activation des cellules dendritiques d'où la chronicité de la maladie (figure 5).
- L'interféron γ ($INF\gamma$) sécrété par le LT_{CD4+} active la différenciation des lymphocytes sous leur forme th1 par rétrocontrôle positif (figure 5).

Ces cascades moléculaires et cellulaires montrent la complexité de cette pathologie mais il ouvre également la porte sur la possibilité de lutter contre celle-ci à de nombreux niveaux.

2) Traumatisme cutané : Phénomène de Koebner

Heinrich Koebner observa en 1872 sur un homme souffrant de psoriasis, qu'après un traumatisme mécanique en peau saine (tatouage, morsure, brûlure, phototoxicité, abrasion, frottement, contusion, pression, incision, chirurgie, vaccination, piqûre, acupuncture...) il y avait apparition d'une nouvelle lésion avec une étroite superposition topographique (appelée réponse isomorphique). Il n'y aurait pas de zone corporelle prédisposée (figure 7).

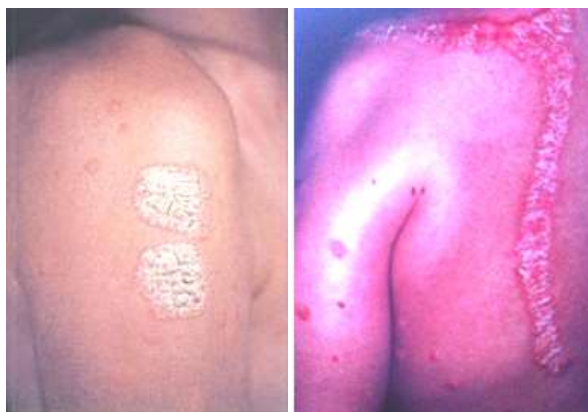


Figure 7 : a) Koebner sur une vaccination BCG, b) Koebner sur une cicatrice d'exérèse de l'omoplate. Dubertret, L. *Le psoriasis de la clinique au traitement*. 2ème édition. Paris : MED'COM Ed, 2009

Ce phénomène serait plus élevé au cours des poussées de la maladie ou chez un malade ayant reçu de nombreux traitements. Le délai d'apparition est variable (de deux semaines jusqu'à plusieurs années). L'agression de l'épiderme et/ou du derme est responsable de la libération de protéases lysant les antigènes des cellules épidermiques en peptides (LL37), point de départ de l'activation des cellules dendritiques comme décrit auparavant. L'incidence réelle de ce phénomène varie de 24 à 51% mais seul 5 à 10% des patients déclarent avoir des plaques de psoriasis en rapport avec un traumatisme passé. L'utilisation de pansements occlusifs ou d'anesthésiants locaux vasoconstricteurs permettraient de réduire le phénomène après traumatisme (16).

3) L'hypoxie et la voie VEGF/VEGFR

Dans les plaques de psoriasis, le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) est retrouvé. Il est synthétisé par les kératinocytes, les macrophages, les lymphocytes T et les fibroblastes lors d'une hypoxie. En effet, sous hypoxie, le facteur de transcription HIF1 α (Hypoxia Inducible Factors) ne peut être hydroxylé, ce qui lui permet de ne pas être dégradé et de passer dans le noyau de la cellule pour se lier à sa sous unité HIF1 β permettant de former HIF1. Celui-ci peut ainsi se fixer sur la séquence ENHENCER du gène VEGF (figure 9). Ce facteur de croissance stimule les cellules endothéliales, qui se mettent à sécréter des métalloprotéinases de la matrice (MMPs) dégradant les fibres de collagène de la membrane basale, et créant ainsi une rupture de la barrière vasculaire suivie d'une fuite de protéines plasmatiques avec formation d'un gel de fibrine extravasculaire. Ce gel est un substrat idéal pour la croissance de cellules endothéliales. Ces cellules migrent, créent une nouvelle membrane basale et interagissent avec elle via les molécules ICAM1 et VCAM1 dont l'expression est également stimulée par VEGF. Ainsi un nouveau vaisseau sanguin fonctionnel est formé. Par chimiotactisme, les monocytes et macrophages sont recrutés (17).

VEGF possède des récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2, situés sur les cellules endothéliales, cellules musculaires lisses vasculaires, cellules souches hématopoïétiques, monocytes, macrophages, plaquettes et neurones, ainsi que des récepteurs VEGFR-3, présents uniquement sur les cellules endothéliales lymphatiques. Ils sont tous tyrosine kinase (TK) dépendants.

Leurs corécepteurs neuropiline-1 (NP-1) et NP-2 sont eux, non TK-dépendants. Les kératinocytes secrètent VEGF alors qu'ils expriment VEGFR-2 qui stimule leur prolifération. On a alors une stimulation autocrine et une activité paracrine du kératinocyte qui via le VEGF stimule l'angiogenèse permettant de fournir à l'épiderme les nutriments nécessaires à son hyper prolifération (figure 9) (18). Les molécules agissant dans le mécanisme d'angiogenèse sont regroupées dans le tableau suivant (figure 8).

	Induction de la prolifération des cellules endothéliales	Induction de la migration des cellules endothéliales	Induction de la différenciation des cellules endothéliales
Facteurs de croissance			
VEGF*	+	+	+
PlGF*	±	+	?
FGFa (FGF-1), FGFb(FGF-2)*	+	+	+
PDGF*	+	+	+
HGF/SF*	+	+	+
TGF α *	+	+	+
TGF β *	-	0	+
EGF*	+	+	+
IGF-1*	+	+	+
Médiateurs de l'inflammation			
TNF α *	-	0	+
Interleukine -8	+	+	?
Interleukine -3	+	+	+
Prostaglandines E1, E2	0	0	+
Enzymes			
PD-ECGF/TP*	0	+	?
Cyclooxygénase-2	0	+	+
Angiogénine	0	+	+
Facteurs hématopoïétiques			
Erythropoïétine	+	?	+
G-CSF*	+	+	?
GM-CSF*	+	+	?
Molécules d'adhésion			
VCAM-1*	0	+	?
Sélectine-E	0	+	+
Autre			
Angiopoïétine- 1	0	+	+

Figure 8 : Principaux facteurs pro-angiogéniques (<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00198834/document>)

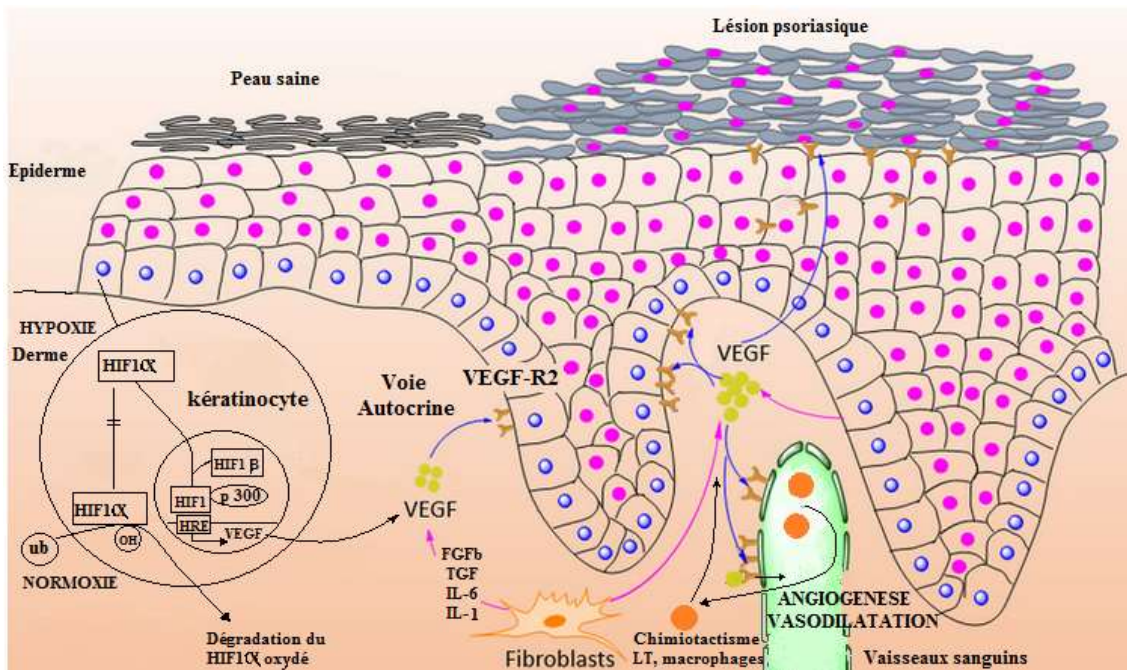


Figure 9 : Physiopathologie du psoriasis impliquant les kératinocytes, les fibroblastes et les facteurs de croissance angiogéniques et les facteurs inflammatoires, adapté à partir du lien suivant <http://www.discoverymedicine.com/Wei-Li/2014/09/targeting-vegf-vegfr-in-the-treatment-of-psoriasis/>

4) Anomalies des kératinocytes (19)

a) Anomalies de l'expression des gènes du kératinocyte

On observe une surexpression des gènes codant pour la production de cytokines (majoritairement IL-1, IL-6 et IL-8, intervenant dans les phénomènes d'inflammation et d'hyperprolifération épidermique), et pour des facteurs de croissance comme EGF (Epidermal Growth Factor). Or, ce dernier est inducteur de VEGF. On retrouve également une surexpression des gènes oncogènes *c-cis* et *gro* codant pour le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) et pour IL-8. Les gènes de développement qui régulent le flux de cellules souches vers la différenciation sont aussi surexprimés.

Au contraire, l'expression des protéines issues des gènes suppresseurs de tumeur est diminuée (P53 et NF1) ainsi que les oncogènes *c-fos* et *c-jun* plus impliqués dans la différenciation kératinocytaire que dans leur prolifération.

Par immunomarquage, on observe une augmentation du nombre de récepteurs d'EGF (Epithelial Growth factor) sur les kératinocytes psoriasiques. Ces derniers, normalement présents dans la couche basale épithéliale, sont retrouvés dans toutes les couches de l'épiderme.

b) Modifications cytoplasmiques du kératinocyte

En microscopie électronique on observe différents changements de la cellule épidermique :

- Augmentation de l'activité métabolique : il y a présence d'un réticulum endoplasmique et d'un appareil de golgi hyper-développés. Les mitochondries et les ribosomes sont anormalement nombreux.
- Anomalie de kératinisation : il y a augmentation de l'expression des kératines basales (K5 et K14), diminution des kératines de maturation (K1 et K10) et apparition de plusieurs kératines de prolifération (K6, K16 et K17). L'augmentation de K5, provoque une augmentation de TGF β 1, qui est un facteur chimiotactique des cytokines de l'inflammation dont IL-17 prédomine. La voie IL-23/IL-17 est donc surexprimée. L'augmentation de TGF β 1 est également responsable d'une augmentation de VEGF et de la modification de l'expression des intégrines de la membrane basale (20). Les kératinocytes présentent un cytoplasme pauvre en tonofilaments. La couche granuleuse ayant quasiment disparue, la synthèse de filaggrine n'a plus lieu, d'où des tonofilaments de kératine mal agglomérés et une peau d'aspect squameuse.
- Anomalie de synthèse de l'enveloppe cornée : le principal précurseur est une protéine appelée involucrine, qui sera déposée sur la surface interne de la membrane plasmique de chaque cellule. Mais pour que ces protéines se lient entre elles et donnent alors une structure stable et insoluble, conférant à l'épiderme sa fonction de barrière, il faut l'intervention de la loricingrine créant les liaisons, et des transglutaminases 1, 3 et 5 pour catalyser cette réaction de

pontage (21). Or, les kératinocytes psoriasiques montrent une diminution de l'expression de la loricrine associée à une augmentation de l'activité des transglutaminases et à l'apparition trop précoce de l'involucrine dès les premières assises de cellules supra-basales.

c) Adhésion anormale des kératinocytes à la membrane basale

On observe en microscopie électronique une diminution des héli-desmosomes (en lien direct avec les anomalies de kératinisation sachant qu'ils sont composés de kératine) et un élargissement de l'espace intercellulaire. De plus, on retrouve des β 1-intégrines en position supra-basale et des ICAM1 (Molécule d'Adhésion Inter-Cellulaire) à la surface des cellules. A noter également des GAP-jonctions, nexus et canaux membranaires anormaux. Or, c'est l'interaction du kératinocyte avec sa membrane basale qui lui confère sa stabilité. Le kératinocyte va alors se diviser et migrer.

5) Anomalies des fibroblastes (22)

Une activité des fibroblastes a été décrite au début des années 1980, et elle a conduit Saiag et Dubertret à utiliser des fibroblastes d'origine psoriasique comme support de kératinocytes sains. On observe alors une prolifération accrue de ces derniers (23).

Des dosages biologiques et radio-immunologiques ont permis de découvrir une activité de synthèse plus intense chez les fibroblastes psoriasiques. Ainsi, ils libèrent d'avantage de cytokines (IL-1 et IL-6), facteurs chimiotactiques responsables de l'augmentation des cellules immunitaires au niveau de la lésion et également inducteurs de VEGF. De plus, en réponse à une hypoxie, les fibroblastes sécrètent également IL-8, $TNF\alpha$, VEGF et FGFb (facteur de croissance transformant). Ce dernier a un effet mitogène et chimio-attractif des cellules endothéliales, et est inducteur de l'expression des intégrines α v (donc de la modification de la liaison entre les kératinocytes et leur membrane basale) (24). Le dosage de la superoxyde dismutase montre une diminution du taux de l'enzyme et donc une augmentation d'anions superoxydes impliqués dans le stress oxydatif. Or, comme vu précédemment, l'hypoxie cellulaire est responsable de la libération de VEGF donc de l'angiogenèse présente lors d'une crise de psoriasis. De plus l'oxyde nitrique (NO) est responsable d'une vasodilatation de ces vaisseaux. A noter que les fibroblastes sont les acteurs de la synthèse de fibres de collagène et d'élastine mais également de la synthèse de métalloprotéinases (MMP), enzymes responsables de la dégradation des fibres de collagène de la membrane basale endothéliale lors du processus d'angiogenèse.

6) Facteurs génétiques (25) (26) (27)

Cette maladie est dite multifactorielle car la génétique seule ne peut être responsable de l'apparition d'un psoriasis. En effet seulement 70% des jumeaux homozygotes sont tous les deux porteurs de la maladie.

Il existe deux types de psoriasis :

- Type1 : c'est le psoriasis dit familial, d'apparition précoce. Il est associé aux gènes d'histocompatibilités HLA du chromosome 6 qui comprend :
 - HLA de classe 1 codant pour les antigènes des kératinocytes (B13, B17, B27, B57, CW6 et CW7). Une étude sur CW6 montre la présence d'alanine en position 73. Cet antigène est retrouvé chez 80% des malades mais il faut préciser qu'il y a également 90% des porteurs qui ne déclareront jamais la maladie. Les antigènes HLA B13 sont souvent associés à un psoriasis pustuleux alors que B27 est retrouvé pour un psoriasis accompagné d'une arthropathie.
 - HLA de classe 2 codant pour les antigènes des cellules dendritiques épidermiques et dermiques (DR4 et DR7). A noter que les lésions sont plus importantes pour les porteurs de CW6, B57 et DR7.

- Type2 : c'est le psoriasis dit non familial. Il se déclare après 50 ans et semble être moins sévère. Il est associé aux gènes situés sur les bras long des chromosomes 1, 4, 6, 16 et 17. Ces gènes codent pour TNF α , INF γ , IL-6 et la cornéodesmosine (protéine clé de la desquamation).

III. Facteurs déclenchants et/ou aggravants

Il n'y a pas que les facteurs physiopathologiques décrit précédemment qui sont à pointer du doigt lors d'une crise de psoriasis. En effet, dans l'environnement, on retrouve de nombreux facteurs pro-psoriasiques.

1) Infectieux (28)

Le psoriasis aigu en gouttes de l'enfant est la conséquence d'une infection récente à streptocoque (le plus souvent une angine) mais cette cause bactérienne n'est pas valable pour un psoriasis chronique.

2) Médicamenteux (29)

Certains médicaments peuvent révéler ou aggraver un psoriasis, il est donc important d'en limiter la prise.

a) Traitements inducteurs de psoriasis

- Les anti-TNF α (particulièrement adalimumab): ils sont surtout révélateurs et donc inducteurs de la maladie plus que des facteurs aggravants. La plupart du temps le psoriasis induit est pustuleux. Dans la majorité des cas, que le traitement soit arrêté ou non, il y a ensuite amélioration voire rémission. L'inhibition de TNF α , crée un déséquilibre des cytokines avec une augmentation d'INF impliqué dans le mécanisme psoriasique.

- Les interférons : INF α et INF β peuvent être responsables d'induction ou d'aggravation de la maladie, une semaine à six mois après le début du traitement. La réaction est dose-dépendante, cependant, son arrêt ne permet pas toujours la guérison.

b) Traitements aggravants un psoriasis

- Le Timolol en collyre (β -bloquant) serait réellement impliqué dans l'aggravation d'un psoriasis et cela après une prise de plus de 20 mois. En bloquant les récepteurs β -adrénergique, il diminue l'AMPc cellulaire, puisque ces récepteurs sont couplés à l'adényl-cyclase et que cette molécule est responsable de la formation d'AMPc à partir d'ATP (figure 10).

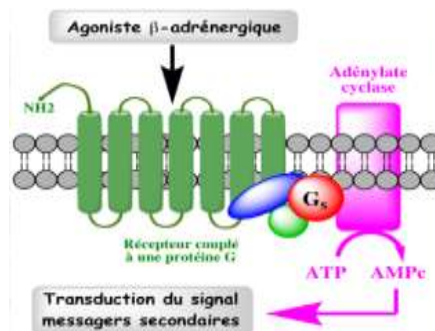


Figure 10 : lien entre le timolol et la protéine kinase A (<http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/7RelStructFonction/2Biochimie/5Signalisation/4RCPGetProteinesG/1RCPGetProtG.htm>)

Or les kinases impliquées dans la différenciation cellulaire et l'inhibition de la prolifération sont AMPc dépendantes.

- D'autres antihypertenseurs sont suspectés comme les sartans, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les inhibiteurs calciques. Cependant, aucune étude n'a montré des résultats concluants prouvant leurs imputabilités (30).
- Le lithium : il induit une aggravation de la maladie plus qu'une induction, vingt semaines en moyenne après sa prise. En attirant les polynucléaires neutrophiles, il favorise la réaction inflammatoire. De plus, il diminue l'AMPc. (31)
- Les antipaludéens de synthèse (majoritairement la chloroquine). Ils provoquent une aggravation chez 18 à 42% des patients psoriasiques, 4 à 12 semaines après administration. On note une nette amélioration à l'arrêt du traitement dans 30% des cas. Aucune induction de la maladie n'a été observée. Ils sont responsables de l'augmentation de l'activité des transglutaminases cutanées.
- Les corticoïdes : ils sont responsables de l'effet rebond après leur arrêt.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens : ils aggravent un psoriasis en inhibant la cyclo-oxygénase ce qui augmente la voie lipo-oxygénase responsable de la synthèse des leucotriènes, agents chimiotactiques des polynucléaires. (32)
- La tétracycline : quelques cas d'aggravation du psoriasis sous tétracycline ont été relevés. Cette molécule augmentant la photosensibilité, un phénomène mécanique en est peut-être la cause.

3) Obésité (33)

Il existe une corrélation positive entre l'indice de poids corporel (IMC) et l'indice de gravité de la maladie selon la zone touchée (PASI=Psoriasis Area and Severity Index). En effet, le tissu adipeux des patients obèses (IMC supérieur à 30) est responsable d'un état pro-inflammatoire chronique. Une étude clinique en simple aveugle, chez des patients traités par cyclosporine associée (groupe1) ou non (groupe2) à un régime donc à une perte de poids, montre pour le groupe 1 une forte amélioration de la qualité de vie (PASI 75) pour 66,7% d'entre eux associée à une diminution de l'IMC de $7\pm 3,5\%$. Seul 29% du groupe 2 présente un PASI 75 et une diminution de l'IMC de $0,2\pm 0,9\%$.

4) Environnementaux (34) (35)

Outre les traumatismes locaux vus précédemment (phénomène de Koebner), d'autres facteurs environnementaux peuvent être à l'origine d'une crise psoriasique :

- Le soleil : bien que les bains de soleil soient recommandés pour l'effet bénéfique des UV, et la production de vitamine D par la peau, cette exposition doit se faire par petite durée (dix minutes pour les peaux claires à vingt minutes pour les peaux foncées) et seulement en début de matinée et en fin de journée. En effet, un coup de soleil serait le traumatisme déclenchant d'une nouvelle poussée.
- Les bains de mer : il est recommandé pour l'effet bénéfique des oligo-éléments sur les squames. Cependant il faut bien se rincer à la sortie de l'eau et s'hydrater, car le sel irrite la peau, incitant au phénomène de grattage.
- Les allergènes : poils de chat, pollen, acariens... sont des allergènes capables de déclencher une libération d'histamine par les polynucléaires basophiles et les mastocytes. Or, les lymphocytes T et ces polynucléaires possèdent des récepteurs H1 d'où l'activation du phénomène inflammatoire psoriasique.
- Alcoolique et Tabagique (162):
On remarque que la consommation d'alcool et/ou de tabac multiplie par deux le risque de développer un psoriasis. On note qu'il y a une corrélation positive directe entre maladie et nombre de cigarettes par jour. Pour les patients alcooliques, ils sont plus compliqués à traiter car ils présentent une contre-indication à certains traitements hépatotoxiques et une diminution de l'observance. L'alcool s'accumule dans le sang, et la peau est mobilisée dans son élimination avec stimulation des kératinocytes. Le taux de zinc est diminué ainsi que celui en sélénium. La peau est asséchée, elle est plus sensible à un phénomène de Koebner par grattage. Le tout rend ce psoriasis plus inflammatoire. De plus, ce sont deux facteurs de risques cardio-vasculaires, déjà plus élevés chez les patients psoriasiques. A noter que le tabac et l'alcool en prise chronique sont deux inducteurs enzymatiques du cytochrome P450 1A2 et qu'ils augmentent l'élimination de certains médicaments et diminuent donc leur efficacité

5) Endocriniens (36)

Les changements hormonaux au cours de la vie d'une femme peuvent faire fluctuer la sévérité de la maladie voire la déclencher.

- Puberté : pendant la puberté, le taux élevé d'œstrogènes protège de la survenue d'un psoriasis. C'est pourquoi, un tiers des patients ont déclarés la maladie juste après celle-ci. Elle serait ainsi liée à une baisse des taux d'hormones. En effet l'œstrogène diminue la capacité présentatrice d'antigène des cellules dendritiques donc l'activation des lymphocytes T et la production d'IL-2 et TNF α . Elle augmente également la production d'IL-10 par les cellules dendritiques ayant un effet anti-inflammatoire. De plus, la progestérone est immunosuppresseur en diminuant la réponse des lymphocytes T.
- Cycle menstruel : avant les menstruations, les taux d'œstrogènes et de progestérones chutent d'où l'aggravation des symptômes psoriasiques.
- Grossesse : Les taux d'œstrogènes et progestérones augmentent tout au long de la grossesse et on note une amélioration générale du psoriasis chez 55% des femmes avec une diminution de la surface touchée à partir de la dixième semaine. A l'inverse, en post-partum, 65% des femmes voient leur psoriasis s'aggraver et la surface touchée augmenter à partir de la sixième semaine après l'accouchement (lien direct avec la chute hormonale).
- Ménopause : l'apparition tardive (55-60 ans) est plus fréquente chez les femmes que chez les hommes et 48% des femmes déjà touchées voient leur psoriasis exacerbé avec l'arrivée de la ménopause.
- Traitements hormonaux : Une supplémentation en œstrogènes et progestérones post-ménopause peut avoir un effet bénéfique sur le psoriasis. A l'inverse, la prise de Tamoxifène®, un anti-œstrogénique, s'accompagne d'une augmentation du psoriasis.

6) Psychologiques (37)

a) Le stress

Le système nerveux et la peau sont étroitement liés. Au cours des deux premières semaines après fécondation, l'embryon n'est composé que de trois couches de cellules. Le troisième feuillet appelé ectoderme, donnera naissance au système nerveux d'une part et à la peau d'autre part. On remarque, en effet qu'un patient sur cinq présente une corrélation positive entre stress ou variations émotionnelles et symptômes cliniques, avec un délai de deux à quatre jours. Cependant quand la cause du stress est identifiée, la période de rémission est plus longue et les rechutes sont moins fréquentes.

Une étude sur des élèves en pré-examen montre une augmentation des polynucléaires neutrophiles circulants et du rapport LT_{CD4+}/LT_{CD8+} ayant un rôle direct dans l'inflammation. Cependant le stress seul ne peut être à l'origine de cette maladie multifactorielle, mais augmente le risque de rechute.

A noter que le psoriasis par lui-même, lié à ses lésions visibles nuisant à l'image, provoque du stress voire même un état dépressif conduisant à un cercle vicieux stress-symptômes.

b) Les traits de personnalités

Plusieurs études ont permis d'identifier un profil psychique commun aux patients atteints de maladies auto-immunes : soumission, évitement des conflits, tendance au perfectionnisme, altruisme, effacement des besoins personnels, inhibition émotionnelle avec difficultés à identifier et placer des mots sur ses émotions, vulnérabilité à la dépression. On place donc des espoirs d'amélioration thérapeutique dans les traitements par psychothérapie (amélioration à exprimer ses émotions, identifier ses facteurs de stress...).

c) Le moi-peau (38)

Pour Didier Anzieu, psychologue stagiaire dans un service de dermatologie, la peau n'est pas qu'une enveloppe physiologique mais possède également une fonction psychologique (déjà visible par ses propriétés sensorielles) d'où les expressions « à fleur de peau » ou encore « avoir quelqu'un dans la peau ». C'est ce qu'il appelle « le parchemin originnaire », lieu d'inscription et de traces des choses et mots du passé. Pour lui, « c'est la spécificité des expériences corporelles qui va se traduire par la spécificité des processus de pensée et donc par les angoisses et les inhibitions correspondantes ».

IV. Facteurs d'améliorations : conseils diététiques (39)

Une étude sur 2 ans, récemment menée sur 43 patients ayant reçu des conseils diététiques, a montré pour 88,37% d'entre eux, une amélioration clinique avec une diminution de l'érythème, des poussées moins handicapantes et un intervalle augmenté entre deux crises.

1) Supplémentation en oméga3 et déplétion en oméga6 (40)

Les huiles de poissons d'eau froide (maquereau, saumon, truite, sardine, hareng, crevette, morue, pétoncle), riches en oméga3, ont un effet « anti-psoriasique » contrairement aux huiles végétales et animales, riches en oméga6. On retrouve ses résultats directement au sein des populations japonaises, norvégiennes et des esquimaux où le psoriasis touche moins de 1% d'entre eux, contrairement aux populations occidentales (3%). En effet, les oméga3 polyinsaturés sont en compétition au niveau des membranes phospholipidiques cellulaires avec l'acide arachidonique (AA) (retrouvé dans la viande rouge, charcuterie, jaune d'œuf, produits laitiers, beurre et saindoux), précurseur de prostaglandines et leucotriènes. Or, ces molécules sont des agents chimiotactiques des polynucléaires donc impliquées dans la réponse inflammatoire. Les oméga6 (retrouvés dans les huiles de pépins de raisins/soja/tournesol/maïs/germes de blé) sont les précurseurs de leucotriènes, IL-1 et récepteurs à IL-2 impliqués dans les mécanismes inflammatoires.

Wolters démontrera l'effet positif d'une supplémentation en oméga3 par un essai clinique en double aveugle, huile de poisson contre placebo. En huit semaines, on remarque une forte diminution de l'érythème, des démangeaisons, des desquamations et des zones totales touchées dans le groupe supplémenté alors qu'aucun changement n'est observé dans le groupe placebo.

2) Régime sans gluten (41)

Un lien entre intolérance au gluten et psoriasis a été démontré. Les patients atteints de maladie cœliaque ont un intestin qui absorbe des nutriments de poids moléculaire plus élevé que la normale, et qui se comportent dans la circulation sanguine comme des super-antigènes. Ils produisent des cytokines proches de celles impliquées dans la réaction inflammatoire psoriasique, suite à une prise de gluten. Les anticorps anti-gliadines, anti-glutaminases et anti-endomysiums, utilisés pour identifier une sensibilité au gluten, sont présent chez 10 à 18% des patients atteints de pustulose palmo-plantaire. Après un régime sans gluten, les taux d'anticorps sont normaux et s'accompagnent d'une disparition quasi-complète des lésions. Lorsque le régime classique est repris, la moitié des patients ont un psoriasis qui s'est aggravé.

3) Supplémentation en vitamines, minéraux.

- VitamineD3 (calcitriol) : on retrouve des récepteurs de la vitamineD3 sur les kératinocytes, qui lorsqu'ils sont activés, inhibent leur croissance et leur maturation. Le calcitriol et ces dérivés (calcipotriol, tacalcitol) inhibent également l'activité lymphocytaire et la fonction présentatrice d'antigène (42).
- VitamineB9 (acide folique) : c'est un cofacteur de l'enzyme de dégradation de l'homocystéine. Or cette dernière provoque une accumulation de diméthylarginine, inhibiteur de la synthèse d'oxyde nitrique qui est protecteur endothélial. Ainsi, une carence en acide folique provoque une augmentation du risque cardio-vasculaire, qui est déjà plus élevé chez un patient psoriasique. Attention cependant à ne pas réduire voir annuler l'effet des traitements antifolates (méthotrexate, antibiotiques, antipaludéens, chimiothérapies, antiépileptiques). Cette supplémentation n'agissant pas directement sur l'amélioration cutanée des lésions, elle ne sera conseillée que pour les patients psoriasiques avec des risques cardiovasculaires.
- Zinc : une carence en zinc pourrait être responsable de l'aspect squameux des plaques de psoriasis. Cependant, aucun apport supplémentaire n'a conduit à une amélioration.
- Silicium organique: cet oligoélément aide à la communication cellulaire en restaurant la polarité des cellules déficientes et en neutralisant les radicaux libres impliqués dans leur vieillissement. Notre corps ne le fabrique pas et notre alimentation couvre rarement les besoins journaliers qui sont de 20 à 30 mg par jour. Il possède une action apaisante de la peau, hydratante donc antiprurigineuse. En cas de lésions, il aide à la cicatrisation stimulant la croissance des fibroblastes et leur synthèse de collagène et d'élastine.

Ainsi il permet une meilleure adhésion des kératinocytes à la membrane basale. De plus, la paroi des vaisseaux sanguins contient un taux élevé de silicium qui diminue avec l'âge. A ce niveau, il favorise la biosynthèse de fibres d'élastine donc améliore l'élasticité, la tonicité et prévient de la formation de plaques d'athéromes. Or, le psoriasis augmente les risques cardio-vasculaires. A noter que les fibroblastes sont également responsables de la sécrétion de VEGF mais les études ont montrées que le silicium est dans son ensemble, un facteur favorable à l'apaisement de dermatoses tel que le psoriasis (43). Appliqué en compresses ou vaporisé sur les lésions deux fois par jour, il permet de traiter efficacement les crises de psoriasis. Il sera ensuite pris par voie orale en traitement de fond (44).

- Magnésium : il est impliqué dans la réaction cellulaire de production d'AMPc avec l'adényl-cyclase. Or, d'après N.Basset-Seguin (1997), lors d'une crise de psoriasis, le niveau d'AMPc serait diminué au profit d'une augmentation du GMPc. Cette chute d'AMPc serait responsable de l'hyperprolifération des kératinocytes. De plus, un manque de magnésium est responsable d'une augmentation du stress. Mais le stress provoque une libération d'adrénaline par les glandes surrénales, entraînant une contraction musculaire avec sortie de magnésium des cellules musculaires vers le plasma puis son élimination via le système rénal. On augmente alors la carence en magnésium et en même temps on obtient une exacerbation du stress, facteur aggravant et/ou déclenchant d'une crise de psoriasis. Les besoins journaliers en magnésium sont de 6 mg/kg/jour, et l'organisme ne possède pas de réserve. On doit donc en trouver quotidiennement dans notre alimentation, mais le raffinage des produits et les plats cuisinés n'en possède quasiment plus. Sous la forme de sels organiques (gluconate, lactate, glycérophosphate, citrate, aspartate, pidolate ...), le magnésium est présent à un taux moins élevé que dans les sels inorganiques (sulfate, lactate, chlorure, hydroxyde, oxyde, carbonate ...) mais possèdent une meilleure biodisponibilité. Ainsi on obtiendra donc une meilleure action tout en diminuant les effets indésirables (irritation de l'intestin, sur sollicitation des reins, acidité). On peut également l'associer au silicium pour en augmenter l'efficacité, avec Dissolvurol® à la posologie de 15 gouttes, 3 fois par jour, un jour tous les 15 jours (45). Les sources les plus riches sont les amandes, les noisettes, le cacao, les fruits secs, les légumes et certaines eaux comme Hepar®, Contrex®, Quézac® ou Badoit® (50mg/litre) (46).
- Curcumin : d'après les travaux de M.K Bhutani et al (2008), il possède un effet antidépresseur important. En effet, il est responsable d'une inhibition de la monoamine oxydase donc d'une augmentation en sérotonine et en dopamine. Cependant, sa biodisponibilité est mauvaise car il subit une réduction par l'alcool déshydrogénase suivi d'une glucuronoconjugaison et sulfatation au niveau du foie et de l'intestin, le rendant inactif. C'est pourquoi il est important de l'associer à la pipérine, qui est un inhibiteur hépatique et intestinal de la glucuronidation (47).

4) Régimes végétarien et végétalien.

Ces régimes proposent une grande variété de fruits et légumes, riches en antioxydants (acide ascorbique, flavonoïdes, caroténoïdes) et incluant des aliments riches en sélénium (retrouvé dans les moules, huîtres, poissons plats, noix du Brésil ou graines de tournesol) qui diminuent la réaction psoriasique et sont protecteurs cardio-vasculaires. De plus, ils sont pauvres en acide arachidonique pro-inflammatoire et ils sont hypocaloriques donc contribuent à une perte de poids.

5) Chocolat, vin rouge et thé vert: action anti-inflammatoire (48)

Ils sont riches en flavonoïdes qui bloquent le recrutement de cellules inflammatoires. Une étude sur 2000 italiens consommant ou non du chocolat noir montre un taux de protéine C réactive (marqueur de l'inflammation) plus faible chez les consommateurs réguliers (jusqu'à 20g/jour). De plus ils augmentent la production d'oxyde nitrique (protecteur artériel) limitant les risques cardio-vasculaires augmentés par la pathologie. Riche en magnésium, il lutte contre le stress, facteur aggravant/déclenchant d'une crise de psoriasis. A noter que cette action n'est valable que pour un chocolat d'une teneur minimal de 70% de cacao.

6) Régime anti-inflammatoire (49)

Certains aliments, comme décrit précédemment, augmentent la production de cytokines et prostaglandine E2, pro-inflammatoires. Pour limiter ces effets et donc limiter l'inflammation chronique retrouvée dans la maladie, des conseils diététiques sont à retenir (figure 12):

- Augmenter la consommation en aliments issus du règne végétal (riches en polyphénols antioxydants et anti-inflammatoires), ainsi que les poissons gras (riches en oméga 3) et l'huile d'olive.
- Diminuer la consommation en aliments issu du règne animal (viandes, crème, beurre, fromages...) ainsi que l'utilisation d'huiles végétales hydrogénées, huile de tournesol, soja, maïs (riches en oméga 6)
- Diminuer les aliments à index glycémique élevé (produits raffinés comme le pain blanc, riz blanc...) car il existe un lien entre hyperglycémie et inflammation (figure 11)
- Diminuer les aliments potentiellement allergènes (produits laitiers, arachides...)
- Diminuer les aliments acides (café, alcool...)

Produits à indice glycémique élevé	Indice	Produits à indice glycémique bas	Indice
Bière	110	Flocon d'avoine, riz complet, petit pois	50
Glucose	100	Jus d'orange frais, haricot rouge	40
Pomme de terre	95	Pâtes al dente, yaourt, orange, pomme	35
Riz, miel	90	Lait, son, pêche, pois chiche	30
Corn flakes	85	Fructose, chocolat noir	20
Friandises chocolatées, soda, sucre blanc	70	Soja, arachide, abricot	15
Banane, raisin sec, jus orange industriel	65	Laitue, tomate, poivron, ail, oignon	10
Biscuits secs, pain blanc	55		

Figure 11 : indice glycémique des aliments les plus courants
(http://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/Regimes/Fiche.aspx?doc=dr_weil_regime)

Aliments anti-inflammatoires	Aliments pro-inflammatoires
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fruits frais et spécialement les petits fruits: bleuets, mûres, framboises, myrtilles ▪ Légumineuses: lentilles, haricots rouges, pois chiche et autres ▪ Noix et graines: noix de Grenoble, graines de lin, de citrouille, de chanvre ▪ Huile de canola pressée à froid, huile d'olive extra-vierge, huile de noix, huile de graines de citrouille, huile de lin ▪ Produits de soya: tofu, tempeh, edamame, miso et boissons de soya nature ▪ Herbes et épices ▪ Poissons gras: saumon, maquereau, truite, sardine, hareng ▪ Légumes frais ▪ Grains entiers: orge, riz brun, quinoa, épeautre, blé concassé, flocons d'avoine, millet, amarante, seigle 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Produits laitiers riches en gras: beurre, crème sure, lait entier, crème, crème glacée ▪ Charcuteries, viandes froides, saucisses, pâtés ▪ Viandes rouges: boeuf, porc, agneau, veau ▪ Volailles ▪ Céréales raffinées: pain blanc, riz blanc, pâte blanche, croustilles, produits de boulangerie faits avec farine blanche, bagel, beigne, pretzel, craquelins, biscottes, biscuits, gâteaux, muffins ▪ Sucres raffinés: sucre blanc et brun, boissons gazeuses, soda, pâtisseries, céréales sucrées, sirop de maïs, glucose-fructose, sirop de maïs élevé en fructose, bonbons ▪ Sources de gras trans: pâte à tarte, margarine dure, biscuits, craquelins, pâtisseries ▪ Autres: fritures, restaurant-minute

Figure 12 : liste des aliments pro et anti-inflammatoires
(http://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/Regimes/Fiche.aspx?doc=dr_weil_regime)

PARTIE 2 : CLINIQUES ET TRAITEMENTS

I. La sévérité du psoriasis (50)

Elle prend en compte trois notions :

- Le temps de rémission entre deux poussées, qui pourra aller de quelques semaines à quelques années pour les psoriasis les plus légers
- L'évolution des lésions : elles peuvent s'améliorer, persister ou au contraire s'aggraver avec le temps
- L'étendue des lésions qui représente moins de 2% de la surface corporelle pour un psoriasis léger (environ 4 malades sur 5) entre 3 et 10% pour un psoriasis modéré et plus de 10% pour un psoriasis sévère (figure 13).

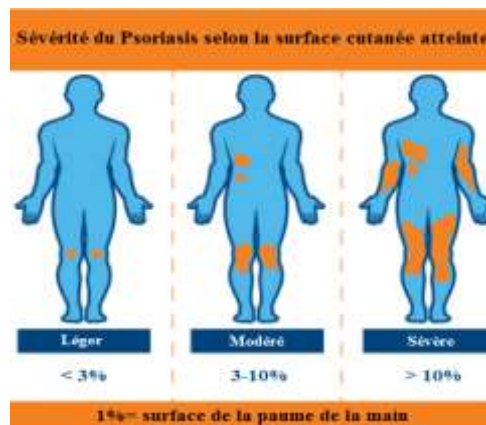


Figure 13 : sévérité du psoriasis selon la surface cutanée atteinte adapté d'après (National Psoriasis Foundation, 2012)

II. Les formes légères à modérées et leurs traitements associés

Elles représentent la majeure partie des psoriasis rencontrés. En effet quatre psoriasis sur cinq sont considérés comme légers. On les classe ensuite selon deux critères : l'aspect de leurs lésions (en gouttes, en plaques, nummulaire) et selon leurs localisations (unguéale, cuir chevelu, visage, plis, muqueuses, palmo-plantaire). Nous allons à présent traiter chacun d'entre eux en nous penchant successivement sur leur aspect, leurs diagnostics différentiels et enfin leurs traitements.

1) Psoriasis en gouttes (51)

Il touche principalement les enfants et parfois les jeunes adultes et se déclenche souvent à la suite d'une infection, principalement une angine à streptocoque ou une affection virale des voies respiratoires supérieures. Ce psoriasis est inaugural chez l'enfant. Le rôle du streptocoque a été démontré par la présence au niveau des plaques de psoriasis, d'un taux élevé d'anticorps antistreptococciques et de lymphocytes T activés contre les antigènes de ces bactéries. L'évolution de ces poussées chez les enfants est généralement favorable spontanément, mais elle est le signe évocateur d'un éventuel psoriasis à l'âge adulte.

a) Aspect (52)

Il y a présence de nombreuses lésions punctiformes de petits diamètres et peu squameuses. Les zones du corps atteintes sont celles les plus exposées aux frottements : coudes, bords externes de l'avant-bras, genoux et bas du dos (figure 14).



Figure 14 : psoriasis en gouttes (<http://www.hellocoton.fr/le-psoriasis-en-gouttes-6709660>)

b) Diagnostics différentiels (53)

Certaines affections cutanées peuvent présentées une symptomatologie très proche.

- Lichen plan : on le retrouve lui aussi aux zones de frottements, avec des lésions rosées recouvertes d'un réseau blanchâtre que l'on pourrait confondre avec des squames (figure 15). Cependant, le diamètre des taches est plus important. Une biopsie avec examen histologique permettra leur différenciation.



Figure 15 : lichen plan (<http://dermatologie.free.fr/cas43rep.htm>)

- Pityriasis rosé de Gilbert : nombreuses taches lenticulaires thoraciques de tailles et aspects semblables au psoriasis en gouttes mais toujours précédées quelques jours auparavant par une macule initiale plus grosse dite de Brocq (figure 16). La guérison spontanée en quelques semaines affirmera le diagnostic du Pityriasis.



Figure 16 : Pityriasis rosé de Gilbert (<http://www.medlivre.fr/pityriasis-rose-de-gibert-pityriasis-rosea-gibert/#.VSrtnZOAS9c>)

- Syphilis secondaire : la première éruption présente des petites taches rosées sur tout le corps pendant 4 à 5 semaines (figure 17). Un examen des lésions érodées mettant à nu le derme avec mise en évidence de tréponèmes au microscope à fond noir confirme le diagnostic de syphilis. Une sérologie à ce stade est également toujours franchement positive avec la mise en évidence dans le sérum du patient d'anticorps dirigés contre les tréponèmes (54).



Figure 17 : syphilis secondaire (<http://pdg.vitaba.com/syphilis>)

- Parapsoriasis en gouttes (figure 18): il se différencie grâce à la présence d'une lésion élémentaire papuleuse, dont la squame peu adhérente se détache d'un seul bloc à la curette.

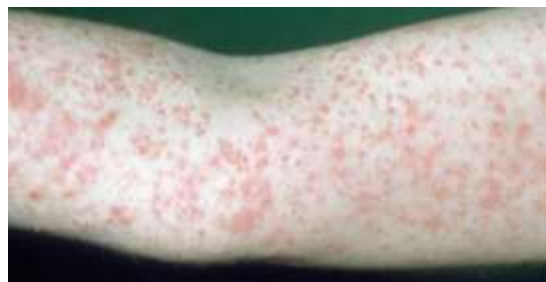


Figure 18 : parapsoriasis en gouttes (<http://www.dermis.net/dermisroot/fr/32717/image.htm>)

c) Traitements (55) (56) (57)

L'implication du streptocoque dans ce type de psoriasis a justifié des tentatives de traitements par des antibiotiques antistreptococciques durant plusieurs semaines. Cependant les résultats sont souvent décevants et des traitements plus classiques sont donc recommandés (figure 19).

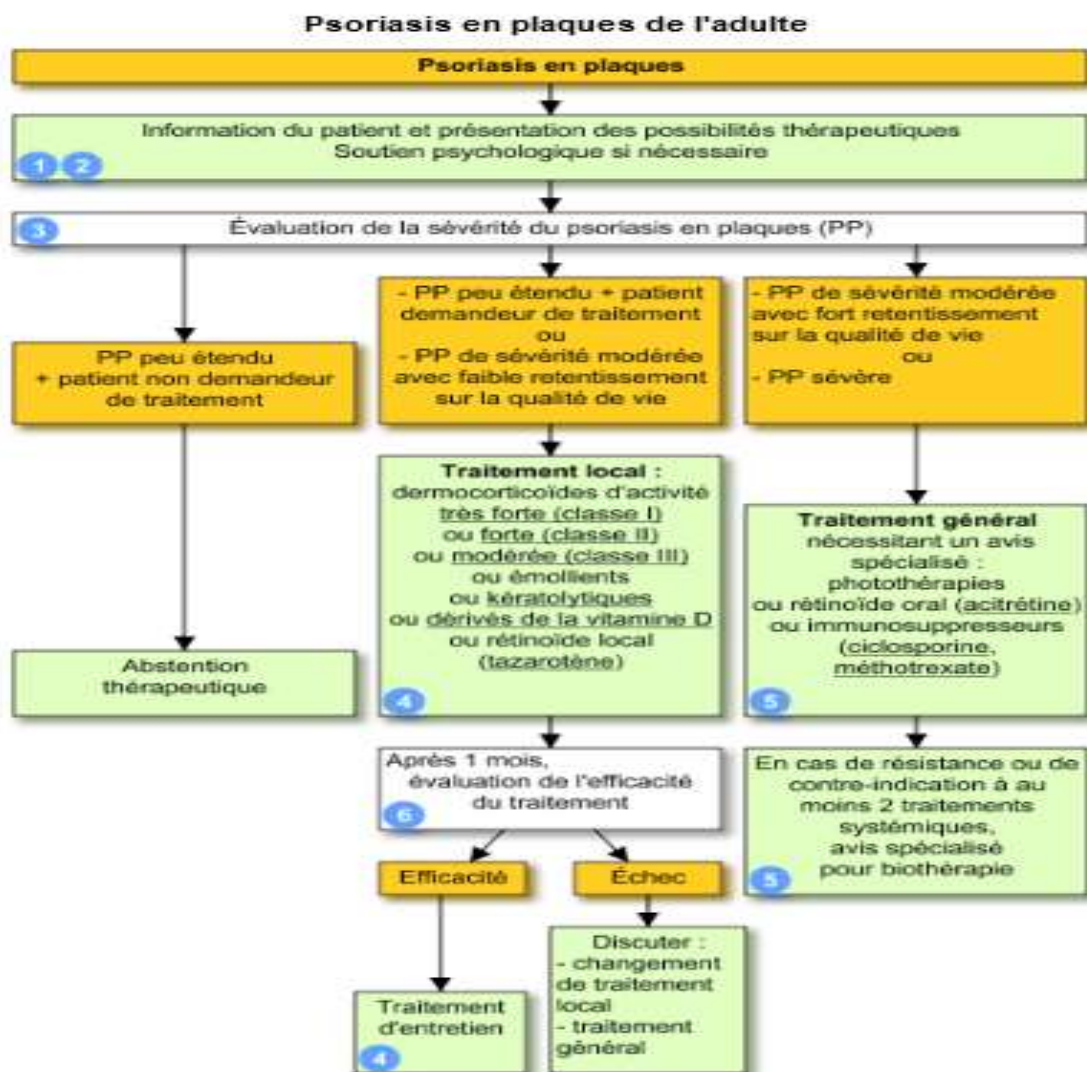


Figure 19 : recommandations de prise en charge d'un psoriasis en plaques (<http://evidal.fr/showReco.html?recoId=1625>)

- Traitements locaux (58) (59)

Pour une forme légère de psoriasis en gouttes, les traitements locaux par application de topiques sont suffisants et limitent l'apparition d'effets indésirables.

▪ Emoullients

Ils ont pour but d'hydrater la peau, empêchant ainsi un prurit donc un phénomène de Koebner. De plus, ils ramollissent les squames qui seront ainsi plus facilement éliminées, permettant une meilleure absorption des autres topiques ou des UV, qui pourront être utilisés à plus faible posologie, réduisant les effets indésirables. Les différentes formes pharmacologiques sont les huiles pour le bain (psoriasis étendus), les émulsions et les crèmes (psoriasis des plis), les lotions (psoriasis des zones pileuses) et les pommades. Elles sont à appliquer avec douceur car une friction trop intense serait équivalente à un grattage. On retrouve comme spécialité DEXERYL®.

▪ Kératolytiques

Ils ont pour but de diminuer la cohésion intercellulaire des cornéocytes pour augmenter la desquamation. La lésion ainsi décapée, pourra être mieux traitée par les autres topiques. Les deux principes actifs utilisés sont l'acide salicylique et l'urée.

❖ Acide salicylique

Il ne possède pas la même action selon la concentration avec laquelle il est utilisé. Pour une concentration inférieure à 2%, il est kératoplastique c'est à dire qu'il stabilise le stratum corneum. Au-delà, il est kératolytique en diminuant la cohésion entre les cornéocytes. C'est pourquoi, pour traiter une plaque de psoriasis, il est utilisé à une concentration comprise entre 2 et 20% (selon le degré d'hyperkératose, la surface à traiter et l'âge du patient) dans un excipient gras (vaseline, cold cream, cérat) ou dans de l'alcool pour le cuir chevelu. Les recommandations sont les suivantes :

1% : chez les enfants avec une faible surface corporelle à traiter car il existe un risque élevé de passage systémique. Une intoxication serait alors possible avec une polypnée, des troubles de la conscience et une acidose.

1-5% : chez les patients présentant une hyperkératose faible mais une grande surface à traiter.

5-10% : chez les patients présentant une kératodermie palmo-plantaire (c'est à dire avec une hyperkératose élevée mais sur une faible surface)

10-20% : chez les patients ayant un psoriasis du cuir chevelu. La lotion sera posée sous un pansement occlusif pendant une ou deux nuits.

Administrée par voie topique, l'acide salicylique peut-être responsable d'effets indésirables locaux tels qu'une irritation, brûlure ou nécrose mais peut également avoir un passage systémique et provoquer des acidoses métaboliques, encéphalopathies ou des hypoglycémies. Il faut donc être particulièrement vigilant avec les personnes âgées, les enfants, l'insuffisant hépatique ou rénal et lors de l'application sur des grandes surfaces cutanées ou sur une peau lésée ou fine (muqueuses). Ces préparations seront contre-indiquées chez le nourrisson, et en association avec le méthotrexate. Leur utilisation ne dépassera pas quelques jours (correspondant au temps de décapage des plaques) pour laisser place au traitement associé (les kératolytiques n'étant jamais utilisés en monothérapie).

❖ Urée

Les préparations à base d'urée sont utilisées à des concentrations de plus de 10% pour des lésions très kératosiques. En plus d'éliminer les squames, elles dissolvent la kératine. Les crèmes à 10% (XERIAL®), ou à 30% (KERATOSANE®) dans une base aqueuse (eau thermale) sont des spécialités à base d'urée présentant une bonne efficacité mais pouvant se révéler irritantes.

- Réducteurs : Les goudrons

Ils ont la capacité de soustraire de l'oxygène aux tissus cutanés par oxydoréduction. Ainsi, ils limitent le renouvellement cellulaire impliqué dans la pathologie. Ils résultent de la distillation destructive d'une substance organique (bois de genévrier, schiste bitumeux...). Ils ont une action antiproliférative, antiprurigineuse et anti-inflammatoire. Beaucoup ont été supprimés en France à cause de leurs caractères salissant, irritant, photosensibilisant, malodorant voir même carcinogène. Cependant, certains restent encore commercialisés :

- ❖ Goudron de houille

Une directive européenne de 1998 a interdit sa commercialisation sous forme de spécialités mais son utilisation dans des préparations magistrales reste possible sous forme de crème, pommade, shampooing ou solution à des concentrations comprises entre 2 et 5% (au-delà, elle serait classée dans le groupe 1 des substances cancérigènes). Le traitement de Goeckerman consiste en l'application, deux à dix heures avant l'irradiation par UVB, d'une préparation à 2 ou 5%. Ce processus sera répété deux à trois fois par semaine pendant quatre à six semaines.

- ❖ Huile de cade

On le retrouve dans la solution CADITAR® pour les psoriasis étendus. Il s'utilise en versant dans un bain tiède, deux à quatre cuillères à soupe. On peut également l'utiliser à 1% en frictions pour des psoriasis peu sévères. Après amélioration, ou en cas d'irritation, on espace les applications.

- Dermocorticoïdes (60)

Ils sont utilisés en traitement de courte durée et pour des petites surfaces corporelles. Le traitement ne sera jamais brutalement interrompu car il existe un risque « d'effet rebond » mais la dose sera progressivement diminuée après disparition des lésions. On remarque également des psoriasis dit cortico-entretenus après arrêt du traitement lorsque ce dernier a été appliqué pendant une trop longue période. Ils présentent des propriétés anti-inflammatoires (par vasoconstriction et inhibiteur des cytokines pro-inflammatoires), anti-prolifératrices (diminution de l'index mitotique kératinocytaire et diminution de la taille des kératinocytes) et immunosuppressives (diminution de la prolifération des LT et de leur activité cytotoxique, altération de la fonction présentatrice d'antigènes des cellules de Langerhans). Il existe différentes classes de dermocorticoïdes, en fonction de leur pouvoir vasoconstricteur :

- Classe1 : Ils possèdent une activité très forte. On les utilise sur le corps (jamais le visage), chez l'adulte, pour des petites lésions tenaces localisées, pour des courtes durées (maximum 2 semaines), à faible concentration et en petites quantités (appliquer en couche mince). On retrouve les spécialités DERMOVAL®, DIPROLENE®.
- Classe2 : Ils ont une forte activité, on les utilise sur le corps, en traitement d'attaque comme « starter », le temps que le traitement au long court

prenne le relai. Ils peuvent également servir à blanchir les lésions et seront relayés par un dermocorticoïde de classe plus faible par la suite. On retrouve les spécialités BETNEVAL[®], DIPROSONE[®], EFFICORT[®], LOCOID[®], NERISONE[®], LOCATOP[®], DIPROSALIC[®] (DIPROSONE[®] associé à de l'acide salicylique 3% kératolytique pour une meilleure action du corticoïde), NERISALIC[®] (NERISONE[®] associé à l'acide salicylique 3%). Seul le FLIXOVATE[®] est indiqué chez les jeunes enfants à partir de un an.

- Classe3 : Ils sont d'activité modérée. On les utilise sur les zones sensibles (comme le visage), sur les lésions étendues, les plis cutanés (car il existe un risque de macération), mais également sous occlusion et chez les enfants. On retrouve les spécialités LOCAPRED[®], TRIDESONIT[®], CELESTODERM[®], EPITOPIC[®].

- Classe4 : Ils possèdent une faible activité. Ils sont recommandés pour traiter des lésions étendues, ou pour appliquer chez l'enfant, sur le visage, et sous occlusion. On retrouve la spécialité HYDRACORT[®].

Le choix de la forme pharmaceutique utilisée dépend de la zone à traiter et de l'état de la lésion. On choisira une pommade pour des lésions sèches, squameuses, et des petites surfaces car sa formule ajoute un effet occlusif. Les crèmes seront appliquées sur des lésions suintantes, sur les muqueuses et les plis car elles ont un fort pouvoir pénétrant. Les gels se liquéfient au contact de la peau et sont adaptés aux plis et régions pileuses. Les solutions hydro-alcooliques sont utilisées sur les lésions étendues et les zones pileuses.

- Vitamine D3 (61)

Elle possède les mêmes activités anti-inflammatoires, antiprolifératives, immunosuppressives que les corticoïdes mais sans leurs effets indésirables (uniquement le risque d'irritation cutanée). Ainsi, elle n'est pas responsable d'atrophie cutanée et à l'avantage de ne pas présenter de phénomène de tachyphylaxie. Elle présente toutefois une action sur le métabolisme phosphocalcique et il faudra donc éviter une forte posologie correspondant à une surface corporelle traitée supérieure à 40%. Elle sera ainsi contre indiqué pour des psoriasis étendus, érythrodermique et pustuleux. Elle est très intéressante en traitement d'entretien car elle possède une bonne tolérance, une application facile donc une bonne observance. Les spécialités sont les suivantes : DAIVONEX[®] (calcipotriol à 0,05mg/g) à appliquer deux fois par jour pendant la phase d'attaque puis une fois par jour voir un jour sur deux. APSOR[®] (talcipotol à 4µg/g) s'applique une fois par jour. SILKIS[®] (calcitriol à 3µg/g) doit être appliquée matin et soir. DAIVOBET[®] (DAIVONEX[®] associé à de la bétaméthasone 0.05%) permet une synergie d'action.

Elles seront contre-indiquées chez les enfants de moins de deux ans, la femme enceinte ou allaitante, chez l'insuffisant hépatique ou rénal et chez les personnes prenant du calcium ou de la vitamine D, car elle pourrait être responsable d'hypercalcémie.

En revanche, on les associe volontiers à la photothérapie pour réduire les doses d'ultraviolets tout en améliorant le résultat mais uniquement avec les UVB et pas dans les deux heures précédents les séances car ils peuvent les absorber. On peut également l'associer à la ciclosporine pour diminuer la dose de celle-ci donc sa néphrotoxicité, ou aux rétinoïdes pour réduire leur utilisation.

- Vitamine A (rétinoïde en topique) (62)

Elle possède une action antiproliférative et anti-inflammatoire qui permet une amélioration moins rapide qu'avec un corticoïde mais plus persistante. Elle est utilisée sur des petites lésions (inférieure à 10% de la surface corporelle) car elle est très irritante. Il existe une concentration à 0,05% et une à 0,1% selon l'état clinique du patient. On commence par une application par semaine, puis après accoutumance progressive de la peau, on augmente la posologie à une application par jour. Il sera poursuivi pendant plusieurs semaines à plusieurs mois selon l'amélioration. Une crème émollissante peut être appliquée une heure avant pour réduire l'irritation. Comme pour tous les rétinoïdes, elle est contre indiquée chez les mineurs et la femme enceinte et contraind à la prise d'un contraceptif chez toute femme en âge de procréer. Sur le visage, les plis cutanés, le cuir chevelu et les organes génitaux, la vitamine A est déconseillée. La spécialité utilisée est le ZORAC®. Elle peut être associée à une corticothérapie locale.

- Photothérapie (63) (64)

Pour un psoriasis en gouttes modéré, qui ne s'améliore pas avec la prise de topiques seuls, des cures de photothérapies peuvent être proposées chez des patients de plus de 16 ans, ne présentant ni antécédents de mélanome ou carcinome cutané, ni maladie auto-immune (autre que le psoriasis) et n'ayant jamais été exposé à un co-carcinogène (arsenic, radiothérapie, chimiothérapie).

- Photothérapie par UVB

Elle convient aux enfants de plus de 8 ans, à la femme enceinte et aux peaux claires. Les UVB, créent des lésions dans l'ADN, donnant naissance à des protéines inactivées ne pouvant plus jouer leur rôle dans l'inflammation, la réponse immunitaire et la prolifération cellulaire. Pendant plus de soixante ans, elle a été le traitement de référence du psoriasis étendu, utilisée en association avec des goudrons en Angleterre. On utilise différents types d'UVB :

- UVB à large spectre : ils correspondent à la lumière du soleil. Ils sont obtenus par des tubes émetteurs de types Philips TL12 ou Sylvania UV21. Ils sont disposés dans des cabines permettant une exposition corporelle totale, présentes uniquement chez les dermatologues. On recommande trois séances par semaine jusqu'à rémission complète, et parfois même en traitement

d'entretien par la suite. On obtient 60% de psoriasis blanchis à la fin des séances.

- UVB à spectre étroit : ils sont centrés sur $311\text{nm}\pm 2\text{nm}$ et sont produits par une lampe Philips TL01. On parle également de photothérapie par laser excimer xenon lorsque celui-ci est utilisé en ambulatoire pour des plaques localisées difficiles. Du fait de l'absence des UVB courts, elles sont moins érythématogènes et plus efficaces (70% de blanchiment à la fin des séances).
- UVB longs : ils sont supérieurs à 300nm et sont associés à 96,5% d'UVA courts inférieurs à 400nm. Ils sont émis par des tubes de Wolffhelarium, recréant l'héliothérapie de la mer morte.

La dosimétrie est réalisée à partir des capteurs intégrés à la cabine. La dose initiale dépend du phototype, puis on augmente progressivement à chaque séance pour garder la même dose efficace, car au fur et à mesure, la peau bronze, le stratum cornéum s'épaissit, et les UVB sont moins absorbés (figures 20 et 21).

Protocole photothérapie UVB				
	Phototype	Dose initiale (J/cm ²)	Progression à chaque séance (J/cm ²)	Dose maximale (J/cm ²)
UVB	II	0.010	0.010	0.100
UVB	III	0.020	0.010	0.200
UVB	IV	0.030	0.020	0.300
UVB	V	0.040	0.020	0.400

Figure 20: Dosimétrie selon le phototype du patient (Dubertret, L. *Le Psoriasis de la clinique au traitement*. 2ème édition. Paris : MED'COM Ed, 2009)

Protocole photothérapie UVB par lampe Philips TL01											
séance	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dose max (J/cm ²)
Phototype											
II	0.20	0.30	0.40	0.50	0.60	0.70	0.90	1.10	1.40	1.70	1.70
III	0.30	0.40	0.50	0.60	0.70	0.90	1.10	1.40	1.70	2.10	2.10
IV	0.40	0.50	0.60	0.70	0.90	1.10	1.40	1.70	2.10	2.50	2.50
V	0.50	0.60	0.70	0.90	1.10	1.40	1.70	2.10	2.50	3.00	3.00

Figure 11 : Evolution des séances de photothérapie UVB à spectre étroit (Dubertret, L. *Le Psoriasis de la clinique au traitement*. 2ème édition. Paris : MED'COM Ed, 2009)

On observe des effets indésirables à court terme avec la présence de xéroses, prurits voir d'érythèmes, ces derniers révélant un surdosage donc demandant un ajustement des doses administrées. Au long terme, on note un faible risque carcinogène, et un risque de cataracte demandant le port de lunettes filtrant les UV pendant la séance. Le nombre de séances maximales cumulées (UVA et UVB confondues) est de 250. Pour réduire le nombre de séances nécessaires au blanchiment et augmenter le pourcentage de patients blanchis en fin de traitement, on conseil avant chaque séance de décapier les lésions en associant un kératolytique. On peut également appliquer le soir après la séance de la vitamine D ou un rétinoïde en topique.

Les UVB ont l'avantage d'être moins mutagènes que les UVA avec des lésions de l'ADN plus faciles à réparer. Le risque carcinogène est considéré comme faible mais il faut préciser que peu d'études épidémiologiques fiables ont été réalisées et que l'on ne connaît pas bien les risques génotoxiques.

▪ Photothérapie par UVA :

Cette thérapeutique est appelée PUVAthérapie pour Psoralène UVA thérapie. Elle est indiquée chez les patients de plus de 16 ans ayant une peau foncée, pour traiter des psoriasis étendus (+50% de la surface corporelle touchée) ou des psoriasis sévères. Elle est contre-indiquée chez la femme enceinte, les patients présentant une cataracte, l'insuffisant rénal, hépatique, cardiaque et les hypertendus. Elle n'est possible qu'avec la prise d'un médicament photosensibilisant : la MELADININE® ou le PSORADERM V®. Ces molécules photo-mutagènes s'intercalent dans les sites hydrophobes de l'ADN, et quand elles absorbent un photon, elles créent une liaison covalente puis un pont entre les deux brins, inhibant ainsi la mitose d'où leur action antiproliférative. Elles modifient également la synthèse protéique, inactivent les enzymes et les fractions du complément et inhibent la libération de cytokines d'où leur action immunosuppressive. Les UVA sont libérés par des lampes à vapeur de mercure basse pression avec émission d'UVA dit long (320-400 nm) dont un pic est situé à 365 nm. Ces lampes sont placées dans des cabines pour une irradiation corporelle totale. La dose d'UVA initiale dépend du phototype et on augmente la dose en fonction de la pigmentation photo-induite (figure 22). Le but est d'avoir une dose constante au niveau de la couche basale.

Protocole de PUVAthérapie par Méladinine®				
Phototype	Dose initiale (J/cm ²)	Progression à chaque séance (J/cm ²)	Dose maximale (J/cm ²)	Dose maximale cumulée (J/cm ²)
II	1,5	0.25	6	1000
III	2	0.25	10	1500
IV	3	0.5	10	2000
V	4	1	12	2000
VI	5	1	15	2000

Figure 22 : Dosimétrie des séances de PUVAthérapie selon le phototype du patient (Dubertret, L. *Le Psoriasis de la clinique au traitement*. 2ème édition. Paris : MED'COM Ed, 2009)

La dose de MELANIDINE® est de 0,7mg/kg sous forme de comprimés de 10mg en arrondissant à la valeur inférieure. Celle du PSORADERM V® est de 1,2mg/kg sous forme de comprimés de 20mg. Elle est à administrer deux heures avant la séance avec un repas pour diminuer les troubles digestifs pour la MELANIDINE® et trois heures avant de manger pour le PSORADERM V®. Au moment de la prise et jusqu'à douze heures après la séance, des lunettes filtrant les UVA devront être portées car il existe un risque de cataracte et de lésions rétinienne. Les séances sont à réaliser trois fois par semaine pendant deux mois puis une fois par semaine pendant deux à trois mois. Contrairement aux UVB, aucun traitement d'entretien ne sera fait. On observe un blanchiment des lésions en fin de traitement chez 80% des patients, avec une rémission de plus de un an pour 30% d'entre eux. Même si on obtient de meilleurs résultats avec la PUVAthérapie, celle-ci comporte de nombreux effets indésirables, qu'elle soit réalisée avec la Méladinine® ou le PsoradermV®. Ils sont de deux types :

- Aigus : ils correspondent aux accidents phototoxiques qui apparaissent deux à trois jours après l'irradiation (xéroses, brûlures, cloques). On peut également noter la présence de picotements voire de lancements violents par atteinte du plexus nerveux. Dans ce cas, l'arrêt des séances est demandé. Ces douleurs seront traitées par le port de sous vêtements serrés évitant les frottements et de la codéine (voir du Rivotril® ou du Neurontin® si l'antalgique est insuffisant). Certains cas d'hirsutisme et dermite allergique de contact ont été décrits et des nausées ont été observées avec la MELANIDINE®.
- Chroniques : un vieillissement cutané accéléré est observé, particulièrement au niveau du visage. C'est pourquoi, il est indispensable de le protéger avec un tissu et d'appliquer d'un écran total avant l'irradiation, que l'on gardera pendant les quelques heures suivant la fin de celle-ci. Des carcinomes et atteintes génitales sont également possibles chez certains patients. Enfin, les psoralènes se fixant aux protéines du cristallin lors de l'irradiation, les risques d'aggravation d'une cataracte et d'apparition de lésions rétinienne demandent une surveillance ophtalmologique de ces patients.

Pour diminuer ces effets, on conseille l'association avec de la vitamine D ou un rétinoïde en topique le soir après les séances. On peut également associer un rétinoïde par voie orale à une posologie inférieure à 0,5mg/kg/jr, à commencer quinze jours avant la première séance.

La prise de psoralène peut-être administrée sous forme d'un bain à 37°C contenant la solution à raison de 48ml (équivalent à 360mg) de psoralène dans 100L d'eau. Après dix minutes, la concentration dans l'épiderme est légèrement plus basse que par passage systémique, mais elle permet l'irradiation, à condition que celle-ci soit immédiate, car la concentration cutanée de psoralène décroît ensuite rapidement. On parle alors de balnéo-PUVAthérapie, qui permet d'éviter la présence de psoralène dans les yeux et sur le visage donc les effets indésirables associés. De plus, c'est la seule PUVAthérapie qui pourra être utilisée chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale grave. La dose administrée dépend du phototype de l'individu (figure 23)

Phototype	Dose initiale (J)	Progression toutes les deux séances (J)	Dose maximale (J)
II	0.3	0.2	2
III	0.5	0.3	3
IV	1	0.4	4
V	1.5	0.5	5
VI	2	0.6	6

Figure 23 : Dosimétrie pour une balnéo-PUVAthérapie selon le phototype du patient (Dubertret, L. *Le Psoriasis de la clinique au traitement*. 2ème édition. Paris : MED'COM Ed, 2009)

▪ Thérapie photodynamique (PDT) (65) (66)

Elle utilise un photosensibilisant, soit en émulsion à 20% huile dans eau, appliqué sur les lésions sous pansement occlusif opaque à la lumière pendant 4 à 6 heures, soit par prise orale de 10 à 15mg/kg, trois heures auparavant. Il pénètre dans toutes les cellules mais persiste plus longtemps, dans les cellules proliférant rapidement (comme c'est le cas pour nos kératinocytes psoriasiques). Les molécules, utilisées hors AMM pour le psoriasis, doivent avoir un poids moléculaire bas, afin de passer la barrière cutanée. C'est le cas de l'acide 5-amino-lévilinique (LEVULAN®) et ses esters (METVIX®). On utilise une longueur d'onde variant entre 600 et 1200nm selon la profondeur de pénétration désirée pour atteindre le tissu cible (600nm permettant une pénétration de 5mm et 800 nm une action à 2cm). La lumière entraîne un stress oxydatif et la destruction des cellules fixant la molécule. Cette source lumineuse est apportée par une lampe allogène de Waldman ou une lampe Paterson fonctionnant avec une carte à puce adaptée à chaque patient. Les doses délivrées varient selon les lésions entre 60 et 250 J/cm². On peut appliquer un kératolytique avant application du photosensibilisant pour augmenter sa pénétration et son efficacité. Cette technique, utilisant une lumière monochromatique, inoffensive et non mutagène lorsqu'elle n'est pas en contact du photosensibilisant, permet donc d'éviter les risques cancérogènes et de préserver les tissus sains, contrairement à la radiothérapie. Cependant une douleur pendant l'irradiation et durant les 24 heures suivantes est possible ainsi qu'un échauffement provoqué par le passage d'infrarouges, et ce, malgré un filtre dichroïque. Une hyper ou hypo-pigmentation transitoire est parfois également observée.

La thérapie photodynamique peut également viser les cellules endothéliales plutôt que les kératinocytes et appartenir alors à une thérapie anti-angiogénique. Elle limite leur prolifération et leur différenciation pour empêcher la formation du nouveau tube capillaire. Mais cette thérapie n'a pour le moment été testée que de manière in vitro.

▪ Héliothérapie

Elle utilise la lumière du soleil comme source d'UV et les bains d'eau salée comme kératolytique pour décaper les lésions et permettre une meilleure pénétration des rayons. La référence est la cure en mer morte (concentration en sel de 280g/L) qui permet après quatre semaines, d'obtenir 85% de résultats positifs. A noter qu'elle se situe à 400m en dessous du niveau de la mer, ce qui augmente la filtration des UV par la couche atmosphérique. Ainsi les UVB court responsables des brûlures sont réduits alors que les UVA de plus de 365nm peu érythématogènes agissent. Cette particularité permet des temps d'exposition plus longs (jusqu'à 7h/jr). Sur le même principe, on retrouve le lagon géothermique en Islande et les stations thermales françaises tel que La roche-posay, Uriage-les-bains, Avène-les-bains... Les cures thermales sont des méthodes douces, agréables, dénuées de stress, permettant d'ajouter une dimension psychologique au traitement de cette pathologie multifactorielle.

- Traitements systémiques

Pour les formes plus étendues ou sévères de psoriasis en gouttes, on ajoute aux topiques et/ou à la photothérapie, un traitement systémique immunosuppresseur.

▪ Ciclosporine A (67)

Elle possède une activité anti-inflammatoire et immunosuppressive en inhibant de façon réversible l'activation des lymphocytes T_{CD4+} (figure 24).

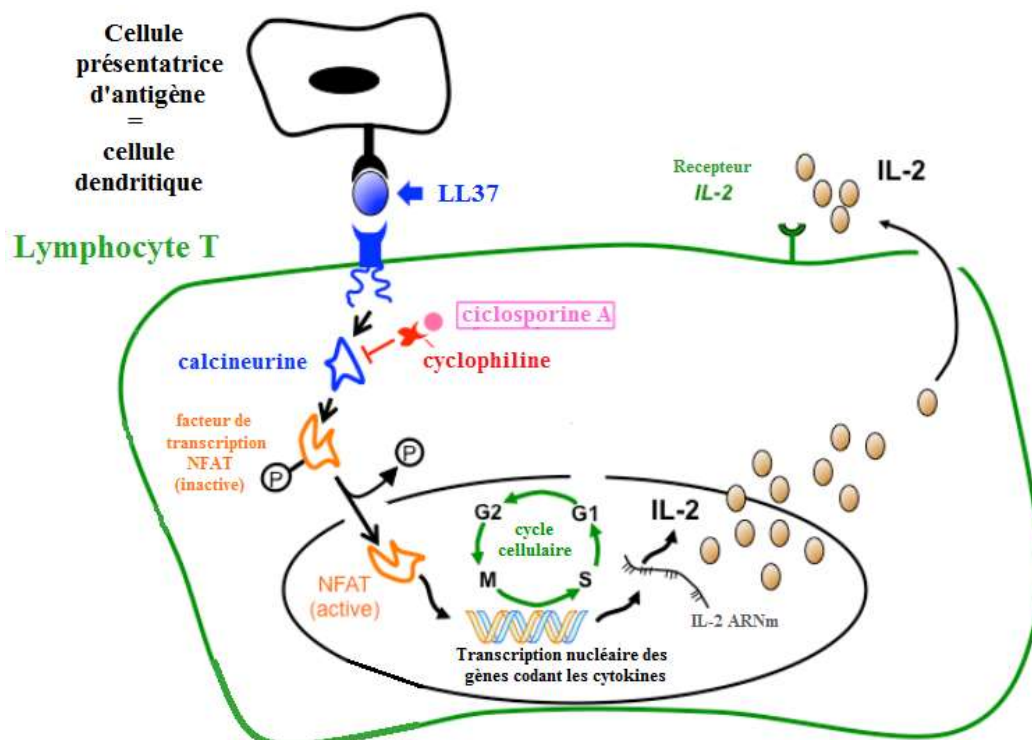


Figure 24 : mode d'action de la ciclosporine A, adapté a partir de (http://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/organ_transplantation)

Ce traitement systémique de première intention, est utilisé en association avec des topiques ou en traitement d'attaque avant le relai par des rétinoïdes. Cependant elle ne pourra pas être associée à la photothérapie, augmentant le risque de carcinomes spinocellulaires. Elle présente de bon résultat, avec 30% des patients qui restent blanchis six mois après arrêt du traitement. NEORAL® est débuté à faible posologie (2-3mg/kg/jr en deux prises équivalentes) puis on augmente par paliers progressifs de 0,5-1mg/kg/jr toutes les 4 semaines, sans jamais dépasser 5mg/kg/jr. Du fait de sa toxicité rénale, on ne le prescrit que pour des cures courtes de 3 à 5 mois, pour donner le temps au traitement de relai d'agir, ou pour passer un cap (saison d'été, mariage...) et il sera arrêté progressivement sur deux mois. Cette molécule demande une surveillance particulière :

→ Avant le traitement, on réalise:

- Un examen clinique complet, comprenant la vérification d'absence de maladies évolutives et la mesure de la tension artérielle (car cette molécule est responsable d'hypertension artérielle parfois irréversible).
- Un examen biologique avec une numération de la formule sanguine (NFS), un bilan inflammatoire, un bilan lipidique et une créatininémie (car ce médicament est fortement néphrotoxique même à faible dose et courte durée).
- Un examen gynécologique pour vérifier l'absence de lésions par papillomavirus. Elles seraient aggravées par la prise de ciclosporine.
- Un examen dentaire car il existe un risque d'hypertrophie gingivale.
- Une sérologie VIH et VHC.
- La vérification de l'absence de traitement postérieur de photothérapie à fortes doses car la ciclosporine favorise le développement d'un carcinome spinocellulaire.

→ Pendant le traitement, on réalise:

- Un dosage de la créatininémie une fois par mois. Si elle est augmentée de plus de 30% par rapport à la valeur mesurée avant le traitement, on diminue la posologie de 1mg/kg/jr pendant un mois et si elle persiste après deux réductions, on arrête le traitement.
- Une mesure de la tension artérielle une fois par mois. Si la pression diastolique est supérieure à 95 mHg sur deux mesures prises à quinze jours d'intervalle, on commence par un régime sans sel et si cela est insuffisant on diminue la posologie et/ou on ajoute un traitement hypotenseur (un inhibiteur calcique, de préférence la nicardipine : Loxen®). Si elle persiste 2 semaines plus tard, on arrête le traitement par ciclosporine.
- Un dosage des triglycérides une fois par mois durant les trois premiers mois.
- Un examen gynécologique une fois par an.
- Une mesure de la filtration glomérulaire une fois par an.

A noter que la ciclosporine peut être administrée chez la femme enceinte mais qu'elle est strictement contre-indiquée en cas d'allaitement car il y a passage dans le lait maternel. On observe également parfois des troubles gastro-intestinaux, une

asthénie, des maux de tête, des verrues vulgaires, un herpès, un zona ou une folliculite.

2) Psoriasis en plaques (68) (69)

Le psoriasis vulgaire est le psoriasis le plus fréquemment rencontré car il représente 85% des formes cliniques diagnostiquées. Sous cette appellation, on retrouve différents aspects selon la taille et le nombre de lésions : le psoriasis en gouttes vu précédemment, avec des nombreuses petites lésions punctiformes ; le psoriasis nummulaire, avec ses lésions d'un diamètre similaire à une pièce de monnaie ; et le psoriasis en plaques dont chaque lésion touche une plus grande surface. C'est cette dernière que nous allons à présent aborder.

a) Aspect

Il présente des plaques érythémateuses, délimitées, recouvertes de squames blanchâtres, d'aspect annulaire, circiné ou figuré. L'atteinte est bilatérale et grossièrement symétrique. On le retrouve principalement sur les régions ombilicales, sacrées, les coudes et les genoux (figure 25). Si le psoriasis recouvre la quasi-totalité de la surface corporelle, on parle alors de psoriasis universalis. Ce dernier se différencie d'un psoriasis érythémateux par l'absence d'altération de l'état général.



Figure 25 : psoriasis en plaques (<http://fr.wikipedia.org/wiki/Psoriasis>)

b) Diagnostics différentiels (70)

D'autres affections cutanées présentent un aspect semblable :

- La dermatite séborrhéique : elle se présente sous la forme de plaques rouges recouvertes de squames, plus ou moins prurigineuses, mais principalement localisées dans les zones riches en glandes sébacées (sillon naso-labien, sourcils et région médio-thoracique). Elle évolue comme le psoriasis, c'est à dire en poussées. Les squames sont plutôt de couleur jaunâtre et elles sont grasses contrairement au psoriasis où elles sont blanches et sèches (figure 26). C'est surtout l'absence de lésion psoriasique extra-faciale qui permettra d'orienter le diagnostic. On pourra également mettre en évidence la levure lipophile présente dans la peau : *Malassezia* (71).



Figure 26 : dermite séborrhéique du sillon nasale
 (http://www.atlasdedermatologieprofessionnelle.com/index.php/Dermatite_s%C3%A9borrh%C3%A9%C3%A9
 Fque)

- Le pityriasis rubra-pilaire : cette dermatose rare présente des placards érythémateux psoriatiformes sur les coudes et les genoux, associés à une hyperkératose palmo-plantaire (figure 27). Parfois, des papules cornées folliculaires sont présentes sur des plaques à distance et permettent ainsi de redresser le diagnostic. A noter qu'une étude histologique ne permet pas de différencier des deux pathologies car on retrouve toujours une hyperkératose.



Figure 27 : pityriasis rubra-pilaire de la plante de pied (<http://www.dermis.net/dermisroot/fr/32821/image.htm>)

- Le lichen plan dans sa forme érythémato-squameuse : il présente les mêmes plaques érythémateuses et squameuses cependant elles sont rarement prurigineuses. On retrouve aussi des papules caractéristiques. Une étude histologique permettra de confirmer le diagnostic.
- Le pemphigus séborrhéique de Senear-Usher : en dehors des poussées bulleuses, il se présente sous la forme de taches érythémateuses couvertes de squames séborrhéiques. On les différencie par l'atteinte du visage et de la région médio-thoracique (figure 28). L'étude histologie confirme le diagnostic par la présence d'une acantholyse.



Figure 28 : Pemphigus séborrhéique médio-thoracique et du visage
 (<http://dermatonord.free.fr/Atlas/page/pemphigus.htm>)

- Hématodermie par mycosis fongoïde: au début de la pathologie, le champignon peut réaliser des efflorescences érythémato-squameuses (figure 29). Cependant, son évolution, son association à une adénopathie et son histologie permettent rapidement la différenciation.



Figure 29 : hématodermie par mycosis fongoïde du genre
(http://fr.wikipedia.org/wiki/Mycosis_fongo%C3%AFde)

c) Traitements

La stratégie thérapeutique utilisée dans le cas de psoriasis en plaques modéré suit un schéma décisionnel bien précis que nous allons à présent décrire.

- Traitements locaux

On commence tout d'abord par traiter la dermatose par voie locale, à l'aide de topique. L'utilisation d'émollients, de kératolytiques comme l'acide salicylique 1 à 5%, d'huile de cade en solution dans le bain pour un psoriasis étendu, de dermocorticoïdes seuls ou associés à la vitamine D et de rétinoïdes, est possible.

- Photothérapie

Si aucune amélioration n'est observée, on ajoute des cures de photothérapie UVB, de Puvathérapie ou de photothérapie par laser colorant pulsé pour les plaques les plus résistantes.

- Traitements systémiques

Lorsque les traitements locaux et la photothérapie ne suffisent pas à résoudre la dermatose, une prise par voie orale de ciclosporine ou méthotrexate est ajoutée.

❖ Méthotrexate (72):

Il possède une activité anti-inflammatoire par inhibition de la production de cytokines (IL-1, IL-6 et TNF α). Une activité antiproliférative est également décrite par mise en apoptose des cellules en phase S. Enfin, une activité immunosuppressive est présente par inhibition de la production de LTB₄, PGE₂, histamine, inhibition des lymphocytes T activés et inhibition de l'adhésion et de la migration des PNN. C'est le traitement de référence pour un psoriasis étendu ou un psoriasis léger résistant aux autres thérapies, mais il demande une surveillance assidue.

→ Avant le traitement, les examens suivants doivent être réalisés:

- Un examen clinique général car il existe un risque de toxicité pulmonaire et de lymphome à EBV.
- Un examen biologique avec une NFS et une numération plaquettaire, car il existe un risque de leucopénie, d'anémie macrocytaire et de thrombopénie,

toutes réversibles à l'arrêt du traitement. On réalisera également une créatinémie pour s'assurer que le patient n'a pas une insuffisance rénale et une sérologie VIH et VHC car il est contre-indiqué chez un sujet immunodéprimé. Un bilan hépatique est demandé car le méthotrexate peut augmenter par trois le risque de fibrose.

- La mise en place d'une contraception féminine ou masculine qui durera jusqu'à trois mois après l'arrêt du traitement.
- Pendant le traitement, un suivi biologique est obligatoire. Il comprend :
- Une NFS et une numération plaquettaire, à réaliser une fois par semaine pendant les deux premiers mois puis une fois par mois.
 - Un dosage des transaminases à réaliser une fois par mois.
 - Un bilan hépatique par fibroscan une fois tous les trois mois.

La première prise sera donnée à une posologie de 2,5 ou 5 mg en intramusculaire ou en sous-cutanée pour tester la tolérance clinique et biologique. Ensuite, on augmente progressivement les doses jusqu'à 10 à 30 mg en une injection par semaine à jour fixe jusqu'à obtenir un résultat (souvent au bout de deux semaines), et on diminue alors la dose par palier mensuel de 2,5 à 5 mg jusqu'à une dose d'entretien de 5-20 mg par semaine, pendant six mois. On pourra enfin passer sur une administration en comprimés (NOVATREX® 2,5 mg) en trois prises consécutives par semaine, avec 12 heures d'intervalle entre chacune d'entre elles. Il n'est cependant pas rare d'observer une rechute lors du passage par voie orale (surement causé par le premier passage hépatique). A noter que l'alcool est à proscrire avec la prise de méthotrexate ainsi que les médicaments anti-foliques (Bactrim®, sulfamides...), les médicaments diminuant l'élimination rénale (Bénévide®) et ceux possédant une forte liaison plasmatique (aspirine, AINS...). On associe la prise d'acide folique en comprimé (SPECIAFOLDINE®) pour réduire les effets indésirables du traitement par méthotrexate, à raison de 1 mg par jour ou 5 à 10 mg par semaine en prise unique.

- Traitements systémiques par thérapie ciblée (73) (74) (75)

Elle utilise une molécule synthétisée par génie génétique dans le but d'obtenir une réponse thérapeutique sélective et de réduire les effets indésirables du traitement. Cette étape est réservée aux patients pour lesquels les autres traitements sont soit contre-indiqués soit inefficaces ou mal tolérés, car leur prix est élevé. Ces traitements sont contre-indiqués chez la femme enceinte (et demande une contraception efficace chez toutes femmes en âge de procréer), au cours de l'allaitement, et chez les patients ayant des antécédents cancéreux (sauf pour les carcinomes basocellulaires). De plus, il sera arrêté en cas d'intervention chirurgicale, de vaccin vivant atténué et de processus infectieux.

- Inhibiteurs des TNF α

TNF α (facteur nécrosant des tumeurs) à un rôle clé dans la cascade réactionnelle de l'inflammation puisqu'il agit en amont de celle-ci. Produit par les cellules dendritiques et les lymphocytes T activés, il possède une activité vasodilatatrice des vaisseaux accompagnée d'une stimulation de la diapédèse permettant la sortie de la

circulation sanguine des cellules de l'inflammation (LT th17 et th22), et un chimiotactisme responsable de leur migration jusqu'aux lésions psoriasiques. De plus les LT th22 produisent IL-22 responsables de l'hyperprolifération des kératinocytes, et TNF α responsable du cercle vicieux de l'inflammation. TNF α stimule également la migration des cellules de Langerhans de l'épiderme vers le derme où elles sont activés et deviennent alors des cellules présentatrices d'antigènes.

On mesure un taux de TNF α augmenté dans le sérum et les lésions cutanées d'un patient atteint de psoriasis actif. Cette cytokine est donc une cible thérapeutique parfaite. Plusieurs anti-TNF α sont actuellement commercialisés et possède une AMM pour le psoriasis modéré à sévère en cas d'échec à d'autres traitement.

Ces inhibiteurs sont soit des récepteurs solubles piégeant les TNF α circulants, soit des anticorps anti-TNF α désactivant les cytokines circulantes mais également les cytokines membranaires. Dans les deux cas, ils sont contre-indiqués chez l'insuffisant cardiaque sévère et dans le cas de maladies démyélinisantes et de tuberculoses quiescentes ou en évolutions. Avant tout traitement, un examen clinique complet est réalisé car ils peuvent réveiller des foyers infectieux (dentaires, sinusiens, pulmonaires) et un traitement antituberculeux préventif (RIFINAH[®]) est instauré si le test intradermique à la tuberculine est positif avec un diamètre supérieur à 5mm. La surveillance au cours du traitement est ensuite uniquement clinique avec un arrêt de celui-ci devant toutes suspicions d'infections. Pour augmenter la tolérance, il est conseillé de réchauffer les produits avant l'injection et de les injecter lentement.

❖ Etanercept (ENBREL[®])

C'est un récepteur soluble piégeant TNF α (figure 30). Il a une affinité 50 à 1000 fois plus élevée pour le TNF α que les récepteurs solubles physiologiques. Les trois premiers mois, il est prescrit à raison d'une injection sous-cutanée de 25 ou 50 mg, deux fois par semaine, puis une injection de 25 mg, deux fois par semaine. Le traitement est arrêté si la réponse est insuffisante après 12 semaines de traitement. Une réaction au point d'injection est possible mais elle diminue avec la poursuite du traitement. Il peut être intéressant de l'associer avec des petites doses de méthotrexate.

❖ Adalimumab (HUMIRA[®])

Son efficacité est légèrement supérieure à celle d'Etanercept, mais elle diminue de 6 à 10 % par an, par formation progressive d'anticorps anti-adalimumab. On l'administre à raison d'une première injection sous-cutanée à 80 mg puis une injection à 40 mg, une fois tous les 7 à 15 jours.

❖ Infliximab (REMICADE[®])

Cette molécule est la plus efficace des trois inhibiteurs car elle se fixe sur les TNF α solubles, les TNF α membranaires mais aussi sur les complexes TNF-récepteurs déjà formés (figure 30). On observe alors une normalisation de la différenciation et prolifération des kératinocytes et une diminution de l'inflammation épidermique. Cependant, les effets indésirables sont augmentés (risques d'infections plus

fréquents, apparition de phénomène auto-immun type lupus, réactions psoriasiformes, nausées, palpitations, céphalées et même hépatites). De plus on remarque une diminution de l'efficacité et de la tolérance avec le temps par apparition d'anticorps anti-infliximab. Ce traitement sera donc contre-indiqué en cas de maladies auto-immunes autre que le psoriasis et de pathologies hépatiques. Avant chaque perfusion, on recherche une infection évolutive, la présence d'anticorps anti-nucléaire (révélateurs d'une pathologie auto-immune), et on réalise une radiologie pulmonaire, une NFS et un bilan hépatique. Infliximab est administré par voie intraveineuse lente à 5 mg/kg/perfusion, les semaines 0, 2 et 6 puis une fois tous les deux mois. Si le patient ne répond pas au traitement, on peut augmenter les doses jusqu'à 10 mg/kg/perfusion et la fréquence jusqu'à une injection par mois. L'association au méthotrexate à raison de 10 mg/semaine est conseillée car elle augmente l'action de l'inhibiteur TNF α et retarde l'apparition d'anticorps anti-infliximab. Si on observe une réaction à la perfusion, on diminue le débit et si elle persiste on arrête l'administration et on donne du paracétamol, associé parfois à un antihistaminique et/ou un corticoïde.

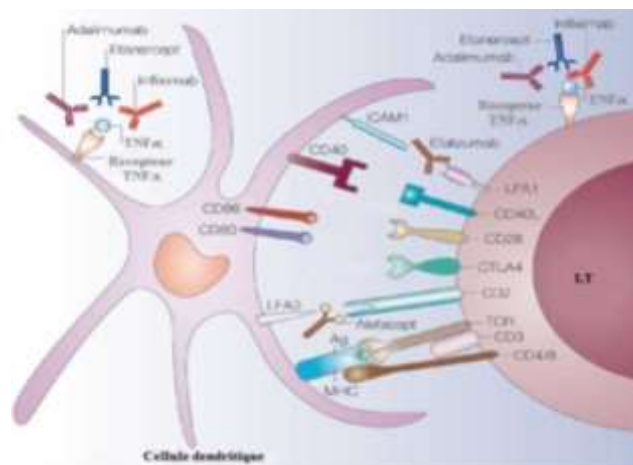


Figure 30 : mode d'action des thérapies ciblées contre TNF α
http://www.nature.com/nrd/journal/v4/n1/fig_tab/nrd1607_F2.html

On remarque sur la figure 30 que d'autres thérapies, visant directement les sous unités du lymphocyte T, ont été développées (76):

- L'anticorps anti-CD11a, de la sous unité LFA1, nommé efalizumab (RAPTIVA®). Cet inhibiteur de la migration du lymphocyte T du derme vers l'épiderme, à été retiré du marché en 2009 en raison de ces risques de leuco-encéphalopathies multifocales et d'autres risques d'infections (4 cas ont été rapportés).
- L'anticorps anti-CD2, nommé alefacept (AMEVIVE®) à été développé au Canada puis supprimé malgré sa forte efficacité. En effet, on lui associe un risque de développement de tumeurs malignes.

- Inhibiteurs des interleukines (IL-12/IL-23/IL-IL-17/IL-22)

Ces interleukines sont sécrétées par les cellules ayant un rôle fondamental dans la pathologie et agissant sur les récepteurs de ces cellules. On connaît la véritable implication de l'axe INF/IL-23/IL-17/IL-22 dans le psoriasis, ce qui a conduit à développer des médicaments ayant pour cible cet axe.

- ❖ Ustekinumab (STELARA®) (77)

C'est un anticorps monoclonal possédant une sous unité p40 commune à IL-12 et IL-23. Ainsi il inhibe ces deux cytokines par antagonisme compétitif et empêche la différenciation respective de LT_{CD4+} en LT_{TH17} et LT_{TH2} . Il en découle une chute de production d'IL-17 et IL-22 (deux cytokines responsables du recrutement des neutrophiles). IL-22 agit également sur IL-22-R1 des kératinocytes, et provoque leur hyperplasie et acanthose. Par effet cascade, l'ensemble des cytokines pro-inflammatoires sont alors diminuées (figure 31). Elle est injectée par le patient lui-même en sous-cutanée, en évitant les zones de peau présentant du psoriasis. La posologie est de 45 mg les semaines 0 et 4 puis une fois toutes les 12 semaines. Pour les patients de plus de 100 kg, la dose est doublée. Si le patient ne répond pas après 28 semaines de traitement, celui-ci est arrêté. Des études montrent une efficacité et un pourcentage de réponse au traitement augmenté versus etanercept et placebo. Aucun effet rebond et aucune perte d'efficacité après 76 semaines de traitement ne sont observés. Les effets indésirables les plus fréquents sont des infections des voies aériennes supérieures, des céphalées et arthralgies mais avec peu de sévérité et de gravité, ne demandant jamais l'arrêt du traitement.

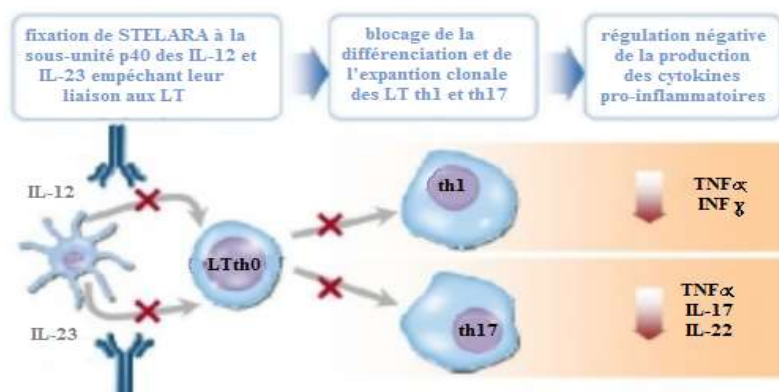


Figure 31 : mode d'action de STELARA® (http://www.santelog.com/modules/connaissances/actualite-sante-psoriasis-stelareg-de-janssencilag-une-nouvelle-geacuteneacuteration-de-biotheacuterapie_3037_lirelasuite.htm)

- ❖ Briakinumab

C'est un autre anticorps anti-IL-12/IL-23, qui à été retiré du marché en 2011 alors qu'il présentait une réponse clinique impressionnante en essai de phase III, suite à des

accidents cardio-vasculaires sévères. En effet, des études ont montré un lien entre le faible taux sérique d'IL-17 et le nombre élevé de maladies graves cardio-vasculaires.

3) Psoriasis nummulaire

Il correspond au dernier type de psoriasis vulgaire, après le psoriasis en gouttes et le psoriasis en plaques. On le retrouve principalement chez les enfants et les jeunes adultes.

a) Aspect (78)

Les plaques sont rondes, de quelques centimètres de diamètre, proche de la taille d'une pièce de monnaie, d'où son nom (« *nummus* » en latin signifiant pièce de monnaie) (figure 32). Il est le plus souvent inaugural chez l'enfant, est fait suite à une infection streptococcique, jouant un rôle de super-antigène. On retrouve la présence d'un taux élevé d'anticorps anti-streptococciques et de lymphocytes T activés contre cette bactérie. Elle peut parfois le rencontrer mélanger à un psoriasis en gouttes.



Figure 32 : psoriasis nummulaire d'une jambe (http://moblog.whmsoft.net/related_search.php?keyword=psoriasis+en+goutte&language=french&depth=2)

b) Diagnostics différentiels (79)

Visuellement, ce psoriasis peut être confondu avec d'autres dermatoses:

- Une mycose: (causée par des dermatophyte). Elle présente des plaques érythémato-squameuses à délimitations nettes, avec apparition d'une couche blanchâtre par macération (figure 33). Un examen mycologique, par grattage des squames en périphérie des lésions à l'aide d'une curette, puis culture sur milieu Sabouraud, permet de les différencier.



Figure 33 : mycose à dermatophytes des jambes (<http://dermatologie.free.fr/cas106re.htm>)

- Un impétigo: cette infection due au staphylocoque donne des lésions présentant des petites vésicules transparentes, devenant pustules, qui éclatent et forment une croûte jaunâtre (figure 34). Cette évolution suffit à différencier les deux dermatoses.



Figure 34 : impétigo des fesses d'un enfant (<http://www.aocd.org/?page=Impetigo>)

- Un pityriasis rosé de Gilbert : il y présence d'une grande plaque érythémato-squameuse initiale de 3 à 12 cm de diamètre, associée dix à quinze jours plus tard, à d'autres lésions semblables à celles du psoriasis nummulaire en taille et en aspect. A noter qu'il n'y a pas de prurit contrairement au psoriasis et que la guérison spontanée se fait en six à huit semaines.

c) Traitements

Le schéma décisionnel de prise en charge du psoriasis nummulaire est le même que pour un psoriasis en gouttes avec des traitements locaux (émollients, kératolytiques, goudrons, corticoïdes, vitamine D et vitamine A) associé parfois à de la photothérapie par UVB ou UVA, voir à de l'héliothérapie. Pour des formes sévères, on ajoutera un traitement systémique par ciclosporine A.

4) Psoriasis unguéal (80) (81)

Cet aspect est fréquent au cours de la vie d'un patient psoriasique car il serait retrouvé dans 80 à 90% des cas. Il est sans prédominance de sexe. On le retrouve majoritairement au niveau des ongles des mains. Il peut toucher un ou plusieurs d'entre eux.

a) Aspect

Il existe différents aspects possibles, décrits ci-dessous par ordre de fréquence :

- Dépressions ponctués (80% des cas): l'ongle est semblable à un « dé à coudre » (figure 35). Cet aspect est du à un défaut de kératinisation dans la partie proximale de la matrice unguéale.



Figure 35: psoriasis unguéale avec dépressions ponctués
(<http://www.cmgb.fr/grosfichiers/Les%20pathologies%20de%20l'ongle.pdf>)

- Dyschromies : elles peuvent être de deux types :
- Taches d'huile : formation de squames sous-unguéales responsables du décollement de la tablette. Cette dernière étant transparente, les cellules parakératosiques apparaissent sous la forme de taches ovalaires ou rondes, de couleur jaune-orangé (figure 36).

- Leuconychie : elle correspond à la perte de transparence de la tablette unguéale qui devient partiellement ou totalement blanche



Figure 36 : dyschromies unguéales (<http://www.cmgb.fr/grosfichiers/Les%20pathologies%20de%20l'ongle.pdf>)

- Hyperkératose sous-unguéale : elle est responsable d'un épaissement et durcissement de la couche cornée au niveau du lit unguéale, allant parfois jusqu'à la destruction de l'ongle (onycholyse) si les cellules se dissocient (figure 37).



Figure 37 : hyperkératose sous unguéale
(<http://www.cmgb.fr/grosfichiers/Les%20pathologies%20de%20l'ongle.pdf>)

- Onycholyse : elle débute à la partie distale de l'ongle. La désunion des cellules évolue vers la partie proximale et peut atteindre la totalité de l'ongle. L'aspect blanchâtre associé peut devenir verdâtre ou brun par infection bactérienne ou mycosique (figure 38).



Figure 38 : onycholyse (<http://www.cmgb.fr/grosfichiers/Les%20pathologies%20de%20l'ongle.pdf>)

- Dismorphies de la tablette unguéale : Elles donnent naissance à des stries longitudinales ou transversales (lignes de Beau) qui peuvent être accompagnées de bosselures (figure 39).



Figure 39 : lignes de Beau (<http://www.cmgb.fr/grosfichiers/Les%20pathologies%20de%20l'ongle.pdf>)

- Hématomes filiformes longitudinales : ils donnent des stries rouges-noires, par lésions hémorragiques suite à un traumatisme dans la partie distale (figure 40).



Figure 40: hématomes longitudinales filiformes unguéaux (<http://a.chris.free.fr/Bricabrac/textebric5.htm>)

- Pustules péri-unguérales ou unguéales, lors d'un psoriasis pustuleux : le repli sus-unguéal est œdémateux et érythémateux. Il peut y avoir présence de lésions douloureuses. Une onycholyse plus ou moins importante est associée.

b) Diagnostics différentiels

On peut confondre un psoriasis unguéal avec une onychomycose (figure 41). La présence d'un polymorphisme lésionnel et d'autres lésions cutanées associés permettront de les différencier. Les antécédents personnels et/ou familiaux et une évolution fluctuante et chronique seront également des éléments à prendre en compte. La mycose sera exclue suite à un prélèvement unguéal donnant des résultats négatifs aux dermatophytes, levures et moisissures.



Figure 41 : onychomycose à *Trichophyton Rubrum* (<http://dermatologie.free.fr/cas116re.htm>)

c) Traitements (82)

Dans le cas d'un psoriasis unguéal isolé, sans autres lésions cutanée associée, un traitement systémique est exclu. On limitera les traumatismes (éviter les chaussures serrés, couper les ongles courts...) et on appliquera des traitements locaux.

- Kératolytique à base d'urée : ONYPSO®

Il est à appliquer une fois par jour pendant six mois. Il faut éviter de se laver les mains ou les pieds dans les six heures qui suivent la pose car l'urée est hydrosoluble. Une fois par semaine, on enlève les couches de vernis avec du dissolvant pour une meilleure pénétration des applications à venir. L'urée dosée à 15%, dénature la kératine par rupture des ponts hydrogènes de son hélice α . D'autres préparations à base d'urée à 40% peuvent également être appliquées chaque jour sous pansement occlusif en protégeant la peau saine.

- Dermocorticoïde et vitamine D

Ils sont à appliquer sur les zones péri-unguérales ou directement sur la tablette unguéale, sous pansements occlusifs (à l'aide d'un doigtier ou de gants en caoutchoucs) pour permettre à une petite quantité de passer, l'ongle étant quasi-imperméable.

- Injection de corticoïdes sous la tablette unguéale

Ce traitement est efficace mais très douloureux. C'est pourquoi, il est effectué sous anesthésie locale par un médecin spécialiste.

5) Psoriasis du cuir chevelu (83)

Cette localisation est fréquente notamment dans les psoriasis débutant et son diagnostic est alors difficile à réaliser.

a) Aspect

On retrouve la présence de plaques érythémateuses, prurigineuses et squameuses (semblables à des pellicules mais avec une teinte argentée) principalement localisées au niveau de la nuque, de l'extrémité frontale et autour des oreilles, mais pouvant parfois recouvrir l'intégralité du cuir chevelu. Ces plaques sont plus ou moins séborrhéiques et ne provoquent pas d'alopecie. Une atteinte du conduit auditif externe peut être associée, ces lésions étant entretenues par la manipulation d'un coton tige ou par grattage (phénomène de Koebner). On retrouve selon le même principe, des lésions rétro-auriculaires dues aux traumatismes des branches de lunettes (figure 42).



Figure 42 : psoriasis du cuir chevelu (http://www.fmp-usmba.ac.ma/umvf/UMVfmiroir/campus-numeriques/campus-dermatologie/enseignement/dermato_20/site/html/1_11_113_1.html)

b) Diagnostics différentiels

Il peut être confondu avec d'autres pathologies capillaires :

- Une dermatite séborrhéique : Elle peut être localisée au niveau de la région pariétale du cuir chevelu, du front, du sillon naso-géniens et des sourcils. Elle présente aussi des plaques érythémateuses mais peu prurigineuses et des squames, mais ses dernières sont plus fines, plus grasses que dans un psoriasis et jaunâtres. De plus l'absence d'autres lésions psoriasiques à distance confirme le diagnostic (84).
- Une fausse teigne amiantacée: elle présente des lésions circulaires squameuses peu prurigineuses et provoquant parfois une alopecie (figure 43). Une culture fongique des poils et squames infectés permettent de confirmer le diagnostic ainsi qu'un résultat positif à la lampe de Wood (85).



Figure 43 : fausse teigne amiantacée du cuir chevelu (<http://dermatologie.free.fr/cas149re.htm>)

- Un lupus érythémateux chronique du cuir chevelu : Il présente des plaques érythémateuses hyperkératosiques mais non prurigineuses. Cependant, il entraîne une chute de cheveux (figure 44) et ses symptômes sont exacerbés après une exposition solaire à l'inverse du psoriasis (86).



Figure 44 : LEC du cuir chevelu (<http://www.globale-dermatologie.com/maladies-inflammatoires-de-peau-sur-le-cuir-chevelu.html#.VSw1kJOAS9c>)

c) Traitements (87) (88)

Avant chaque traitement, il y a des conseils à prodiguer à un patient atteint de psoriasis du cuir chevelu. Il doit éviter toutes les agressions thermiques (ex : sèche-cheveux), chimiques (ex : colorations) et mécaniques (utilisation d'une brosse douce).

- Traitements locaux

La prise en charge locale reste le traitement de première ligne et se fait en plusieurs étapes :

❖ Kératolytiques

Ils sont à base d'acide salicylique 5-20%, d'urée 30% ou en association. On peut augmenter leur efficacité en les laissant agir toute une nuit sous un bonnet de bain ou de coton et en rinçant les cheveux le lendemain pour éliminer les squames détachées. On retrouve la spécialité AKERAT DS® crème, avec son association urée et acide salicylique.

❖ Cortisone et vitamine D (89)

Selon l'HAS, le traitement de référence du psoriasis du cuir chevelu est un corticoïde de classe 1, le clobétasol (CLOBEX®). Si ce traitement n'est pas suffisant, on utilise des préparations à base de cortisone (DERMOVAL® gel à 0,05% de clobétasol propionate), associées parfois à de l'acide salicylique (DIPROSALIC® lotion à 0.05% de bétaméthasone et 2% d'acide salicylique) ou à de la vitamine D (DAIVOBET® gel à 0.05% de bétaméthasone et 0.005% de calcipotriol). La corticothérapie est pratiquement toujours bien tolérée au niveau du cuir chevelu. On applique un demi-

tube de Dermoval® tous les soirs pendant un mois, puis un soir sur deux pendant deux mois et on continue de réduire progressivement la posologie avec deux soirs par semaine pendant trois mois et enfin un soir par semaine pendant un an. Le cuir chevelu sera rincé une heure après ou le lendemain matin par un shampoing doux. Ensuite, une friction de quelques gouttes de corticoïdes en lotion est réalisée tous les jours. Avec cette procédure, on obtient 95 à 98% de résultats positifs. Cependant elle est assez contraignante.

❖ Emulsion à base de dérivés de la vitamine D3

Elle permet de diminuer l'inflammation et la prolifération, avec la spécialité APSOR®, à utiliser une fois par jour.

❖ Shampoings à base de goudron

Pour les cas réfractaires aux corticoïdes, ces shampoings ont une action antiproliférative et une action apaisante. Ils comprennent les spécialités à base d'huile de cade, comme ALPHACADE®, associées avec de l'acide salicylique et des acides de fruits (CADITAR®). Pour des états très squameux, elle sera appliquée à 10% raie par raie en couche épaisse puis on la laisse poser toute la nuit sous un bonnet. Pour les psoriasis moins sévère, elle sera utilisée à 1% sous forme de friction. On retrouve également des spécialités à base d'ichtyol (goudron obtenu par distillation de schiste bitumeux neutralisé par l'ammoniaque), comme KERTYOL PSO®, associé avec de l'acide salicylique et du soufre.

Il est à appliquer matin et soir sur le cuir chevelu, puis après 20 minutes de pause, à rincer à l'eau claire. Certaines spécialités contiennent en plus un antifongique pour diminuer le développement de microorganismes. C'est le cas de la mousse SQUAPHANE S® à appliquer deux fois par semaine. Elle contient de l'huile de cade, de l'acide salicylique, du miconazole et du climbazole, qui sont des antifongiques, car une surinfection mycosique peut être associée.

❖ Huile d'avocat ou d'olive

Permet de réhydrater le cuir chevelu et ainsi de diminuer les irritations.

- Traitements systémiques

Pour les cas les plus sévères, lorsque le psoriasis du cuir chevelu s'étend à d'autres parties du corps et touche plus de 10% de la surface corporelle, un traitement par voie systémique pourra être ajouté.

6) Psoriasis du visage (90)

Elle est deux fois plus présente chez les enfants que chez les adultes. Cette localisation du psoriasis est rare car elle est la plus exposée aux UV. Elle est donc signe de gravité de la maladie et on la retrouve rarement de manière isolée.

a) Aspect

Les lésions sont pâles et peu squameuses. Chez l'adulte, elles touchent principalement les ailes du nez, la région inter-sourcilière et la lisière du cuir chevelu (figure 45). Chez l'enfant se sont les paupières et la région péri-orale qui sont principalement atteintes.



Figure 45 : psoriasis du visage (<http://www.abimelec.com/psoriasis.html>)

b) Diagnostics différentiels

Du fait de sa localisation, on peut facilement confondre ce type de psoriasis avec :

- Une dermite séborrhéique : les zones touchées sont identiques mais les squames sont plus fines que celle d'un psoriasis. De plus, la démonstration d'une colonisation par *Malassezia furfur* ou *piturosporum orbiculaire* par un prélèvement cutané permet de valider le diagnostic. A l'inverse, la présence de lésions supplémentaires aux oreilles, genoux, coudes...appuie la théorie d'un psoriasis. A noter qu'il existe des formes intermédiaires appelées psoriasis séborrhéiques ou sébo-psoriasis avec alternance des deux formes cliniques. Le plus souvent la dermite séborrhéique apparaît en première et le grattage provoque la survenue des lésions psoriasiques par phénomène de Koebner. On rencontre ses formes le plus souvent chez les personnes porteuses du VIH (91).
- Une acné rosacée : Elle est caractérisée par la présence de plaques rouges non squameuses due à la dilatation des capillaires sanguins. Les zones touchées sont aussi le front et le nez mais également les joues et le menton. L'évolution de la maladie vers une couperose (éclatement des capillaires donnant des rougeurs permanentes) ou vers un aspect papulo-pustuleux, et l'absence d'autres lésions corporelles, appuient le diagnostic de rosacée (92).
- Un lupus érythémateux : Il est proche d'un psoriasis du visage lorsque les plaques de se dernier se localisent au front et sous les orbites. On réalise alors une biopsie cutanée et on cherche d'autres localisations lésionnelles.

c) Traitements (93) (94)

Avant tout, il est important de nettoyer le visage avec un savon doux et de le sécher par tapotements à l'aide d'une serviette. Il est également indispensable de bien l'hydrater pour éviter les irritations qui pourraient déclencher une nouvelle crise de psoriasis.

- Traitements locaux

On peut utiliser XERIAL®5% (contenant du beurre de karité associé à un kératolytique : l'urée à 5%). Lors d'une rechute, un traitement local à base de corticoïdes est conseillé, mais uniquement de classe 3 ou 4 car la peau y est fine et sensible. Le traitement d'attaque par un corticoïde quotidien ne durera pas plus d'un mois puis les applications seront limitées à deux fois par semaine jusqu'à disparition des plaques. Le recours à la vitamine D est également possible mais on utilisera plutôt SILKIS® (calcitriol à 3µg/g) que APSOR® ou DAIVONEX® qui sont plus efficaces mais aussi plus irritants.

- Photothérapie

La photothérapie UVB et la puvathérapie peuvent être suggérées lorsque les traitements locaux sont insuffisants.

- Traitements systémiques

Les traitements systémiques (tel que le tacrolimus) ne seront envisagés que lorsque le psoriasis du visage et associé à d'autres lésions psoriasiques, et que la surface corporelle atteinte est alors de plus de 50% (psoriasis dit « étendu »). Ils seront administrés pendant de courtes durées.

7) Psoriasis des plis (dit psoriasis inversé) (95) (96)

Cette localisation est fréquente et elle est le plus souvent associée à un autre psoriasis ce qui facilite son diagnostic. Son emplacement favorise la macération, il faudra donc prendre cette notion en compte lors du choix du traitement à utiliser.

a) Aspect

Il se présente sous la forme de plaques rouges vives bien délimitées, plus ou moins prurigineuses voir douloureuses, se situant de chaque côté du pli et en son creux. Les frottements et l'humidité, dues à leur emplacement expliquent l'absence de squames et leur aspect brillant et lisse (figure 46). Cependant cet aspect classique peut être modifié par une surinfection mycosique (principalement par *Candida albicans*) ou bactérienne (par cocci à gram positif), par un eczéma (avec présence de suintements) ou par l'utilisation de traitements inadaptés. On retrouve les lésions psoriasiques au niveau des plis axillaires, plis inguinaux, plis ombilicaux, plis sous-mammaires, plis inter-fessiers et les plis du ventre chez les patients en surpoids.



Figure 46 : psoriasis axillaire (<http://dermatologie.free.fr/cas41002.htm>)

b) Diagnostics différentiels

On peut facilement confondre ce psoriasis avec :

- Un intertrigo mycosique de type candidose, par sa localisation et son aspect érythémateux non squameux (figure 47). Cependant, la mycose s'accompagne de sensation de brûlure, d'une odeur fétide et d'un enduit blanchâtre que l'on ne retrouve pas dans un psoriasis. De plus, la présence d'autres lésions psoriasiques à distance (coudes, genoux...) peuvent permettre la différenciation. Un prélèvement avec des examens bactériologie et mycosique permettront de confirmer le diagnostic.



Figure 47 : Candidose axillaire (<http://www.atlas-dermato.org/atlas/candidfin.htm>)

- Un intertrigo mycosique dermatophytique, mais l'érythème est souvent asymétrique et il touche principalement les plis inguinaux (figure 48). L'absence d'autres lésions orientent également le diagnostic.



Figure 48 : dermatophytose inguinale (<http://dermatologie.free.fr/cas106re.htm>)

- Un eczéma qui présente le même aspect érythémateux, mais dont la survenue brutale fait suite à un facteur déclenchant (déodorant sous l'aisselle...). Son amélioration rapide après application de dermocorticoïde et son caractère isolé affirme le diagnostic.
- Certaines toxidermies médicamenteuses peuvent débutées par une atteinte des plis mais leurs évolutions permettent rapidement la différenciation.

c) Traitements

Il est important avant administration médicamenteuse, de donner au patient des conseils simples mais efficaces : le port de vêtements amples pour éviter les frottements, l'utilisation d'un savon doux pour éviter l'irritation, suivis d'un bon rinçage et d'un séchage par tapotements.

- Traitements locaux

Le traitement sera avant tout local. Même si ils répondent moins rapidement et peuvent être responsables d'irritation, on préférera l'utilisation des dérivés de la

vitamine D en lotion ou en crème (DAIVONEX®, SILKIS®, APSOR®). Les corticoïdes vont être ici responsables d'une atrophie cutanée, due à la localisation qui provoque un effet occlusif. La photothérapie UVB ou la PUVAthérapie sont peu utilisées car les plis sont difficilement accessibles aux rayons. Le tacrolimus en pommade (PROTOPIC® 0,03%) est efficace mais gras.

- Traitements systémiques

Si les traitements locaux ne suffisent pas on instaure un traitement par voie systémique (rétinoïde, méthotrexate ou ciclosporine). Les thérapies ciblées par REMICADE® ou ENBREL® ne seront utilisés que pour les cas sévères et résistant aux autres traitements.

8) Psoriasis des muqueuses (97)

Il regroupe les localisations buccales et génitales du psoriasis. On le retrouve rarement de manière isolé, mais lorsque c'est le cas, le diagnostic est particulièrement difficile est repose sur un examen histologique.

a) Aspect

Lorsqu'il se situe au niveau buccal, il peut se présenter sous différentes formes :

- Stries blanches linéaires irrégulières, entourées d'une zone érythémateuse atrophiee
- Lésions rondes ou ovalaires, bien délimitées, blanches-grisâtres ou érythémateuses

Lorsque les lésions sont génitales, elles ne se présentent pas de la même manière chez l'homme et chez la femme:

- Psoriasis vulvaire : les lésions sont érythémateuses mais non squameuses, et peuvent être accompagnées de fissures qui rendent ce psoriasis douloureux. Rarement prurigieuses, elle ne s'étend pas au vagin mais la face interne des petites lèvres peut être touchée. Le plus souvent, un psoriasis des grands plis est associé.
- Psoriasis pénien : on retrouve des macules érythémateuses non squameuses et non prurigineuses situées sur le gland. Souvent, un psoriasis inversé périanal est associé.

b) Diagnostics différentiels

La mycose buccale ou génitale présente les mêmes caractéristiques cliniques qu'un psoriasis, mais dans le cas de ce dernier, les lésions psoriasiques des muqueuses sont rarement isolées. Un prélèvement, avec mise en évidence ou non du champignon, permettra de différencier ces deux pathologies.

c) Traitements (98)

En première intention, on recommande l'utilisation d'un corticoïde local de faible activité (classe 3 ou 4), sous forme de crème chez la femme et plutôt de lotion chez l'homme. Si les lésions persistent, on augmente la force du corticoïde mais seulement

pour quelques semaines de traitement, car il provoque une atrophie de la peau, or elle est déjà très fine au niveau génital. Un autre topique peut également être ajouté, permettant de réduire l'utilisation du corticoïde donc ses effets indésirables. Il s'agit de la vitamine D ou du goudron en préparation magistrale. On peut également avoir recours à un immunosuppresseur par voie locale avec l'utilisation de tacrolimus (PROTOPIC® pommade). La voie systémique ne sera pas utilisée, sauf si le psoriasis des muqueuses est associé à d'autres lésions demandant le recours à ce type de traitement. Dans ce cas, on voit une nette amélioration des lésions des muqueuses.

9) Psoriasis palmo-plantaire (99)

Ce type de psoriasis a l'avantage d'être facilement reconnu. Cependant les mains et les pieds sont fortement exposés aux contraintes mécaniques. De plus, leur atteinte est associée à un fort handicap.

a) Aspect

Le psoriasis palmo-plantaire est peu érythémateux mais avec une hyperkératose très développée. Les plaques, bien délimitées, sont localisées au niveau des paumes de mains ou des plantes de pieds. Elles sont épaisses, squameuses et parfois, présentent même des fissures douloureuses (figure 49). On peut également retrouver des pustules récidivantes situées sur les plaques érythémato-squameuses des mains et des pieds.



Figure 49 : psoriasis palmo-plantaire (Journal international de médecine)

b) Diagnostics différentiels (100)

On peut confondre un psoriasis palmo-plantaire avec d'autres pathologies cutanées surtout lorsque ces lésions sont isolées. Son aspect est alors semblable à :

- Une mycose par trichophyton : surtout qu'il existe une surinfection par trichophyton dans 20% des psoriasis palmo-plantaire et qu'elle peut être responsable d'un phénomène de Koebner. Une biopsie permettra d'orienter le diagnostic.
- Un lichen plan hyperkératosique : cependant, les lésions ne sont pas bien délimitées, et il y a parfois présence d'un réseau buccal blanchâtre. De plus, si les ongles sont atteints, ils ne présentent pas l'aspect d'un psoriasis unguéal.
- Un eczéma de contact : les examens cliniques et même parfois histologiques ne permettent pas toujours de faire la différence entre ces deux dermatoses. Les patch-tests et l'interrogatoire peuvent aider au diagnostic.

- Un pityriasis rubra-pilaire : la forme débutante est semblable mais très vite elle prend un aspect jaunâtre et cireux permettant la distinction entre ces deux dermatoses.
- Un lymphome T : sa clinique peut débuter par une kératodermie palmo-plantaire mais son évolution permettra rapidement de dissocier les deux pathologies.
- Une kératodermie palmo-plantaire non psoriasique de la femme obèse en post-ménopause, mais celle-ci restera localisée à cette région du corps.

c) Traitements (101)

Comme pour les autres formes de psoriasis localisé, on débute toujours la prise en charge par un traitement local.

- Traitements locaux

Le traitement de première ligne reste l'hydratation cutanée et l'utilisation de kératolytiques appliqués matin et soir.

- Corticoïde topique puissant (classe1) :

La peau étant très épaisse, on aura recours au DERMOVAL® 0,05% en crème. Si la pénétration est insuffisante, on pourra l'administrer sous pansements occlusifs.

Les effets indésirables tels que l'atrophie de la peau et l'hypo-pigmentation, imposent une utilisation en traitement d'attaque uniquement, limité à quelques semaines. Le relai pourra être assuré par un corticoïde d'action plus faible ou un rétinoïde local.

- ZORAC® 0,1% (102)

Ce rétinoïde possède une action moins rapide mais à l'avantage de n'avoir pour seul effet indésirable qu'une irritation locale, et de présenter une action plus persistante dans la durée. Sa posologie sera d'une noisette de crème pour une paume de main, une fois par semaine, puis après accoutumance progressive de la peau quelques semaines plus tard, on augmente la fréquence des applications jusqu'à une fois par jour le soir.

- Photothérapie UVA ou UVB

On y aura recours uniquement dans les cas d'échec avec les traitements locaux.

- Traitements systémiques

Dans les cas étendus de psoriasis palmo-plantaire associé à d'autres lésions psoriasiques, des traitements par voies systémiques pourront être utilisés. On retrouve SORIATANE® à raison de 25-30 mg/jr ou encore le méthotrexate ou la ciclosporine A.

III. Les formes sévères : complications du psoriasis

Elles touchent moins de 10% des patients psoriasiques, et peuvent être la complication d'un psoriasis déjà présent (déclenchée par la prise de médicaments, l'arrêt d'une corticothérapie, un changement hormonal tel qu'une grossesse, une infection ...) ou inaugurer la maladie.

1) Psoriasis pustuleux (103) (104)

Il est difficile de donner une prévalence exacte pour cette forme sévère de psoriasis, cependant il serait évalué à moins de 10% des cas de psoriasis. Il existe une grande diversité de formes cliniques de psoriasis pustuleux mais toutes possèdent une unicité histologique.

a) Aspect

D'un point de vue histologique, on retrouve dans la partie supérieure de la couche épineuse la pustule de Kogöj-Lapierre, multiloculaire, stérile, et remplie de polynucléaires altérés. Ce psoriasis peut être localisé ou généralisé.

- Le psoriasis pustuleux localisé palmo-plantaire :

Il touche surtout les adultes de la cinquantaine, et se présente sous forme de lésions érythémato-squameuses parsemés de petites pustules blanche-jaunâtres de quelques millimètres de diamètre, devenant brunes en s'asséchant (figure 50). L'atteinte des paumes de mains (éminence thénar) et plantes de pieds (partie interne de la voûte et talons) est bilatérale, symétrique et évolue par poussées. Il existe une forme rare aigue, touchant toutes la surface palmaire (doigts et partie dorsale inclus) et plantaire, ainsi qu'une forme débutant dans la zone péri-unguéale d'un doigt, à la suite d'un traumatisme, mais respectant les paumes et les plantes : l'acrodermatite de Hallopeau. Elle s'accompagne souvent d'un onyxis ou péri-onyxis pouvant aller jusqu'à la perte de l'ongle.



Figure 50 : psoriasis pustuleux localisé palmo-plantaire (<http://smartfiches.fr/dermatologie/item-114-psoriasis/complications>)

- Le psoriasis pustuleux généralisé (de Von Zumbusch) :

Il y a altération de l'état général avec une fièvre à 40°C et apparition brutale de placards érythémateux, œdémateux, peu squameux au départ, prurigineux, recouvert progressivement de pustules. Les ongles s'épaississent et seul le visage, les paumes et les plantes restent le plus souvent sains. L'altération de la barrière cutanée peut conduire à une infection par staphylococcus aureus et à une forte déshydratation. Le pronostic vital est engagé. Parfois, il peut prendre un aspect annulaire avec des lésions centrifuges de quelques centimètres de diamètre et des

pustules apparaissant sur le front de propagation et laissant une desquamation résiduelle (figure 51). On parle alors de psoriasis pustuleux annulaire et circiné. Il n'y a alors pas d'atteinte de l'état général.



Figure 51 : psoriasis pustuleux généralisé (<http://smartfiches.fr/dermatologie/item-114-psoriasis/complications>)

Dans les deux cas, il existe des atteintes chez les enfants dès la naissance. Elles restent cependant rares, et d'évolution plus favorable que chez l'adulte.

b) Diagnostics différentiels

Le psoriasis pustuleux localisé palmo-plantaire peut être confondu avec :

- Une pustulose bactérienne : cependant les pustules sont uniloculaires et un prélèvement suivi d'une culture bactériologique orientera le diagnostic.
- Un eczéma de contact surinfecté : sa clinique est proche de l'acrodermatite de Hallopeau car le point de départ se trouve aux extrémités des doigts. Cependant, la pustule est uniloculaire.
- Une dermatophytose palmo-plantaire suppurée : mais celle-ci est unilatérale et asymétrique. De plus, un prélèvement avec culture mycologique orientera le diagnostic.
- Une pustulose de la maladie de Fiessinger-Leroy-Reiter (figure 52): l'étude histologique ne permet pas de les séparer, la lésion élémentaire étant identique. Sur un plan clinique, seul la localisation plus extensive, avec une atteinte des membres supérieurs et inférieurs voir du tronc, et parfois la présence d'un syndrome uréthro-conjonctivo-synovial, peut orienter le diagnostic vers cette pathologie.



Figure 52 : pied d'un patient atteint de la maladie de Reiter (http://fr.wikipedia.org/wiki/Syndrome_oculo-ur%C3%A9thro-synovial)

- Le syndrome SAPHO (Synovie, Acné, Pustulose palmo-plantaire, Hyperostose, Ostéite) : sa clinique est proche cependant on retrouvera une inflammation articulaire et des anomalies osseuses visibles par scanner, IRM, ou

scintigraphie, de façon concomitante ou décalée dans le temps par rapport à l'éruption cutanée (105).

- Le psoriasis pustuleux généralisé de Von Zumbusch peut être confondu avec :
- Une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) : il présente un érythème recouvert de pustules, d'apparition brutale, accompagné de fièvre (figure 53). On peut les différencier par étude histologique, via la présence d'un infiltrat d'éosinophile péri-vasculaire et la nécrose de kératinocytes.
- De plus, la cause est le plus souvent médicamenteuse. Ainsi, la prise 48 heures auparavant d'un macrolide, bêta-lactamine, inhibiteur calcique, carbamazépine ou de mercure peut orienter le diagnostic (106).



Figure 53 : Pustulose érythémateuse aiguë généralisée
(http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_30/site/html/4.html)

- Un syndrome de Lyell débutant : cette dermatose bulleuse, débute par une forte fièvre accompagnée de pustules, qui confluent rapidement, donnant un décollement de peau sous forme de lambeaux, semblable à un linge mouillé (signe de Nikolsky) (figure 54). Cette évolution ainsi que l'atteinte des muqueuses, permettent de différencier rapidement les deux pathologies.



Figure 54: syndrome Lyell (<http://www.revmed.ch/rms/2013/RMS-382/Formes-severes-d-hypersensibilite-medicamenteuse-retardee>)

- Une pustulose sous-cornée de Sneddon-Wilkinson : elle est cliniquement semblable à un psoriasis pustuleux annulaire avec des pustules centrifuges localisées essentiellement sur le thorax et l'abdomen. Un examen histologique montrant la présence de pustules uniloculaires permettra de différencier ses deux pathologies.

c) Traitements

Dans le cas d'un psoriasis sévère, les traitements locaux sont peu efficaces et la Puvathérapie donne des résultats trop variables. On a donc recourt à des traitements par voie systémique.

- L'acitrétine (SORIATANE®) (107)

En première intention, on administre ce rétinoïde à forte dose: 1mg/kg/jr. Cette dose est atteinte par paliers successifs de 5 ou 10 mg tous les quinze jours ou tous les mois, en débutant à 10 mg par jour au repas. Elle peut varier selon la tolérance de chacun, la dose thérapeutique efficace étant la plus forte dose n'entraînant pas d'effet indésirable. Ainsi on obtient une activité anti-inflammatoire par inhibition de la migration des polynucléaires neutrophiles des capillaires dermiques vers l'épiderme, et inhibition de la présentation d'antigènes par cellules de Langerhans. On retrouve également une diminution de l'hyperprolifération épidermique. Chez les femmes en âge de procréer, on peut le remplacer par ROACCUTANE® dont l'effet tératogène ne perdure qu'un mois après arrêt du traitement, contrairement aux deux ans de contraception obligatoire après arrêt de l'acitrétine, ce dernier s'accumulant dans les tissus adipeux. Au cours du traitement par un rétinoïde, il sera contre-indiqué, toute administration de tétracycline, pouvant entraîner un œdème cérébral. Une surveillance biologique avec un dosage des transaminases, du cholestérol et des triglycérides sera faite avant tout traitement par acitrétine, après 1 mois de traitement puis tous les trois mois. Une surveillance osseuse par scintigraphie sera également réalisée.

- Le méthotrexate ou la ciclosporine

On administre le méthotrexate ou la ciclosporine en deuxième intention, si le psoriasis résiste au rétinoïde ou si le patient présente trop d'effets indésirables (souvent lié à l'altération des téguments, xérose ophtalmique avec diminution de la vision, hyperostose, hyper-cholestérolémie, hyper-triglycéridémie, atteinte hépatique).

- Thérapies ciblées

En troisième intention, on propose une thérapie ciblée par infliximab ou adalimumab.

- Associations thérapeutiques

Il est conseillé pour augmenter l'efficacité des traitements, de les associer entre eux. Ainsi, on ajoutera à SORIATANE® :

- Des traitements locaux : si le caractère irritant de cette association est toléré.
- De la photothérapie : L'acitrétine permet de réduire l'épaisseur du stratum cornéum et d'augmenter l'action des rayons. Ainsi on réduit le nombre de séances, tout en augmentant le taux de blanchiment des lésions.
- Du méthotrexate : une surveillance hebdomadaire hépatique sera cependant obligatoire.
- Des thérapies ciblées : infliximab, adalimumab, pour bloquer la migration des polynucléaires neutrophiles.

2) Psoriasis érythrodermique (108)

Cette forme particulière de psoriasis peut survenir à n'importe quel moment évolutif de la maladie. Son incidence est estimée à 2,5 pour 1000 patients par année. Elle peut être unique ou récidivante.

a) Aspect

Ce type rare mais grave, correspond à un psoriasis généralisé touchant plus de 90 % des téguments (dont le cuir chevelu et souvent les ongles), alors que les muqueuses sont indemnes. Les lésions sont rouges vives, œdémateuses et squameuses. Ces dernières sont très épaisses sur les paumes des mains et les plantes de pieds, et forment même des lambeaux de peau, alors qu'elles restent fines au visage et au niveau des plis. L'ensemble de la peau peut-être sèche (due à la desquamation) ou humide avec des fissures (due à l'œdème), et elle dégage une forte odeur qui accompagne une sensation de brûlure (figure 55). La barrière cutanée étant endommagée, elle ne peut plus assurer son rôle de thermorégulateur (d'où l'apparition de fièvre, frissons) et par réaction directe, on observe une vasodilatation périphérique intense, accompagnée d'hypotension, d'insuffisance cardiaque et parfois de collapsus hypo-volémique.

Son rôle de barrière mécanique n'est plus assuré (d'où des surinfections généralisées avec une septicémie) ainsi que celui de régulateur hydro-électrolytique (d'où une déshydratation). Ces complications peuvent être responsables du décès. Le psoriasis érythrodermique, peut apparaître à n'importe quel stade de la maladie et peut même être inaugurale. Son installation peut être progressive ou au contraire rapide. Il peut être le résultat d'un traitement médicamenteux (tel que les antipaludéens) ou l'arrêt non programmé de corticoïdes ou autres thérapeutiques anti-psoriasiques (rétinoïdes, ciclosporine, méthotrexate). La photothérapie peut également en être le facteur déclenchant.



Figure 55 : psoriasis érythrodermique (<http://smartfiches.fr/dermatologie/item-114-psoriasis/complications>)

b) Diagnostics différentiels (109)

Il se différencie des autres érythrodermies (toxidermies, eczéma) par son atteinte universelle, son aspect squameux et sa durée (pouvant atteindre plusieurs mois). Lorsqu'il régresse, des lésions de psoriasis typique peuvent réapparaître. Un interrogatoire, sur les antécédents familiaux et personnels ainsi que sur un facteur déclenchant et une dermatose précédente permet de poser le diagnostic qui sera confirmé par l'évolution ultérieure voir par une biopsie cutanée (présence d'une

hyperplasie épidermique, d'un infiltrat lymphocytaire dans le derme superficiel, de polynucléaires neutrophiles dans la couche granuleuse).

c) Traitements

Les complications de ce psoriasis imposent généralement une hospitalisation, permettant une surveillance dermatologique et un suivi de l'état général du patient. On associe :

- Un traitement local, avec des bains antiseptiques et émollients. L'utilisation de corticoïdes locaux n'est pas conseillée car ils augmentent le risque de surinfection déjà élevé.
- Un traitement général, avec en première intention, le méthotrexate (NOVATREX®) en voie orale, intramusculaire ou intraveineuse, car il présente une action rapide (de 15 jours à 2 mois après la première prise). On peut également administrer la ciclosporine à 2,5mg/kg/jour en l'absence d'insuffisance rénale et d'hypertension artérielle. En deuxième intention, on utilise l'acitrétine (SORIATANE®) à 0,5-0,65 mg/kg/jour. Son délai d'action est de un à deux mois et il peut aggraver la sécheresse cutanée et augmenter le taux de cholestérol et de triglycérides.

3) Rhumatismes psoriasiques (110) (111) (112)

On remarque chez 5 à 7% des patients psoriasiques, un rhumatisme inflammatoire particulier associé aux lésions cutanées, avec la même prévalence chez les hommes et chez les femmes.

a) Aspect

Il s'agit d'un rhumatisme inflammatoire chronique associé le plus souvent à une dermatose psoriasique touchant 5 à 10 % des malades avec une prédominance à 35-45 ans. Le sexe ratio est égal à 1, même si les changements hormonaux de la femme (grossesse, ménopause) peuvent être des facteurs déclenchants. L'installation peut être lente ou au contraire brutale et évolue ensuite par poussées. Les douleurs sont principalement nocturne et matinale (donc non calmées par le repos), et la raideur des articulations limite les mouvements. On observe deux formes cliniques distinctes :

- Le rhumatisme psoriasique périphérique : il est caractérisé par une atteinte asymétrique des petites articulations des mains et des pieds (principalement inter-phalangiennes distales) associée ou non à une atteinte unguéale et à une ou deux grosses articulations. Dans 20 % des cas il peut être symétrique et ressembler à une polyarthrite rhumatoïde. Il y a gonflement des articulations avec un aspect dit « en saucisse » due à l'inflammation osseuse et synoviale. En radiologie on remarque une destruction osseuse (acro-ostéolyse) avec un aspect dit « en sucre d'orge sucé », associé à une prolifération anormale de tissu osseux fréquente au point d'insertion tendino-capsulo-ligamentaire (ostéophytose juxta-articulaire). Cette forme est plus présente chez la femme.
- Le rhumatisme psoriasique pelvi-rachidien : il est caractérisé par une atteinte axiale unilatérale et asymétrique, provoquant de simples douleurs lombo-

fessières puis, plus tardivement, rachidiennes. En radiologie, on note l'apparition de ponts osseux entre les vertèbres (principalement cervico-dorsale et dorso-lombaire) appelée syndesmophytose. Cette forme est plus fréquente chez l'homme. L'association d'une atteinte axiale à une atteinte périphérique est fréquente (50 % des cas).

Des facteurs génétiques prédisposant à l'apparition d'un rhumatisme psoriasique ont été trouvés, avec la présence de l'antigène HLA B27 lors d'une atteinte axiale, ou HLA DR4 lors d'une atteinte périphérique. Un phénomène de Koebner peut également déclencher ces rhumatismes dans 8 % des cas environ. A noter que le VIH est également un facteur de risque, avec un rhumatisme présent chez 2% des séropositifs contre 0,1% de la population générale.

b) Diagnostics différentiels

Dans 75 % des cas, l'atteinte rhumatismale est observée 10 à 12 ans après les premières lésions cutanées. Dans 10 % des cas, elle est inaugurale, et l'absence de dermatose complique alors le diagnostic. Il est important de distinguer un rhumatisme psoriasique d'une autre arthrite :

- La polyarthrite rhumatoïde : elle présente une inflammation d'au moins trois articulations, provoquant des douleurs nocturnes et matinales. L'atteinte est symétrique contrairement au rhumatisme psoriasique périphérique et les articulations inter-phalangiennes distales ne sont pas touchées. La réaction de Waaler-Rose, mettant en évidence par hémagglutination la présence d'un facteur rhumatoïde dans le sérum, est négative chez les malades atteints de rhumatisme psoriasique. L'atteinte cutanée permettra également d'orienter le diagnostic.
- La spondylarthrite ankylosante : elle présente une clinique proche du rhumatisme psoriasique axiale mais la sacro-iléite est souvent plus sévère et une réaction de Waaler-Rose positive ainsi que l'absence de lésions cutanées affirmeront le diagnostic.

c) Traitements systémiques

Il n'est possible que lorsque l'on est certain du diagnostic, posé par un dermatologue en collaboration avec un rhumatologue. Le schéma thérapeutique sera réalisé par ces deux médecins spécialistes.

- Antalgiques et anti-inflammatoires non-stéroïdiens

C'est le traitement de base du rhumatisme psoriasique, et il est parfois suffisant pour stabiliser la maladie. On évitera toutefois l'aspirine et l'indométacine qui pourrait exacerber la dermatose. Les anti-inflammatoires stéroïdiens tel que les corticoïdes sont à éviter, due à leur possible effet rebond.

❖ Sulfasalazine

En première intention on recommande l'administration de sulfasalazine (SALAZOPYRINE®) à 2g/jour surtout si il s'agit d'une atteinte périphérique. Son action anti-inflammatoire sera efficace sur les lésions cutanées et l'inflammation articulaire après 4 à 8 semaines de traitement. Une surveillance biologique (NFS, bilan hépatique) tous les quinze jours pendant deux mois puis tous les trois mois sera nécessaire ainsi qu'une surveillance cutanée, des complications par syndrome de Lyell, Steven-Johnson ou pustulose exanthématique étant possible. Les rétinoïdes ne sont pas conseillés car ils ont des effets indésirables osseux.

▪ Immunosuppresseurs

En deuxième intention, pour les patients résistants, présentant des effets indésirables ou pour les rhumatismes psoriasiques évolutifs, on administre :

❖ Methotrexate ou ciclosporine

❖ Leflunomide (ARAVA®)

Il peut être administré à la dose de 100 mg par jour, trois jours consécutifs, puis avec une dose d'entretien de 10 ou 20 mg par jour. Ce traitement demande une surveillance biologique (NFS, transaminases) due à son hémato/hépatotoxicité.

▪ Thérapies ciblées par inhibiteurs du TNF α :

Les molécules possédant une AMM pour les rhumatismes psoriasiques sont Etanercept, adalimumab ou infliximab.

Les traitements locaux et systémiques sont nombreux et ils présentent tous leurs effets indésirables. Un psoriasis léger ne pourra pas être traité comme un psoriasis sévère. Il est donc important de choisir la bonne option thérapeutique selon la forme clinique présente. C'est le but du tableau récapitulatif suivant :

Traitements		Psoriasis en plaques	Psoriasis unguéale	Psoriasis du cuir chevelu	Psoriasis du visage	Psoriasis des plis	Psoriasis des muqueuses	Psoriasis palmo-plantaire	Psoriasis pustuleux	Psoriasis érythro-dermique	Rhumatismes psoriasiques
l o c a u x	Emollients				+						
	Kératolytiques	1	1 (urée 15%)	1	1			1			
	Réducteurs			2							
	Corticoïdes		1					1			
	Vitamine D3		2	2		1	1 (classe 1, 2)				
	Vitamine A								1		
	Tacrolimus (hors AMM)					3	1	2			
uv	Photothérapie		2			4		2	3		
s y s t é m i q u e s	Ciclosporine A	2				2		3	2	1	2
	Méthotrexate										
	Rétinoïdes										
b i o t h é r a p i e	Etanercept	3				3		3 (en association avec rétinoïdes)			3
	Adalimumab										
	Infliximab										
	IL	Ustekinumab	4								
Anti- inf	Sulfasalazine										1
	Léflunomide										2

IV. Autres approches thérapeutiques

Tous les traitements décrits auparavant (figure 56) ont permis une avancée majeure dans la prise en charge du psoriasis.

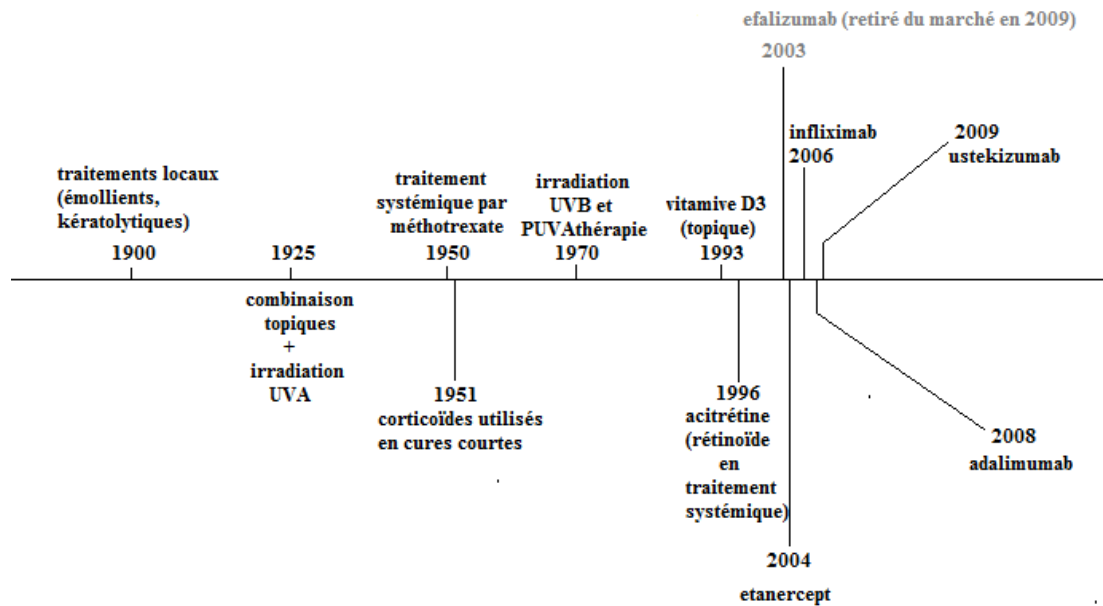


Figure 56 : Les avancées thérapeutiques au fil du temps (d'après les données en 2015 recueillies pour chaque molécule)

Cependant, ils ne sont pas dénués d'effets indésirables et pour certains patients, ils peuvent même être contre-indiqués. De plus, on remarque que les patients sont dans la demande d'autres traitements adjuvants pour améliorer la prise en charge de leur pathologie. Il est donc important de se poser la question des découvertes, de l'efficacité et de l'utilisation d'autres thérapies que nous allons traiter à présent.

1) Homéopathie (113) (114)

Ce terme a été proposé par S. Hahnemann en 1796 et vient du grec « *homoios* » signifiant similaire et « *pathos* », maladie. Cette médecine non conventionnelle repose sur quatre principes :

- Le principe de similitude : « *similia similibus curentur* » qui signifie « que le semblable soit soigné par le semblable ». Pour S. Hahnemann, un patient ne devrait être traité qu'au moyen d'une substance, produisant chez un individu sain, des symptômes semblables à ceux présentés par la personne affectée.
- Le principe de l'infinitésimale et de la dynamisation : La toxicité des substances utilisées a conduit S. Hahnemann à les diluer. Il remarque alors une perte des effets thérapeutiques au fur et à mesure des dilutions. C'est de cette observation qu'est née la nécessité de dynamiser après chaque dilution pour conserver ses effets pharmacologiques. Contrairement à ce que pensait Paracelse « *Rien n'est poison, tout est poison : seul la dose fait le poison* », qui est le fondement de la thérapie classique, pour laquelle, l'effet de la substance dépend de sa quantité, en homéopathie, ce n'est pas la dose finale qui produit l'effet

mais bien la dynamisation. Cette dernière est à l'origine de chocs entre les molécules et permet la transmission de l'efficacité thérapeutique.

- Le principe d'individualisation : « *il n'y a pas de maladie, seulement des malades* » est le fondement de la pensée des homéopathes. Cette médecine est centrée sur le malade plutôt que sur la recherche d'une pathologie donnée, et lors d'une consultation, le patient est interrogé sur ses symptômes, ses sensations et son histoire personnelle, d'où la longueur du dialogue.
- Le principe du remède unique ou « *similimum* » signifiant « *le plus semblable* ». Selon S. Hahnemann, il ne faut donner au malade qu'un seul médicament simple à la fois, celui dont les symptômes ont le plus de ressemblance avec la totalité des données recueillies par le médecin homéopathe. Les substances ne doivent pas être données en association puisqu'elles ont été testées séparément chez l'individu sain et qu'on ne connaît pas les effets provoqués par leur combinaison.

Les principes d'individualisation et du remède unique sont à l'origine des divergences qu'il existe entre deux manières distinctes de pratiquer cette médecine : L'homéopathie uniciste et l'homéopathie pluraliste, que nous allons traiter ci-dessous.

a) L'homéopathie uniciste

Elle est à la recherche de la substance unique, adaptée au malade, qui permettra l'amélioration voir la disparition des symptômes mais également une évolution dans son interaction avec son milieu bio-psycho-social. Elle cherche à rééquilibrer la force vitale et les fonctions (appétit, sommeil, sérénité, relations...). Une fois cette substance trouvée, on fait varier les dilutions selon l'évolution des symptômes et de l'état général du patient. C'est pourquoi, on a recourt à une grande variété de substances et de dilutions. L'homéopathie uniciste sera l'équivalent d'un traitement de fond puisqu'il analyse l'intégralité des symptômes de la personne et non uniquement ceux liés à la maladie. Il est donc impossible dans cette thèse, d'établir le traitement homéopathique uniciste d'un psoriasis donné puisqu'il variera d'un patient à l'autre.

b) L'homéopathie pluraliste

Elle recherche, selon le principe de similitude, les substances qui permettront l'amélioration voir la disparition des symptômes de la maladie. Elle n'est donc pas centrée sur le malade mais sur la pathologie. Or, il existe un nombre restreint de maladies, expliquant le nombre plus restreint de substances utilisés par ces homéopathes. Les dilutions utilisées sont également plus restreintes. L'homéopathe pluraliste est facilement reconnaissable puisque ces prescriptions comportent plusieurs médicaments, composés d'une ou de plusieurs substances, pris successivement ou en alternance. Cette approche de l'homéopathie sera utile pour traiter les crises aiguës de psoriasis. On peut établir une liste des substances utilisées selon le type de psoriasis puisqu'elles s'appliquent à tout individu atteint. C'est ce que nous allons aborder à présent (figure 57).

- Traitement selon l'aspect clinique des lésions (115) (116) (117)

Pour les dilutions basses (9CH), on administre cinq granules le matin et le soir pendant toute la durée de la crise. Pour les hautes dilutions (15CH), on prescrit une dose par semaine pendant un mois (figure 57).

- Psorinum 9CH (1 dose par semaine pendant 2 mois): le plus tôt possible, dès l'apparition de la plaque de psoriasis. Plutôt conseillé pour un psoriasis des plis ou du cuir chevelu. Son action est antiprurigineuse.
- Arsenicum Album 9CH (5 granules matin et soir): squames poudreuses (semblables à de la farine), dont chaque poussée est plus importante que la précédente. Il a une action kératolytique. Le patient a le profil d'une personne anxieuse et agitée.
- Kalium Arsenicum 5CH (5 granules matin, midi et soir) ou 15CH (1 dose/semaine) est un bon agent kératolytique utilisé pour des squames épaisses.
- Berberis Aquifolium en teinture mère (TM) : squames fines sur une peau sèche et rugueuse, accompagnées de prurit et de brûlures.
- Berberis Vulgaris 5 CH (5 granules matin et soir) : pour un psoriasis circiné.
- Arsenicum Iodatum 5CH (3 granules matin, midi, soir) : squames sèches, peau froide mais avec une sensation de chaleur interne. Son action est anti-inflammatoire.
- Sepia Officinalis 15 CH : pour toutes les lésions pigmentées. Son profil est celui de la femme migraineuse. On le recommande pour des psoriasis fissurés.
- Natrum Muriaticum 9CH : la peau est sèche dans sa globalité, même sur les parties non atteintes. Le profil psychologique du patient est celui d'un sujet jeune, maigre mais qui mange beaucoup, hyperémotif, triste, qui se plaint dans l'isolement. Son action est ici émolliente, afin de réhydrater la peau et d'éviter le phénomène de Koebner.
- Zea Italica en TM ou basse dilution : lésions cutanées sèches inflammées. Il draine ces lésions pour lutter contre les molécules pro-inflammatoires.
- Hydrocotyle Asiatica 5CH ou Natrum Sulfuricum 5CH (3 granules, matin, midi et soir) : squames larges et épaisses avec induration (derme inflammé) et/ou présence d'un prurit. Il est utilisé pour son action cicatrisante. De plus il limite la perméabilité des vaisseaux sanguins donc il est anti-œdémateux.
- Petroleum : plaques de psoriasis et peau saine sèches, aggravés par le froid. On le recommande pour traiter des psoriasis fissurés.

- Traitement selon la localisation des lésions :

❖ Cuir chevelu :

- Le profil du malade est celui d'un sujet fragile du foie : Berberis Aquifolium ou Mahonia Aquifolium.
- Autres profils :
Natrum Muriaticum 5CH en granules ou 15CH en doses et Arsenicum Album 5CH en granules (5 granules, 4 fois par jour) ou 12CH en doses (1 dose tous les 3 jours) pour son pouvoir kératolytique et son action anti-anxiogène.

❖ Visage :

- Lésions localisées autour des yeux et des oreilles : Chrysarobinum
- Lésions localisées uniquement autour des oreilles : Teucrium 5CH
- Lésions localisées uniquement autour des sourcils : Phosphorus 9CH
- Lésions localisées autour des articulations : Manganum Metallicum
- Lésions des coudes et des genoux : Kalium Arsenicum 5CH

❖ Palmo-plantaire :

- Medorrhinum pour les lésions des mains accompagnées d'une forte sudation.

❖ Psoriasis inversé et/ou unguéal et/ou pubis :

- Accompagné de lésions brunâtres : Sepia Officinalis 5CH en granules ou 15CH en doses.
- Accompagné de fissures ± saignements : Phosphorus 5CH en granules ou 15CH en doses.
 - Traitement du stress, inducteur de la poussée de psoriasis (118)
- Ignatia Amara 9CH en granules ou 15CH en doses.
- Lycopodium 9CH est spécifique des dermatites dont le stress est une composante non négligeable. Il est administré au patient dont le profil est celui d'un sujet renfermé, hypersensible, méfiant, susceptible, rancunier et manquant de confiance en soi.

Propriétés	Souche utilisée	Aspect des lésions								
		Cuir chevelu	plis	Coude-genoux	Palmo-plantaire	visage	Psoriasis en plaques			
							épaisses	circinées	sèches	fissuré
Anti-prurigineux	Berberis Aquifolium	+								
	Psorinum	+	+							
	Teucrium					+				
Kératolytique	Arsenicum album	+		+	+		+			
	Kalium arsenicum			+	+		+			
Anti-inflammatoire	Berberis vulgaris							+		
	Arsenicum iodatum ou Petroléum								+	
	Zea italica								+	
	chrysarobium					+				
Anti-œdémateux	Hydrocotyle									+
Anti-inflammatoire et sudation	Phosphorus					+			+	
Emollient	Sepia officinalis		+						+	
	Natrum muriaticum	+						+		
Anti-stress	Ignatia amara					+				
	Lycopodium clavatum					+				

Figure 57 : Tableau récapitulatif des traitements homéopathiques et de leurs actions et indications, créé à partir des données ci-dessus

Le recours à l'homéopathie ne fait pas l'unanimité auprès des différents acteurs de la santé. Beaucoup ne voit en lui qu'une action placebo. Pourtant, plusieurs études ont montrées des véritables améliorations aussi bien des lésions, que de l'état général (sommeil, épanouissement au travail, amélioration de la vie quotidienne) lorsqu'il est administré en complément des traitements dermatologiques classiques. De plus, contrairement aux autres thérapeutiques, celle-ci ne présente aucun effet indésirable et aucune contre-indication et interactions médicamenteuses.

2) Aromathérapie (119)

Le mot « aromathérapie » a été créé en 1928, après les premières études sur les propriétés chimiques des huiles essentielles. Cependant, leur utilisation est bien plus ancienne, puisque l'extraction des substances aromatiques des plantes débuta avec l'invention de la distillation au cours du XI^{ème} siècle. Les huiles essentielles, hydrophobes et non grasses, sont produites par expression à froid ou distillation à la vapeur d'eau d'une partie de plante (bourgeon, racine, fruit, écorce...). On y retrouve alors le concentré des molécules actives du végétal : phénols, cétones, aldéhydes, terpènes, benzoïdes... jusqu'à 250 molécules différentes dans une seule huile essentielle. Même si elle appartient aux médecines naturelles, il est important de préciser qu'elle n'en est pas pour autant une médecine douce puisqu'elle peut-être responsable de nombreux effets indésirables. C'est pourquoi, elle ne pourra pas être administrée à un enfant de moins de 7 ans, à une femme enceinte ou allaitante, à une personne âgée et aux épileptiques.

Souvent trop forte pour être utilisées pures en application locale, elles seront diluées dans une huile végétale. Pour une administration par voie systémique, elle pourra être déposée sur un sucre, un morceau de pain ou un comprimé neutre.

a) Application locale

Certaines huiles essentielles, non dermocaustiques, vont pouvoir agir de façon locale, par application cutanée. Pour cela, elles seront diluées dans des huiles végétales avant d'être appliquées.

- Huiles végétales

Il est important de bien choisir l'huile végétale dans laquelle sera diluée notre huile essentielle car n'est pas qu'un simple vecteur, mais possède également des propriétés nutritives, antiprurigineuses et anti-érythémateuse (figure 58).

▪ Huile d'amande douce

Inscrite à la pharmacopée française, elle est recommandée pour les épidermes fragiles, irrités, érythémateux, voir fissurés. Elle forme un film protecteur à la surface de la peau. Elle possède beaucoup de vitamine E, acides oléique et linoléique, qui participent à la réparation cellulaire (propriétés antioxydante). Elle sera contre-indiquée uniquement dans le cas d'allergie aux fruits à coque (amandes, noisettes, noix, pistaches...).

- Huile de calophylle

Elle est particulièrement conseillée dans le cas d'affections dermatologiques tel que l'eczéma et le psoriasis. Riche en acides oléiques, linoléiques, palmitiques et stéariques, mais également en calaustrallines, ils permettent la cicatrisation et la réparation cutanée. La forte teneur en polyphénols, participe à l'action antioxydante et cicatrisante. Ils sont également protecteurs des vaisseaux et limitent l'angiogénèse. Cette huile végétale sera idéale pour diluer l'huile essentielle d'Hélichryse italienne.

- Huile d'argan

Cette huile est riche en acide gras insaturés. Ils se lient aux phospholipides membranaires et lui confère ses propriétés hydratantes. Sa teneur élevée en vitamine E est responsable de son action antioxydante. Elle est un très bon vecteur de diffusion cutanée des huiles essentielles de Lavande fine et Hélichryse italienne, utilisées dans le traitement du psoriasis.

- Huile de macadamia

Elle convient particulièrement aux peaux sèches et fragiles. Sa forte teneur en acide palmitique (un des composants du sébum), explique sa bonne pénétration cutanée et son rôle protecteur en renforçant le film hydrolipidique.

- Huile de jojoba

Elle est adaptée aux peaux sèches (elle renforce le film hydrolipidique) ou grasses (elle régule la sécrétion de sébum). Elle est également conseillée en masque capillaire. Elle est utilisée pour diluer l'huile essentielle de Géranium bourbon.

- Huile de rose musquée

Comme l'huile d'amande douce, elle est riche en vitamine E et acide linoléique, protecteurs des cellules via leur action antioxydante. Egalement riche en vitamine A, elle améliore l'élasticité de la peau et réduit ainsi le phénomène de Koebner. Les rétinoïdes (dérivés de la vitamine A sont bien connus dans le traitement du psoriasis). Elle complète efficacement l'action de l'huile essentielle de Géranium bourbon, d'Hélichryse italienne et de Lavande fine.

- Huile de Bourrache et huile d'Onagre

Ce sont les huiles végétales les plus riches en acide gras gamma-linolénique (24g/100g pour l'huile de bourrache et 8g/100g pour l'huile d'onagre). Ces acides gras sont les précurseurs des prostaglandines E1 (PGE1) au détriment des PGE2 dont son précurseur l'acide arachidonique, est retrouvé dans les laitages et la viande. Or les PGE2 favorisent l'inflammation alors que les PGE1 stimulent les lymphocytes T qui exercent alors leur fonction de police sur les lymphocytes B, en veillant à ce qu'ils n'attaquent que les corps étrangers et non ces propres tissus.

Composants = propriétés	HUILES VEGETALES							
	Amande douce	Calophylle	Macadamia	Argan	Jojoba	Rose musquée	Bourrache	Onagre
Acides gras polyinsaturés (linoléiques)	26%	32%	2%	32%		44%	36%	74%
Vitamine E	+	+		+	+	+	+	+
	(28mg/100g)					(130mg/100g)	(127mg/100g)	
Phytostérol	+			+	+		+	+
Vitamine A						+		
Calaustralline, inophylline		+						
Squalènes						+		
Vitamine K						+		
Polyphénols		+						

Figure 58 : Tableau comparatif des composants actifs présents dans les huiles végétales, créé à partir des données ci-dessus

Légende : Acide linoléique : plus un acide gras est insaturé et plus il possède de propriétés anti-inflammatoires ; Vitamine E : action antioxydante ; Phytostérol : améliore la fonction de barrière de la peau, l'action anti-inflammatoire, la protection aux UV et au vieillissement cutané ; Vitamine A : rétinoïde ; Calaustralline et inophylline : action cicatrisante ; Squalènes : action émolliente ; Vitamine K : limite l'érythème cutané et stimule la coagulation, Polyphénols : antioxydant, cicatrisant cutané, stimulation de la circulation veineuse

Après étude de ce tableau, on recommande donc l'utilisation de la rose musquée pour des patients psoriasiques non traités par un rétinoïde en topique ou en systémique. En effet, cette huile possède de nombreuses molécules actives agissant contre les effets cutanés de la maladie. Au contraire, l'huile de jojoba semble peut adaptée pour traiter cette dermatose.

- Huiles essentielles (120)

L'analyse par chromatographie en phase gazeuse permet d'établir le profil chimique d'une huile essentielle, et son composé majeur, responsable de l'effet thérapeutique. Pour qu'une partie de plante donnée, possède toujours le même profil chimique, elle doit être chemotypée, c'est-à-dire être de la même espèce, provenir de la même région (pour avoir poussé sur un sol, avec un climat, un ensoleillement, une altitude...identiques).

▪ Anti-inflammatoires (121)

Les molécules aromatiques contenues dans ses huiles sont capables d'exercer un contrôle négatif sur l'inflammation présente lors d'une crise de psoriasis. On retrouve les molécules dite « négativantes » car elles provoquent une perte d'électrons des tissus inflammés. C'est le cas du Chamazulène (sesquiterpènes

retrouvé en grande quantité dans la **Camomille allemande** (*Matricaria recutita*). On retrouve dans cette même fleur d'autres sesquiterpènes tel que le α -bisabolol aux propriétés anti-inflammatoires mais également apaisantes, anti-prurigineuses et régénératrices cellulaires. Ce dernier, présent à 50% dans la fleur de Camomille allemande, est retrouvé à 97% dans l'huile extraite du bois de **Candeia** du Brésil. Les autres sesquiterpènes anti-inflammatoires sont le zingibérène du **Curcuma** (*Curcuma longa*) et l'élémane de la **Myrrhe** (*Commiphora molmol*). L'avantage des sesquiterpènes est que ces molécules ne sont aucunement irritantes et peuvent donc être utilisées directement sur la peau. D'autres molécules ont des propriétés anti-inflammatoires mais leur caractère caustique oblige une administration par voie orale.

- Cicatrisantes

Elles possèdent des cétones ayant la capacité d'accélérer la vitesse de réparation cellulaire. Il s'agit de l'huile essentielle de **Ciste** (*Cistus ladaniferus*), de **lavande vraie** (*Lavandula vera*), de **Géranium Bourbon** (*Pelargonium Graveolens*), d'**Hélichryse italienne** (*Helichrysum italicum*) et de **Myrrhe** (*Commiphora myrrha*).

- Anxiolytique (122)

Certaines huiles essentielles, lorsqu'elles sont administrées par inhalation, possèdent des molécules ayant la capacité de traverser la barrière hémato-encéphalique et d'interagir avec le système nerveux central. C'est le cas du citral de la **verveine citronnée** et de la **Mélisse officinale**. On retrouve également un composé azoté, l'antranylate de méthyle, concentré dans l'huile essentielle de **Mandarinier**, extrait des feuilles et du zeste, et le linalol de la lavande officinale dite **lavande vraie** et du **Géranium Bourbon**.

b) Voie systémique (123) (124)

Certaines huiles essentielles sont préférentiellement administrées par voie orale pour éviter d'agresser une peau déjà irritée. C'est le cas des huiles avec un taux élevé de molécules aromatiques comme les phénols (retrouvé en grande quantité dans l'huile essentielle d'**origan**, *Thymus capitatus linnaeus*) ou les aldéhydes aromatiques (dans la **cannelle**, *Cinnamomum cassia*) qui sont dermocaustiques. On prendra donc soin de les diluer dans une huile végétale à 10% et de les encapsuler dans une gélule pour atténuer cet effet.

Ces huiles sont des immuno-régulateurs permettant de diminuer l'inflammation. Elles ne seront utilisées que sur une période de 7 à 21 jours et si une nouvelle cure doit être envisagée, on laissera une fenêtre thérapeutique de 7 jours. De plus, il est conseillé d'associer la prise de ces huiles essentielles avec un hépato-protecteur tel que l'artichaut ou le radis noir.

Les huiles essentielles, comme la phytothérapie, sont de plus en plus populaires, et leur utilisation est en hausse. Grâce à l'ethnobotanique, on découvre encore aujourd'hui de nouvelles plantes et avec les techniques d'extractions qui deviennent de plus en plus performantes, donnant des molécules actives de plus en plus pures, cette thérapeutique ne peut qu'évoluer et continuer à se répandre.

Huiles essentielles locales	Propriétés			
	Anti-inflammatoire (sesquiterpènes)	Apaisante, Antiprurigineuse (α -bisabolol)	Cicatrisante (Cétones)	Anxiolytique
Matricaria recutita	+ (50% α -bisabolol)	+		
Bois de candeia	++ (97% α -bisabolol)	++		
Curcuma longa	+ (zingibérène)			
Myrrhe	+ (élémane)		+	
Ciste			+	
Lavande vraie			+	+ (linalol)
Géranium Bourbon			+	+ (linalol)
Hélichryse			+	
Verveine citronnée				+ (citral)
Mélisse				+ (citral)
Mandarinier				+ (azolé)
Origan, Cannelle (voie orale)	+			

Figure 59 : Tableau comparatif de la composition chimique des huiles essentielles et de leurs propriétés associés, créé à partir des données ci-dessus

Selon les facteurs déclenchant (stress), ou les symptômes responsables d'une diminution de la qualité de vie (prurit...), on choisira donc d'utiliser une huile essentielle donnée plutôt qu'une autre (figure 59).

3) Phytothérapie (125)

L'utilisation des plantes est une pratique ancestrale que l'on retrouve dans la pharmacopée chinoise et indienne. Aujourd'hui toutes les plantes inscrites à la pharmacopée française peuvent être délivrées en pharmacie pour répondre à un besoin thérapeutique. Dans le cas d'un psoriasis, plusieurs catégories de plantes peuvent être envisagées.

a) Les plantes hydratantes, émollientes et antioxydantes

L'huile végétale d'olive, obtenue par pression à froid du fruit d'*Olea europaea*, est riche en acides gras insaturés, aux propriétés hydratantes, et en squalènes, ayant des propriétés émollientes. De plus, on retrouve des antioxydants naturels avec le tocophérol (vitamine E), la chlorophylle et les polyphénols. Les stérols, apportent pour leur part, les propriétés cicatrisantes. Elle sera donc bénéfique, appliquée localement sur les lésions psoriasiques.

b) Les plantes hydratantes et stimulatrices de la différenciation kératinocytaire (126) (127) (128)

Selon Aburjai T et al. (2003), un extrait éthanoïque du gel d'*Aloe vera*, riche en acides aminés (on en retrouve 18 des 22 dit essentiels), stimule la différenciation des kératinocytes (réduite lors d'une crise de psoriasis). Son efficacité anti-psoriasique, serait comparable à celui du tazarotène 0,1% en gel (81,95% pour l'*Aloe vera* contre 87,94% pour le rétinoïde). De plus, cet extrait à l'avantage de ne pas affiner l'épaisseur de l'épiderme contrairement au tazarotène. Il contient également 20 minéraux dont le magnésium ayant un effet bénéfique contre le stress, des sucres capables de retenir une grande quantité d'eau responsables de son rôle hydratant, de la lectine, essentielle pour la cicatrisation, des saponines antiseptiques et la bradykinase. On peut également avoir recours au Ginseng coréen (*Panax Ginseng*), signifiant « *racine homme, source de vie et longévité* », utilisé depuis plus de 5000 ans. Les ginsénosides qu'il contient, activent la différenciation des kératinocytes tout en réduisant leur kératinisation (phénomène inverse de celui rencontré dans une lésion psoriasique).

c) Les plantes kératolytiques (129)

L'huile végétale de tournesol, extraite de la graine d'*Hélianthus annuus*, est riche en acides gras polyinsaturés, particulièrement en acide linoléique (oméga 6) retrouvé à 67%, aux propriétés anti-inflammatoires et en acide gras monoinsaturés, l'acide oléique (oméga 9) à un taux de 19,7%. On y retrouve également de la vitamine E. Or, ces trois molécules sont antioxydantes et participent à la réparation cellulaire. Les acides gras insaturés se lient aux phospholipides membranaires et sont ainsi hydratant en limitant la perte hydrique. De plus, cette huile possède des propriétés kératolytiques, et augmente ainsi l'élimination des squames, améliorant l'aspect de la lésion et facilitant l'action du traitement associé.

d) Les plantes cicatrisantes (130)

D'après A.Talal et al. (2003), *Artemisia vulgaris* et *Artemisia absinthum* sont utilisées dans les maladies de peau et les plaies ulcéreuses pour leurs propriétés cicatrisantes. On réalise des cataplasmes chauds après macération des sommités fleuris. La molécule active, aux propriétés anti-inflammatoires, apaisantes et cicatrisantes, est l'azulène. Cet hydrocarbure aromatique polycyclique est un monoterpène que l'on retrouve également dans la Camomille allemande (*Matricaria Recutita*) ou Camomille romaine (*Anthemis nobilis*). C'est pourquoi, ces dernières sont également utilisées en lotion ou pommade comme traitement adjuvant du psoriasis. Leur couleur bleuté provient de cette molécule, dont le préfixe « azul » signifie « bleu » en espagnol.

Une autre plante peut également être utilisée en préventif (pour contrôler les poussées par ses actions antioxydantes, anti-inflammatoires et inhibitrices de la peroxydation lipidique) ou en curatif (pour ses actions cicatrisantes et inhibitrices de la phosphorylase kinase), il s'agit du Curcumin (*Curcuma longa*).

On récolte le rhizome (partie de la plante riche en curcumine) pour en faire une bouillie, que l'on nettoie, sèche, et dont on récupère une poudre jaune. On réalise alors un cataplasme par ajout d'eau, à appliquer trois fois par jour.

Le souci (*Calendulae officinalis*) possède également des propriétés protectrices cutanées en préventif, et cicatrisantes des plaies en curatif (131).

e) Les plantes anti-inflammatoires (132)

Ces plantes peuvent agir à différents niveaux de la cascade réactionnelle responsable de l'inflammation.

- Les plantes bloquant la cyclo-oxygénase et/ou lipo-oxygénase (133)

Elles empêchent le métabolisme de l'acide arachidonique en prostaglandines, leucotriènes et thromboxanes, pro-inflammatoires (figure 60). Ces plantes, sont par conséquent riches en acides linoléiques aux propriétés anti-inflammatoires.

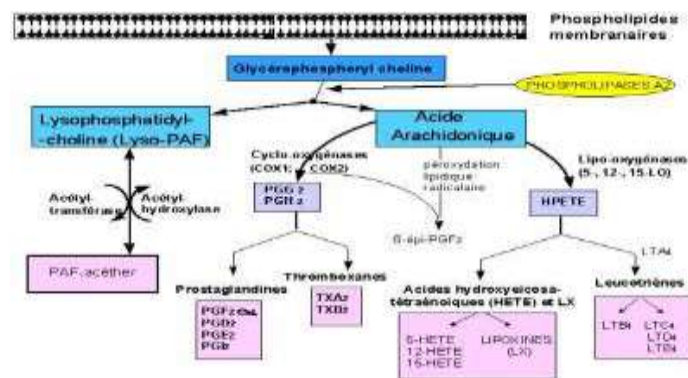


Figure 60 : Voies de synthèse des molécules pro et anti-inflammatoires (<http://e-allergo.com/immunologie-et-g%C3%A9n%C3%A9tique/polynucl%C3%A9aires-%C3%A9osinophiles>)

- Le basilic (*Ocimum basilicum*) dont on récolte l'huile.
- La courge (*Cucurbita pepo*) dont on utilise les graines pour en extraire l'huile.
- Les fleurs de camomille romaine et allemande (*Matricaria recutita* et *Anthemis nobilis*) sont riches en azulène mais également en lévomenol, qui inhibent la synthèse des leucotriènes. On y retrouve également des dérivés de flavones (apigénine, lutéoline) et de l' α -bisabolol qui ont montrés, sous forme de pommade, une efficacité supérieure (en terme de diminution du prurit, de l'érythème et de la desquamation), à l'indométacine, à la phénylbutazone ou à l'hydrocortisone 0,1% (anti-inflammatoires de synthèse).
- Le calendula (*Calendula officinalis*), dont les fleurs sont riches en faradiol, molécule inhibitrice des cyclo et lipo-oxygénases. Son extrait présente une action comparable à celle de l'indométacine.
- L'hamamelis (*Hammamelis virginiana*), dont l'extrait hydro-alcoolique de l'écorce et/ou des feuilles est appliqué en topique. Riche en tanins et en proanthocyanidines, ces molécules inhibent la 5-lipo-oxygénase responsable de la synthèse des leucotriènes B4.
- Le chardon marie (*Silybum marianum*), est riche en Silibinin, inhibiteur puissant de la synthèse de leucotriènes B4 par les leucocytes.
- Les extraits des feuilles d'*Acanthus mollis*, *Artemisia arborescens* ou *Achillea ligustica* ainsi que celui des parties aériennes fleuries d'*Inula viscosa*, sont dotés d'une forte activité anti-inflammatoire en agissant à différents niveaux :
 - Les voies COX et LOX : ils inhibent COX-1 et 5-LOX et augmentent la biosynthèse par les plaquettes de 12/15(S)-HETE (inhibiteur de 12/15-LOX)

- Ils inhibent l'activation du facteur nucléaire NFK β (inhibiteur de la biosynthèse des eicosanoïdes HETE). Donc ils favorisent la biosynthèse de ces facteurs inhibiteurs LOX.

Ces extraits ne présentent qu'une modeste activité antioxydante, ce qui nous permet d'écarter l'hypothèse d'une activité anti-inflammatoire non spécifique, les enzymes COX et LOX étant redox-sensibles.

- Les plantes inhibitrices de la prolifération lymphocytaire (134) (135)

L'extrait aqueux de la partie aérienne de la pensée sauvage (*Viola tricolor*), à une concentration de 30pg/ml, diminue la sécrétion d'IL-2, de TNF α et d'INF γ de 68% via ses peptides circulaires appelés cyclotides.

- Les plantes inhibitrices des cytokines pro-inflammatoires (136)

Un extrait purifié de 1 mg de Ginkgo (*Ginkgo biloba*), possède des polysaccharides réduisant significativement la concentration de plusieurs facteurs pro-inflammatoires (TNF α , NFK β , IL-6, NO) et augmente la concentration d'IL-10, une cytokine anti-inflammatoire. Son action est supérieure à celle produite par 1 mg de prednisolone.

- Les plantes anti-œdémateuses.

La fleur du trèfle rouge (*Trifolium pretense*) est riche en isoflavones diminuant la réaction œdémateuse associée à l'inflammation.

f) Les plantes anti-angiogéniques (137)

La racine de *Longifolia Eurycoma* purifiée, est riche en agents anti-angiogéniques (eurycomanose, eurycomanol et 13 α (21)-epoxyeurycomanone), qui inhibent in vitro, la néovascularisation de l'embryon de poulet et les micro-vaisseaux de l'aorte du rat. De plus, elle inhibe la prolifération, migration et différenciation des cellules endothéliales.

Extraits de plantes	Huile d'olive	Aloe Vera	Ginseng Coréen	Huile Tournesol	Armoise vulg- Absinthe	Curcumin	Basilic Courge Hamamelis Chardon Marie Acanthe Armoise Arb Achille Inule visq	Camomille allemande et romaine	Viola tricolore	Ginkgo Biloba	Trèfle rouge	Eurycoma Longifolia
Propriétés												
Emollientes (acide gras polyinsaturés)	X	X		X								
Antioxydantes (vitamine E, polyphénols)	X			X		X						
Cicatrisantes	X (stérol)	X (lectine)			X (azulène)	X						
Anxiolytiques		X										
Stimulant la différenciation kératinocytaire		X	X									
kératolytiques			X	X								
anti - infl	Inh PK Inh COX/LO X				X	X	X	X				
	Inh TNF α								X	X		
Anti-œdémateuses (flavonoïdes)								X			X	
Anti-angiogéniques												X

4) Acupuncture (138) (139)

Selon la tradition chinoise, les méridiens sont des canaux énergétiques parcourant le corps et apportant aux différents tissus, l'énergie dont ils ont besoin. Si ce courant rencontre un obstacle, il est responsable du mauvais fonctionnement de l'organe et il faut alors modifier le parcours pour rétablir son approvisionnement. C'est à l'aide d'aiguilles introduites sur ces méridiens (ou rarement en dehors du trajet) que l'on rééquilibre le courant normal responsable du bon fonctionnement du corps humain. La majorité des points d'acupuncture correspondent à une terminaison nerveuse. Ainsi, lorsque l'on pique à l'aide d'une aiguille, il y a libération d'enképhalines possédant un fort pouvoir antalgique responsable du soulagement de la douleur. Ceci a été prouvée par la suppression de l'action, lorsque l'acupuncture été associée à la prise de naloxone (antagoniste opioïde). De plus, si l'on pique sur le trajet du système hypothalamo-hypophysaire, on provoque une libération de glucocorticoïdes, responsable de l'effet anti-inflammatoire (intéressant dans le cas du psoriasis). On peut également utiliser le trajet nerveux pour lutter contre le stress et lutter indirectement contre les maladies qui y sont associées. Un des traits de caractère du sujet type psoriasique est la sensation de frustration. Or, selon Liu Xin Ya, docteur en médecine chinoise, cette frustration entraîne une stagnation du courant du foie responsable de la production d'une chaleur interne toxique, qui envahie les couches et se manifeste à la surface cutanée par un psoriasis. En introduisant des aiguilles sur ce méridien pour rétablir le courant, on peut alors soulager l'affection cutanée. Dans le cas d'une crise de psoriasis, il est recommandé de réaliser 2 à 3 séances par semaine. Pour le traitement de fond de la pathologie, 1 séance par semaine ou tous les 15 jours est suffisant au départ, puis on espace les rendez-vous en fonction de l'amélioration obtenue. Parfois, quelques séances par an peuvent même être suffisantes.

L'acupuncture est encore peut utilisée dans les pays occidentaux, particulièrement pour des pathologies comme le psoriasis. On lui associe parfois une action placebo. Pourtant, elle a fait ces preuves dans le milieu vétérinaire. Son action restant encore controversée, mais elle présente l'avantage de ne pas être responsables d'effets indésirables.

5) Mésothérapie (140) (141)

Mise au point en 1952 par le docteur Michel Pistor, cette thérapie consiste à injecter en intra-épidermique ou intradermique, de faible dose de substances médicamenteuses, seules ou en association, grâce à de fines aiguilles stériles (4 à 13 mm de long et 0,3 à 0,4 mm de diamètre), au plus près de la lésion. La société française de mésothérapie à proscrit l'utilisation de la cortisone, mais d'autre anti-inflammatoires, décontracturants, anesthésiants, poly-vitamines, anti-œdémateux... sont utilisés. Elle est applicable sur les lésions psoriasiques sèches ou suintantes, mais pas lors de poussées aiguës de psoriasis inflammatoires diffus.

En cas de crise, on injectera en intra-épidermique et dermique profond, au plus près des lésions, à J1, J7, J15 le mélange suivant : lidocaïne 1% (2 cm³), pidolate de magnésium (2 cm³), vitamine C à 1g/5 cm² (2 cm³) et un vaccin antigrippal (0,3 cm³).

En traitement de fond on injectera ce même mélange deux fois par an.

Pour agir en amont de la pathologie, on peut également avoir recourt à un protocole de mésostress avec des injections à J1, J7, J14, J28 et sur demande. Le mélange utilisé est alors de la lidocaïne 1% (2 cm³), du pidolate de magnésium (2 cm³) et de l'amitriptyline (1 cm³).

Cet injection en intra-épidermique et dermique profond ou superficiel peuvent se faire au niveau du plexus solaire, du 4^{ème} espace intercostal, de l'articulation temporo-mandibulaire, de l'angle interne du sourcil, de la zone temporal et du triangle occipital ou médio-crânien.

Cette alternative thérapeutique est encore peut utilisée, particulièrement en occident et surtout pour cette pathologie.

6) Psychothérapie (142) (143)

Comme nous l'avons vu précédemment, le psychique d'un individu est un facteur non négligeable d'apparition ou d'aggravation de la pathologie. Une prise en charge psychologique, en association avec les traitements médicamenteux, permet une amélioration clinique des lésions psoriasiques. Celle-ci repose sur l'écoute de ses besoins personnels, la prise de confiance en soi et l'expression de ses émotions. L'identification de ses facteurs de stress, permettra également de rompre le cercle vicieux dans lequel, le stress est responsable de crises de psoriasis, et ces lésions associés, responsables de gênes, occasionnant un stress vis-à-vis du jugement d'autrui. Un programme de six semaines de thérapie cognitivo-comportementale associée au traitement classique, a montré une réduction de la détresse psychologique donc du psoriasis qui en découle, et ce, durant les six mois suivant l'étude.

7) Hypnose (144) (145) (146) (147)

Il est important de différencier l'hypnose de la simple suggestion imaginative. L'hypnose est définie scientifiquement comme un état modifié de la conscience, situé entre l'éveil et le sommeil. Elle active des zones cérébrales différentes de celles activées lors d'une simple tâche mentale. Des tests associés à une imagerie cérébrale par topographie à émission de positrons, ont montraient que les régions du cortex activées pendant l'hypnose (correspondant à la vision pour l'occipital, la motricité pour le précentral et le toucher pour le pariétal) étaient inactives lorsque le sujet était éveillé et se remémorer un souvenir. En revanche, les régions activées lors du souvenir éveillé (lobes temporaux droit et gauche, précuneus et cortex cingulaire postérieur) sont inactifs sous hypnose. Selon une étude pilote d'évaluation de l'efficacité de l'hypnose sur des patients présentant un psoriasis stable et chronique, réalisée en simple aveugle sur 3 mois, cette thérapie permet une amélioration significative du psoriasis, chez les sujets fortement hypnotisables. En effet, chez les sujets modérément ou faiblement hypnotisables, elle ne présente apparemment aucun intérêt. Il est donc important de connaître la susceptibilité hypnotique d'un individu. Celle-ci peut-être mesurée grâce à différentes échelles (Harvard ou Stanford).

Si on ne sait toujours pas avec précision comment l'hypnose agit, les nouvelles méthodes d'imageries cérébrales tendent à accréditer l'effet de cette thérapie sur les pathologies à composantes psychiques, dont le psoriasis fait parti.

Une étude sur 34 patients psoriasiques ayant reçu ces différentes alternatives thérapeutiques permet de rendre compte de leur efficacité respective (figure 61).

Type of treatment	Number of patients using treatment (n = 34)	Effect of treatment				N/A
		Effective	Partially effective	Not effective	Made worse	
Acupuncture and acupressure	4			4		
Aromatherapy	2		1	1		
Chinese herbal	6	2		4		
Herbal	6		1	5		
Homeopathy	5			3		2
Hypnotherapy	2			2		
Dead sea therapies	6	1		4	1	
Sunlight (natural or artificial)	21	13	3	4		1
Dier (exclusion diets or supplements)	14	5	2	7		
OTC topical treatments	7	1	2	4		
Other	8	1		7		
Total	81 ^a	23	9	45	1	3

^aSome patients used more than one treatment.

Figure 61 : Tableau comparatif des différents traitements alternatifs pour un patient psoriasique

V. Dernières découvertes scientifiques et espoirs thérapeutiques

La recherche médicale de ces dernières années a permis une avancé thérapeutique majeure dans la prise en charge du psoriasis. Elle cible des agents de en plus précis et spécifiques permettant d'obtenir de meilleurs résultats tout en diminuant les effets secondaires souvent associés.

1) Nouvelles thérapies ciblées

a) Inhibiteurs des acteurs de l'inflammation (148)

Les agents biologiques développés ces dernières décennies ciblent spécifiquement les lymphocytes T responsables de l'inflammation (RAPTIVA®), leurs cytokines dont TNF α (ENBREL®, REMICADE®, HUMIRA®) et interleukines pro-inflammatoires (STELARA®). De nouvelles molécules sont aujourd'hui à l'essai pour ces cibles et un nouveau domaine d'action est également visé. Il s'agit d'inhiber les enzymes impliquées dans la cascade réactionnelle, dont les taux sérique et cutané sont augmentés lors d'une crise de psoriasis.

- Nouveaux inhibiteurs TNF α

❖ Golimumab (SIMPONI®)

Il est administré 50mg, 1fois par mois (100mg/mois pour les patients de plus de 100 kg)

❖ Certolizumab (CIMZIA®)

On administre 400mg, en 2 injections sous cutanée aux semaines 0, 2 et 4 puis 200mg toutes les 2 semaines et enfin, après une réponse clinique favorable, 400mg/4 semaines.

- Nouveaux inhibiteurs des interleukines

Une nouvelle cible thérapeutique spécifique à IL-23, la sous unité p19, est actuellement en phase de développement. On cherche aussi des thérapeutiques agissant en aval, directement sur LT_{TH17} ou LT_{TH22} avec des anticorps anti-IL-17 (secukinumab) et des anticorps anti-IL-22 (ILV-094). Pour finir, des inhibiteurs des récepteurs IL22 des kératinocytes, responsables de l'hyperplasie de ces derniers semblent être une voie thérapeutique prometteuse.

- Inhibiteurs des enzymes impliqués dans la synthèse des molécules actrices de l'inflammation

❖ Inhibiteurs de la protéine kinase C (PKC) (149)

Certaines isoformes de la PKC jouent un rôle important dans la réponse immunitaire. En effet PKC β est indispensable dans la réaction chimique permettant la production d'INF γ par les LT donc la réponse inflammatoire. De même PKC θ intervient dans la production d'IL-22 par les LT_{TH-22} donc dans l'hyperprolifération kératinocytaire. Sotrastaurin (AEB071), est un inhibiteur sélectif de la pan-PKC (figure 62). Il possède

un fort potentiel d'inhibition des LT récemment activés, et donne des résultats cliniques et histologiques prometteurs en essai de phase II.

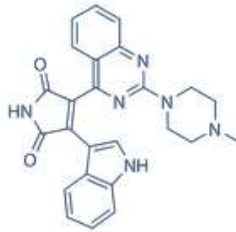


Figure 62 : structure de la sotrastaurin (<http://www.selleckchem.com/products/sotrastaurin-aeb071.html>)

❖ Inhibiteurs de la Janus kinase (150) (151)

Ces enzymes appartiennent aux complexes intracellulaires des récepteurs des cytokines. Elles permettent d'activer STAT1 (Signal Transducer and Activator of Transcription), protéine responsable de l'initiation de la transcription de l'ADN en ARNm puis de la traduction de celui-ci en protéine (ici, des cytokines pro-inflammatoires). Il existe différentes sous classes de Janus Kinase (JAK) : JAK-1, JAK-2, JAK-3 et TK-2 (Thyrosine Kinase-2). On retrouve :

- JAK-1 et TK-2 au niveau des récepteurs $IFN\alpha$ et β
- JAK-1 et JAK-2 pour les récepteurs $IFN\gamma$ (figure 63)

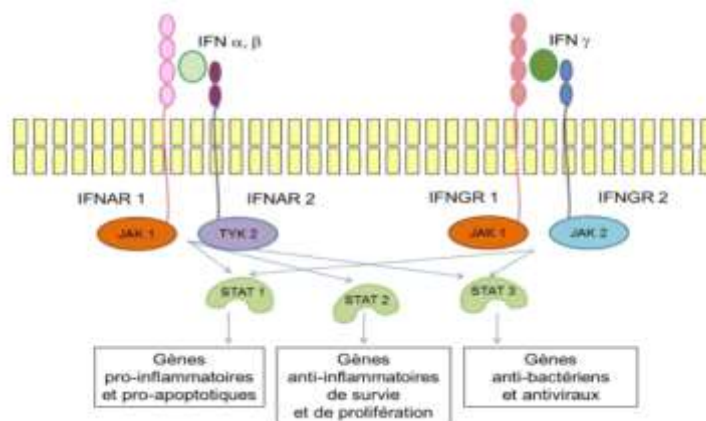


Figure 63 : composition des récepteurs IFN alpha, beta et gamma (<http://www.assim.refer.org/colleges/colleges/styled/files/page80-l3.14-cytokinesanticytokines.pdf>)

- JAK-1 et JAK-3 pour les récepteurs IL-2/IL-15/IL-7/IL-21/IL-6/IL-17 (figure 64)

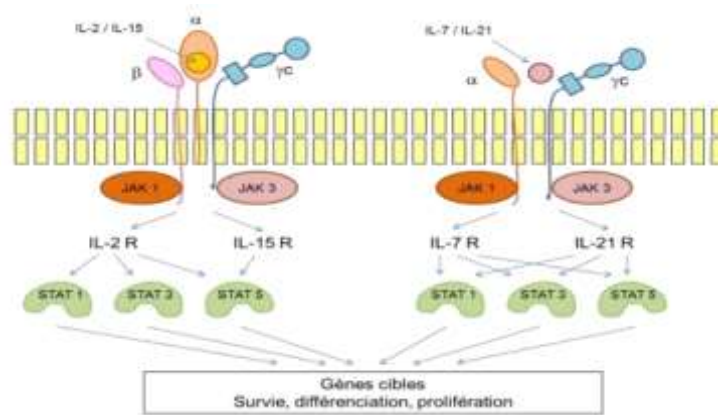


Figure 64 : composition des récepteurs interleukine 2/15/7 et 21
<http://www.assim.refer.org/colleges/colleges/styled/files/page80-l3.14-cytokinesanticytokines.pdf>

- JAK-2 et TK-2 pour les récepteurs IL-12 (figure 65)

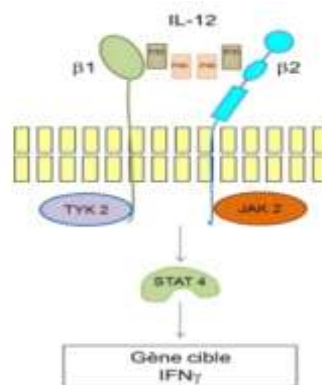


Figure 65 : composition du récepteur à interleukine 12
<http://www.assim.refer.org/colleges/colleges/styled/files/page80-l3.14-cytokinesanticytokines.pdf>

C'est pourquoi, les inhibiteurs JAK sont utilisés pour le traitement de maladies inflammatoires comme le psoriasis. On retrouve les molécules suivantes :

- ❖ Tofacitinib (CP-690,550 ou XELJANZ®) (152) (153)

Il est inhibiteur JAK-3, responsable de son action anti-inflammatoire. Mais il est également inhibiteur JAK-1 responsable de ces effets indésirables. Cette molécule est en essai de phase III sous la forme topique et systémique.

- ❖ Ruxolitinib (INCB-018424)

Il est à la fois inhibiteur JAK-1 et JAK-2 et sera utilisé en traitement local pour le psoriasis.

- ❖ R348 et VX-509 (154)

Cet inhibiteur spécifique de JAK-3 a prouvé son efficacité en essai de phase II avec une amélioration clinique significative vis-à-vis des symptômes de la polyarthrite rhumatoïde. Ceci laisse penser qu'il serait intéressant à étudier en tant qu'alternative thérapeutique dans le traitement de maladies inflammatoires tel que le psoriasis.

On pourrait également contrer l'inflammation grâce à des inducteurs JAK-1 responsable de la synthèse d'interleukines anti-inflammatoires tel qu'IL-10. En augmentant le taux d'IL-10, on inhibe la production de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages et la production du TNF α par ces mêmes cellules (155).

❖ Inhibiteurs de la phosphodiesterase 4 (PDE4)

Cette enzyme catalyse la dégradation de l'AMPc intracellulaire pour qu'il puisse agir comme médiateur pro-inflammatoire. Son inhibition conduit donc à une accumulation d'AMPc conduisant à un rétrocontrôle négatif avec inhibition de la production de médiateurs pro-inflammatoires (TNF α , IL-12, IL-23, IL-17, INF γ) et activation des médiateurs anti-inflammatoires (IL-10). Dans ce domaine, Apremilast (OTEZLA[®]) a obtenu une AMM pour le traitement des plaques de psoriasis modéré à sévère et pour les rhumatismes psoriasiques.

b) Molécules anti-angiogéniques (156) (157)

Un extrait naturel de cartilage de requin est actuellement en essai de phase III pour son action anti-angiogénique, il s'agit du Néovastat. En effet, cette molécule agit à plusieurs niveaux. Elle bloque la fixation du VEGF à ses récepteurs, empêchant le point de départ de la néovascularisation. De plus, il inhibe l'action des enzymes dégradant la paroi endothéliale, les matrice-métallo-protéinases (MMP-2, MMP-9 et MMP-12). Enfin, il induit l'apoptose de cellules endothéliales. Heureusement, le Néovastat s'attaque spécifiquement aux vaisseaux immatures et non à ceux déjà présents. C'est pourquoi on ne déclare aucun cas d'hémorragie interne chez les patients traités par cette molécule. A noter qu'il présente une excellente tolérabilité (essai réalisé sur 850 patients dont certains à dose maximale et ce pendant près de 4 ans). Seul quelques cas de troubles gastro-intestinaux et d'éruptions cutanées ont été observés. La posologie peut-être de 60 ml/jour en voie orale à 240 ml/jour et on remarque une amélioration respective de 30.8% à 50%.

2) Identification des biomarqueurs (158)

Dans le psoriasis, les biomarqueurs peuvent être utiles pour évaluer les variations cliniques de la maladie, sa sévérité mais également pour sélectionner les patients adaptés à une thérapie donnée pour en maximiser le résultat. Ces marqueurs pourraient également permettre de prédire le développement d'une co-morbidité (maladie cardio-vasculaire, syndrome métabolique, diabète) dont le risque est augmenté chez les patients psoriasique, ou d'un rhumatisme psoriasique. Selon le « National Institutes of Health Biomarkers Definitions working Group », ils peuvent-être des cellules, une association de tissus, une molécule ou un marqueur génétique et peuvent être mesurés dans le sérum et/ou dans un prélèvement cutané.

a) Psoriasis cutané (159)

Pour le moment, on mesure l'activité de la maladie grâce au PASI score (Psoriasis Area and Severity Index) proposé en 1975 par Frederickson. Il évalue les caractéristiques cliniques des plaques de psoriasis selon trois critères (érythème, infiltration, desquamation). Il donne la surface totale des lésions pour chacune des quatre régions du corps (la tête qui représente 10% de la surface corporelle totale, le

tronc qui en représente 30%, les membres supérieurs avec leur 20% et les membres inférieurs rassemblant 30% de la surface totale). Et grâce à ses données on applique la formule suivante :

$$\text{PASI} = 0,1(\text{Eh} + \text{Ih} + \text{Sh}).\text{Ah} + 0,3(\text{Et} + \text{It} + \text{St}).\text{At} + 0,2(\text{Eu} + \text{Iu} + \text{Su}).\text{Au} + 0,4(\text{Ei} + \text{Ii} + \text{Si}).\text{Ai}$$

Avec les abréviations : E : score d'érythème ; I : score d'infiltration ; S : score de desquamation ; A : score de la surface atteinte ; h : tête ; t : tronc ; u : membres supérieurs ; i : membres inférieurs

Le résultat peut varier de 0 à 75 et plus le score est élevé plus la sévérité est importante. Il est l'index de référence car il a été utilisé pour de nombreux traitements dans le passé et il permet donc de situer une nouvelle thérapie par rapport à celles déjà présentes. Pourtant, il présente de nombreux défauts : l'évaluation de la surface atteinte est subjective car pour certains, plusieurs petites lésions sont comptées indépendamment, alors que pour d'autre, toutes la zone est considérée comme touchée. De plus, l'outil est peu précis puisque l'on mesure en prenant comme référence la paume de la main (représentant 1% de la surface corporelle). Ainsi, pour un psoriasis en gouttes, le PASI peut varier de 1 à 20. A noter également, l'impossibilité de distinguer les zones résistantes de celle sensibles au traitement puisque le résultat est donné pour la surface touchée globale. L'assimilation entre les caractéristiques cliniques et la surface atteinte, pour ne donner qu'un seul nombre crée également des absurdités. Ainsi, on remarque qu'un psoriasis peu inflammatoire et très sensible aux traitements donc peu invalidant, mais atteignant 70% de la surface corporelle obtient un PASI de 30, alors qu'un psoriasis avec une desquamation sévère, résistant aux traitements donc très invalidant, atteignant les membres inférieurs à 85% de leurs surfaces, n'obtient qu'un PASI de 24. Il serait plus fiable de mesurer la gravité d'un psoriasis cutané selon les changements histologiques cutanés. La kératine serait alors un bon marqueur, reflétant l'hyperprolifération et l'anormale différenciation des kératinocytes épidermiques.

- Biomarqueurs cutanés

- K-16 : qui est augmenté dans les couches supra-basales de l'épiderme au stade précoce de développement des lésions voir même dans un psoriasis non lésionnel, et sera diminué rapidement avec un traitement efficace.
- La sous unité p40 commune à IL-12 et IL-23 : son taux augmente dans les lésions de la peau par rapport à la peau saine du patient psoriasique.
- IL-22 dont le taux est augmenté dans une peau psoriasique.

- Biomarqueurs sériques

- PKC réactive : son taux sérique est augmenté lors de l'inflammation. Il existe une corrélation positive entre ce taux et la sévérité de la maladie.
- Le taux de sédimentation des érythrocytes et le taux de fibrinogènes sont également des marqueurs de l'inflammation systémique.

- IL-17 et INF γ dont l'augmentation de leur taux sérique est corrélé au PASI score.
 - Biomarqueurs cutanés et sériques
- VEGF : son taux sérique est augmenté lors d'une crise de psoriasis et diminue pendant la phase de rémission. De plus, son expression cutanée sous forme de protéine est augmentée dans les lésions alors qu'il reste inchangé dans la peau normale du même individu. Ce taux est directement corrélé à la sévérité de la maladie.
- Human- β -Defensin-2 (hBD-2) : ce peptide anti-microbien est présent à taux élevé dans les plaques de psoriasis et dans le sérum. Il est directement lié au gène DEFB4 codant pour la protéine.
- S100 calcium-binding-protéine : composé de psoriasin (S100 A7), calgranulin A (S100 A8) et calgranulin B (S100 A9), cette protéine est directement liée au complexe de gène PSORS4. La synthèse de cette protéine est stimulée par IL-22. Elle conduit à une hyperprolifération des kératinocytes et à une production par ces derniers de peptides anti-microbiens pro-inflammatoires. Son expression cutanée est augmentée chez un patient psoriasique et son taux sérique est corrélé positivement à l'activité de la maladie.
- Interleukines :
 - IL-6/IL-8 ont des taux sériques et dans les lésions cutanées augmentés par rapport à un patient sain.
 - IL-18 dont l'expression est augmentée dans les plaques actives par rapport aux lésions passées. Il est caractéristique d'une intense inflammation et desquamation. De plus, son taux sérique est également augmenté chez un patient psoriasique par rapport à un individu sain et cette augmentation est corrélée positivement au PASI score.
- Metalloprotéinase-1 (MMP-1) : marqueur sérique des tissus endommagés, cette enzyme est synthétisée par les cellules épidermiques, dermiques et sanguines afin de dégrader la matrice extracellulaire et permettre la libération des kératinocytes qui permettront la cicatrisation.
- Toll-like-receptor-4 dont l'expression est augmentée dans un psoriasis en gouttes à la suite d'une infection bactérienne. C'est le biomarqueur spécifique de cette variance clinique du psoriasis.
- Cellules : une augmentation des LT_{th17}, LT_{th1}, LT_{th22} et cellules NK est notée dans le sérum des patients psoriasiques par rapport aux individus sains.

- Biomarqueurs génétiques

On retrouve neuf loci chromosomiques associés au psoriasis et nommés pour cette raison PSORS1 à PSORS9. Le déterminant génétique majeur est le gène HLA-Cw6 porté par le locus PSORS1 que l'on retrouve chez 60% des patients psoriasiques. Le locus PSORS4 est impliqué dans la différenciation terminale des kératinocytes et dans leurs sécrétions de protéines pro-inflammatoires (S100 calcium binding protéine). A ce titre, il serait un bon marqueur de psoriasis cutané.

b) Rhumatisme psoriasique

Le diagnostic d'un rhumatisme psoriasique est compliqué car il peut vite être confondu avec une autre arthropathie. On s'appuie tout d'abord sur les caractéristiques cliniques : arthrite mutilante des articulations distales interphalangiennes, de la colonne vertébrale et du bassin (spondylarthrite), touchant une (monoarthrite) puis plusieurs (polyarthrite) articulations, de façon symétrique. On remarque également une association avec une atteinte unguéale (le plus souvent une onycholyse) qui peut-être un marqueur clinique de diagnostic. Les critères génétiques et l'évolution de la maladie sont à prendre en compte. A noter que cette arthropathie est caractérisée par l'absence de facteur rhumatoïde.

- Biomarqueurs du liquide synovial des articulations affectées

- PCR : son taux synovial est augmenté chez un patient atteint de rhumatisme psoriasique par rapport au patient présentant un psoriasis cutané. Il est corrélé positivement avec le nombre d'articulation touché et représente un pronostique négatif, surtout lorsqu'il est associé à une atteinte des articulations périphériques.
- Le taux de sédimentation érythrocytaire augmente avec le nombre d'articulations touchées.
- $TNF\alpha/INF\gamma/IL-6/IL-1/IL-22$ ont des taux augmentés dans le liquide synovial d'un patient atteint de rhumatisme psoriasique par rapport au patient atteint de psoriasis cutané. A noter que ces augmentations sont corrélées positivement avec le nombre d'articulations atteintes. Des études ont montrées une diminution de ces taux articulaires à la fin d'un traitement par etanercept.
- NK cells : chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, l'expression de KIRS (recepteurs Immunoglobuline des cellules NK de type S) domine dans le liquide synovial sur les autres allotypes d'immunoglobulines.

- Biomarqueurs sériques

- IL-6 /IL-2 sont des cytokines possédant des taux sériques plus élevés (en lien avec le nombre d'articulation touché) chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique que chez ceux atteints de psoriasis cutané ou sains.
- MMP-3, l'ostéoprotégérine et RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand qui intervient dans le métabolisme osseux en activant les ostéoblastes et ostéoclastes), ainsi que le taux de précurseurs ostéoclastiques circulants, sont des marqueurs sériques de destruction du cartilage

- Biomarqueurs génétiques

- HLA-CW6 est un locus retrouvé chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique et/ou de psoriasis cutané. Il n'est donc pas spécifique.
- HLA-B13/HLA-B57/HLA-B39 et HLA-CW7 sont des loci retrouvés dans les arthropathies dont le rhumatisme psoriasique.

- PSORS8 semble être selon les études, le seul locus spécifiquement associé au rhumatisme psoriasique.

c) Risques de maladies associées au psoriasis

Une personne présentant un psoriasis se trouve dans un état d'inflammation systémique qui favorise la survenue de maladies cardiovasculaires, syndrome métabolique et diabète de type 2. Pour prévenir la survenue de ses maladies associées, nous pouvons mesurer certains biomarqueurs de co-morbidités :

- PCR : la protéine C réactive est un biomarqueur des maladies cardio-vasculaires (infarctus du myocarde, athérosclérose)
- Leptine : adipocytokine dont la concentration sérique est significativement augmentée chez les patient présentant un psoriasis sévère alors qu'elle ne l'est que faiblement chez ceux présentant un psoriasis modéré. Or elle prédit un risque d'athérosclérose.
- Resistine : sécrétée par les cellules mononuclées sanguines, son taux sérique est augmentée chez les individus présentant un psoriasis modéré à sévère. Cette augmentation est corrélée positivement avec le PASI score. Or la resistine augmente la résistance des cellules à l'insuline d'où son implication dans le diabète de type 2. C'est donc une candidate parfaite entant que biomarqueur de prédiction d'une résistance à l'insuline, chez les patients psoriasiques.
- Catalase : le taux sérique de ce marqueur de stress oxydatif est augmenté chez les patients psoriasiques. Or les dommages oxydatifs et la peroxydation lipidique associée, favorisent l'apparition d'athérosclérose.
- Cette enzyme serait une bonne candidate de prédiction de risques cardio-vasculaire associé au psoriasis.
- Anticorps anti-LDL : son taux est augmenté chez le patient psoriasique ce qui traduit une présence élevée de LDL donc un risque augmenté d'athérosclérose.

d) Réponse clinique aux différentes thérapies administrées

Il est important de pouvoir mesurer via des biomarqueurs, l'efficacité clinique d'un traitement, même si la diminution du PASI score reste le point final de référence.

- PCR : ce biomarqueur sérique est le plus utilisé actuellement pour détecter la réponse clinique à une thérapie biologique (etanercept, infliximab, adalimumab, ustekimumab). La réduction de son taux sérique est corrélée avec la résolution de la maladie après traitement.
- VEGF : après traitement par un anti-TNF α , la diminution de l'expression de VEGF dans les plaques de psoriasis est fortement corrélée à l'amélioration clinique. L'implication évidente de l'angiogénèse dans la pathologie fait de ce biomarqueur de sévérité de la maladie et de réponse aux thérapies, un candidat parfait aussi bien sérique que cutané.
- L'expression du gène Th17 : elle est diminuée chez les répondeurs au traitement par étanercept, par rapport au non répondeurs, après 12 semaines de traitement.

- L'expression des gènes de maturation des cellules dendritiques et du VEGF (CCR7/CCL19) : elle est rapidement diminuée après traitement ce qui suggère que ces gènes peuvent être des marqueurs « early » d'une réponse clinique au traitement.
- Puces à ADN : un profilage du génome, effectué sur des échantillons de peaux psoriasiques lésées, a permis de caractériser le réseau inflammatoire via les cytokines, des plaques de psoriasis et de les associer à l'expression de gènes. Ces puces à ADN permettraient de développer des thérapies personnalisées, adaptées au génome du patient.

Les biomarqueurs ont un rôle majeur à jouer aussi bien en termes de prévention de maladies associées au psoriasis que d'amélioration du diagnostic de ce dernier et d'une meilleure prise en charge avec des thérapies adaptées au patient. Les données sont pour le moment trop faibles pour valider les principaux biomarqueurs candidats mais leurs forts potentiels permettent d'espérer qu'ils soient en voie d'utilisation.

3) Nouvelles formules pharmaceutiques : la nanotechnologie (160)

Cette science est une voie prometteuse pour améliorer l'action sur des cibles données tout en diminuant les effets indésirables. Des nouvelles formes pharmaceutiques comme les nanoparticules seront bénéfiques pour l'utilisation des agents topiques. Les rétinoïdes nano-encapsulés permettraient une diminution des irritations cutanées associées et d'avoir une molécule plus stable et plus contrôlée. Les stéroïdes topiques encapsulés permettraient leur accumulation dans l'épiderme sans passage dermique ni systémique. Le développement de ces médicaments serait une réelle avancée pour l'amélioration de la qualité de vie des patients et ainsi pour l'observance des traitements topiques contre le psoriasis.

PARTIE 3 : PRISE EN CHARGE OFFICINALE (161)

Le psoriasis, est une maladie pour laquelle le stress joue un rôle fondamental. Or dans la société actuelle ce facteur est particulièrement présent, c'est pourquoi, on rencontre cette dermatose assez régulièrement au comptoir des officines. Il est de notre rôle de pharmacien d'orienter le patient, de l'écouter et l'informer, de lui expliquer sa pathologie, et de délivrer tous les conseils associés au traitement, pour lui permettre d'améliorer sa qualité de vie. Pour une bonne prise en charge thérapeutique du malade, nous allons décrire dans cette partie les quatre étapes importantes à suivre au comptoir.

I. Questionnement

Chaque malade, même s'il souffre d'une maladie commune, sera différent dans l'expression de celle-ci, ainsi que dans sa réponse aux différents traitements proposés. De plus, chaque patient ne présentera pas le même seuil de tolérance face à une molécule, mais également, face aux contraintes associées au traitement. C'est pourquoi, il est important de centrer la médecine sur le patient, surtout que cette pathologie ne raccourcit pas l'espérance de vie mais elle en réduit sa qualité. C'est sur cette qualité de vie qu'il faudra donc se baser.

1) Contexte hygiéno-diététique et social

Il est important de connaître le malade dans son environnement social, familial et professionnel pour savoir dans quel contexte de santé la stratégie thérapeutique va devoir s'inscrire. Pour cela, on prendra en compte différents items que nous allons à présent approfondir.

a) Physiologie

Chaque individu est défini avant par sa physiologie et son état de santé général. On va donc lui demander de préciser :

- Son âge : il décrit un état de santé global car lorsqu'il augmente, la fonction rénale peut-être diminuée (et le méthotrexate contre-indiqué) et les effets secondaires peuvent être amplifiés. De plus, il conditionne la nécessité ou non de faire appel à une infirmière pour l'application de traitements locaux.
- Son poids : l'obésité augmente le risque de maladies associées (cardio-vasculaires et diabète) et diminue l'efficacité des traitements locaux et systémiques.
- Sa tension artérielle : l'utilisation de ciclosporine sera contre-indiquée chez les patients souffrant d'hyper-tension.
- S'il est traité pour du cholestérol : une augmentation de celui-ci incitera une surveillance accrue chez les patients traités par rétinoïdes.
- S'il est traité pour une hyper-triglycéridémie : une augmentation sérique de ces derniers contre-indiquera l'administration de rétinoïdes.
- S'il présente une pathologie hépatique : une stéatose, cirrhose ou hépatite chronique contre-indique l'usage de méthotrexate et demande un suivi accru par un hépatologue.

b) Habitudes de vie

La prise de certaines substances toxiques peut interagir dans le processus inflammatoire retrouvé dans le psoriasis. C'est le cas pour :

- L'alcool : qui est pro-inflammatoire et hépatotoxique. Il contre-indique la prise de rétinoïdes et de méthotrexate.
- Le tabac : également pro-inflammatoire, c'est un facteur déclenchant du psoriasis. Cependant, un arrêt récent de la cigarette peut être responsable de stress et d'une prise de poids qui sont eux-mêmes déclencheurs de crises.

c) Environnement social

On ne peut connaître un individu dans sa globalité qu'en tenant compte de son environnement.

- Son métier : il peut être associé à certains facteurs déclenchants comme le stress pour des postes à responsabilités. De plus, il peut rendre impossible certains traitements, comme les séances de photothérapie chez les personnes souvent en déplacements professionnels mais aussi demandé une adaptation de la posologie et des prises pour les travailleurs de nuit.
- Son contexte familial : il permet de connaître une éventuelle prédisposition génétique.

2) Ancienneté de la maladie et antécédents thérapeutiques

Cette étape est importante pour connaître les stratégies thérapeutiques déjà utilisées et comprendre les raisons d'éventuels échecs de celles-ci. Il faut déterminer si cet échec est dû à une résistance face à la molécule administrée, à ses effets indésirables non négligeables, ou si le plan de prise ou les contraintes associées à cette prise, étaient trop handicapantes et seraient responsables d'une mauvaise observance par le malade. De plus, elle fait le point sur les attentes du patient : préfère-t-il avoir recourt à l'homéopathie, la phytothérapie, l'aromathérapie... Ces questions nous amène à mesurer son degré de motivation ou de découragement pour adapter les conseils.

3) Evaluation de la gravité du psoriasis pour le patient

Pour la plupart des pathologies, on évalue la gravité d'une maladie en fonction des résultats cliniques et biologiques. Pour le psoriasis, c'est le patient en collaboration avec son médecin qui détermine le rapport bénéfices/risques. En effet, l'amélioration de la qualité de vie reste l'objectif final, le pronostique vital n'étant pas engagé. Un accord parmi les spécialistes européens du psoriasis a validé la proposition d'une évaluation de cette gravité selon trois notions décrites ci-dessous par ordre décroissant d'importance.

a) Retentissement sur la qualité de vie

Cette notion doit être au cœur de la prise en charge officinale. Elle se penche sur l'impact psychique et physique de la maladie et de ses traitements. On évoque les troubles de l'humeur (dépression, diminution de l'estime de soi, honte), la peur du jugement face à une maladie stigmatisée et vue comme malpropre, l'arrêt de

certaines activités de loisirs (piscine...), d'activités du quotidien (difficultés à faire son ménage, sa toilette...), les problèmes professionnels (absentéisme, perte de productivité due aux rhumatismes psoriasiques), les charges financières (cures, crèmes...), les relations intimes et les douleurs corporelles (démangeaisons, brûlures, tiraillements, douleurs articulaires...).

b) Résistance du psoriasis aux différents traitements

- Il est important de faire le point avec le patient sur les traitements administrés dans le passé et plus particulièrement sur ceux qui n'ont pas conduit à une amélioration.
- Cette étape permet l'élimination de certaines thérapies et la détermination de la place du malade au milieu de ces possibles prises en charge.

c) Surface cutanée atteinte et clinique

Même si la clinique se positionne après la mesure de la qualité de vie, elle reste une mesure indispensable pour mettre en évidence de façon concrète, l'amélioration de la pathologie et l'action d'un traitement proposé. Il n'existe pas toujours, pour un patient donné, une relation entre la diminution de l'atteinte cutanée, et l'amélioration de la qualité de vie, mais cette corrélation est démontrée lorsque l'on étudie un grand nombre d'individus.

Cette étape de questionnement est essentielle après la phase de diagnostic centré sur la maladie. Elle permet de replacer le patient au cœur de la discussion et de parler de la pathologie dans son contexte individuel.

II. Informations et explications

Il est important de prendre le temps d'expliquer au patient les mécanismes de sa maladie pour qu'il puisse la comprendre et agir lui-même de façon positive envers sa pathologie. Il faut lui redonner le pouvoir de contrôler son psoriasis dans les limites qui lui sont possibles. Le rôle des différents acteurs de santé est également de lui présenter la stratégie thérapeutique envisagée dans sa globalité (traitement d'attaque, traitement d'entretien, effets indésirables possibles) pour lui permettre de mieux aborder son traitement et augmenté l'observance associée. Ces explications peuvent être transmises à l'aide d'un support papier, via des fiches explicatives, réalisé avec un vocabulaire adapté vulgarisé. Elles pourront également être données au comptoir à l'officine.

III. Négociation pour une prise en charge médicale

L'objectif au cours d'une négociation entre le pharmacien et le patient, est de trouver le meilleur compromis entre les contraintes, liées à la pathologie et au traitement, exprimées par le malade, et les bénéfices d'un traitement, qui aura été choisi en prenant en compte l'individu dans sa globalité. Celle-ci ne sera de bonne qualité que si les deux premières étapes (questionnement et explications) ont été correctement réalisées. Le patient doit ressortir de ce l'officine en ayant exprimé ses craintes, ses attentes et son point de vue mais également en ayant écouté et assimilé les arguments

médicaux. Dans ses conditions, l'observance n'en sera que meilleure. Il s'agit donc ici d'un dialogue et non d'un monologue médical.

IV. Dispensation de la prescription et conseils pharmaceutiques associés

Le rôle du pharmacien d'officine est important auprès du patient, pour l'aider au quotidien dans la prise de son traitement et améliorer sa qualité de vie avec des conseils et des produits adaptés. Cette approche est individuelle, c'est pourquoi, nous allons traiter cette partie en s'appuyant sur quelques cas cliniques.


- Cas clinique n°1 : Psoriasis en plaques

Monsieur B. Jean, 61 ans, 77kg, se présente au comptoir avec l'ordonnance suivante :

Cabinet ouvert du lundi au vendredi de 8h à 20h, samedi de 8h à 12h
En dehors de ces horaires, composer le 0520.33.23.20
En cas d'urgence ou de doute, composer le 15.

Docteur
SPÉCIALISTE EN MÉDECINE GÉNÉRALE

Monsieur B. Jean
61 ans
77.50 kg


Consultations sur rendez-vous

Vandœuvre, le 19/02/2015

**Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste en hors liste)
(AFFECTION EXONÉRANTE)**

LASILIX SPECIAL 500MG CPR SECAB 30
1/2 comprimé les jours impairs 3/4 comprimé les jours pairs pendant 7 jours puis 1/2 comprimé chaque jour. NPD

DIFFU-K 600MG GELULE 40
2 gélules matin, 1 midi et soir pendant 7 jours puis 1 gélule matin midi et soir pendant 1 mois 2 btes

PREVISCAN 20MG CPR SECABLE 1X30 NPD
3/4 comprimé le soir alterné avec 1/2 comprimé à avaler avec un verre d'eau pendant 1 mois

TERALITHE 250MG CPR SECABLE 100 NPD
1 le soir au cours des repas avec un verre d'eau pendant 1 mois

FLECAINE 100MG LP CPR SECABLE 30 NPD
1 comprimé matin et soir à avaler avec un demi-verre d'eau pendant 1 mois

**Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)**

DERMOVAL 0,05% CR TUB 10G
1 application en massage léger jusqu'à pénétration complète pendant 1 mois

DAIVONEX 50MCG/G CR TUB 120G
1 application matin et le soir au niveau des lésions.
Se laver les mains après emploi.

DIPROSALIC LOT FL 30G
1 application 1 à 2 applications/j en massage léger jusqu'à pénétration complète pendant 1 à 2 semaines. Maximum 2 applications par jour. 2 btes

FORLAX 10G SACHET 20
1 à 2 sachets le matin à dissoudre dans un verre d'eau. NPD

Ph : On constate que ces mains présentent de nombreuses lésions inflammées et recouvertes de squames épaisses. On remarque sur cette prescription que le patient est traité par du lithium qui est un facteur aggravant la maladie. En revanche pour son hypertension, le diurétique est une bonne stratégie thérapeutique, puisqu'il ne provoque ni n'aggrave un psoriasis.

Jean : Il nous demande de ne pas lui délivrer de Dermoval®, puisqu'il en a déjà un stock chez lui.

CAT : On l'interroge sur son observance vis-à-vis de son traitement par corticoïde en topique.

Jean : Il nous explique que le temps passé à appliquer la crème et la redondance de la tâche le fatigue, et que son efficacité n'est pas à la hauteur de la contrainte imposée. Les plaques sont non-prurigineuses et c'est d'avantage le regard des autres qui l'embarrasse.

CAT : Il est alors important de lui rappeler

- qu'une bonne observance de son traitement d'entretien permettrait d'augmenter le temps entre deux crises et l'aspect de ces lésions.

- quelques conseils hygiéno-diététiques, pour améliorer son psoriasis :

- Utiliser un savon doux pour la toilette (Syndet de chez La roche-posay ou Eucerin)
- Hydrater la peau avec Dexeryl®
- Eviter de se gratter, d'arracher les squames car ce geste accélère d'avantage le processus
- Se sécher sans frotter mais en tamponnant la peau avec sa serviette

Ph : On l'interroge sur ses habitudes de consommation.

Jean : Il ne fume plus depuis 10 ans mais avoue aimer boire une bière en fin de journée.

CAT : Il est bon de lui rappeler que l'alcool favorise le psoriasis mais que, à choisir, un verre de vin rouge serait préférable car la bière, en plus de l'alcool, contient du gluten (provenant de l'orge) qui est également un facteur déclenchant.

Son historique montre qu'il est traité par voie topique depuis plusieurs années d'où son découragement. De plus, les lésions selon lui se sont étendues et il se sent impuissant face à cette pathologie. Il serait intéressant pour Jean, d'avoir recourt à des traitements adjuvants par voie orale (moins contraignant que l'application locale).

Ph : On lui propose des granules homéopathiques

Jean : il considère que « *si les traitements n'ont pas marché ce ne sont pas des bonbons qui vont m'aider* ».

Ph : On lui précise que c'est une approche thérapeutique reconnue par les autorités de santé mais que si elle ne lui convient pas, on peut lui proposer des compléments alimentaires, contenant du magnésium avec une bonne biodisponibilité (Magnésium 300+®) et de la vitamine B9 (D-stress®), que l'on associe à la prise de silicium (Dissolvurol®).

Jean : Entendant le nom D-stress, il nous dit qu'il est à la retraite et qu'il n'est absolument pas stressé. On se rend bien compte ici que le nom d'un médicament, même avec une explication adaptée, peut être rédhibitoire.

Ph : On peut alors se tourner sur un traitement à base de plantes ou d'huiles essentielles par voie systémique, qui semblent convenir d'avantage à cet amoureux

de la nature. On lui propose donc une plante anti-inflammatoire (Chardon marie) à raison d'une gélule aux trois principaux repas. En plus de son action anti-inflammatoire, elle augmente l'élimination des toxines par le foie ce qui réduit leur élimination par voie cutanée. On peut également lui proposer une huile essentielle de cannelle à diluer dans de l'huile d'onagre à 10% avant de l'encapsuler (on lui propose de lui préparer ces gélules). On choisi ici d'utiliser l'huile d'onagre plutôt que l'huile de rose musquée, pourtant très conseillée pour réparer la barrière cutanée, car cette dernière possède de la vitamine K. Or nous avons noté sur son ordonnance la présence de Previscan® (anti-vitamine K).

Jean : A la fin de la délivrance de son ordonnance, il nous demande deux boîtes de Nurofenflash 400 mg.

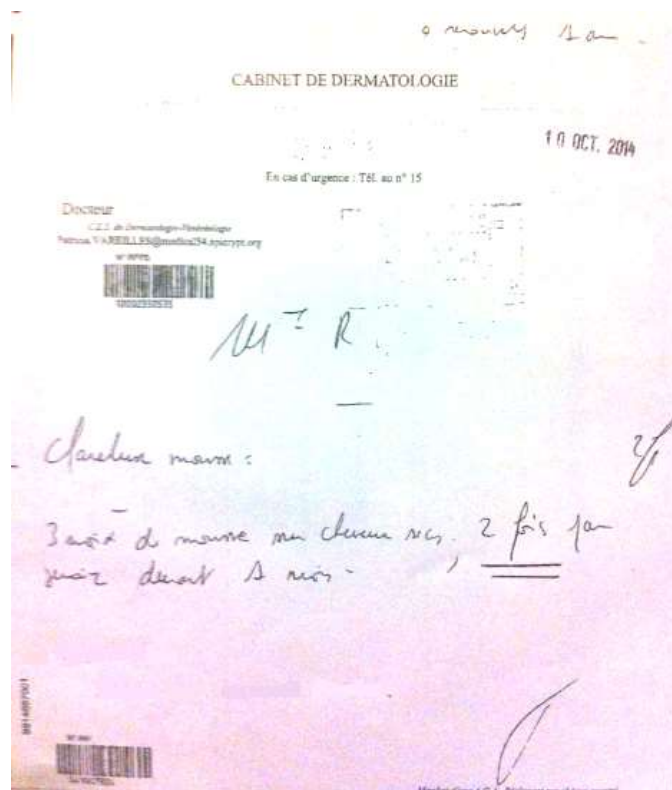
Ph : On le questionne pour savoir si ces boîtes sont pour lui et dans quel but il les utilise.

Jean : Il nous répond que c'est pour faire passer une petite poussée de fièvre, ou des maux de tête quand ils se présentent, mais qu'il n'en utilise pas beaucoup.

CAT : Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens sont des facteurs aggravant du psoriasis. Il est donc plus judicieux de lui délivrer du paracétamol qui sera aussi pertinent en tant qu'antipyrétique et antalgique.

- Cas clinique n°2 : Psoriasis du cuir chevelu

Une femme de 51 ans, 62 kg, se présente à la pharmacie avec l'ordonnance suivante :



La consultation de son dossier pharmaceutique nous permet de constater qu'elle n'a pas de traitement pour une autre pathologie chronique.

Ph : On lui rappelle comment utiliser son traitement : Clarelux® est un corticoïde utilisé en traitement de courte durée pour calmer une crise de psoriasis. On écarte les cheveux secs et on applique directement sur la lésion l'équivalent d'une cuillère à café et on masse délicatement la zone jusqu'à absorption. Il faut bien se rincer les mains après application. Ce corticoïde fort sera remplacé par un autre traitement ou un corticoïde plus faible dès qu'il y aura une amélioration.

Ph : On lui demande si grâce à ce traitement son psoriasis est bien supporté.

Mme R : Elle se confie et explique qu'en ce moment elle est particulièrement stressée par son nouveau travail. De plus elle est exposée au regard des autres puisqu'elle est depuis peu, maître de conférences. Elle a beaucoup de mal à ne pas gratter ses plaques très prurigineuses alors même que les squames déposées sur ses épaules la complexent.

CAT : On commence par lui donner quelques conseils pratiques pour limiter les lésions :

- Utiliser le programme froid du sèche-cheveux.
- Éviter les colorations pendant les crises (et utiliser celles sans ammoniac).
- Utiliser une brosse douce.
- Utiliser un shampoing doux, apaisant au quotidien et l'appliquer par massage délicat en évitant de frictionner (Klorane à l'extrait de pivoine®, Bioderma Node A®, Ducray sensinol®)
- Ne pas arracher les squames, même si on pense que de les enlever permet de ne pas les retrouver sur les épaules. En effet, cet acte accélère le processus de renouvellement cellulaire responsable des lésions.

Ensuite on peut lui proposer des produits conseillés :

- Un shampoing kératolytique à appliquer deux fois par semaine (Kertyol P.S.O®). Il permet d'éliminer les squames donc évite que celles-ci ne tombent sur ses épaules. De plus, il améliore l'action des autres traitements. On effectue un premier shampoing que l'on rince puis on laisse agir trois minutes le second et on rince abondamment. Cette formule existe sous forme de crème à appliquer le soir sous un bonnet et à rincer le matin avant son shampoing doux.
- Hydrater le cuir chevelu en le massant avec de l'huile d'onagre.

Mme R : Elle nous confie qu'elle essaie actuellement d'avoir un enfant et aimerait avoir un conseil pour traiter son psoriasis lors de sa future grossesse.

Ph : On lui propose un traitement par homéopathie, sans aucun risque pour une femme enceinte :

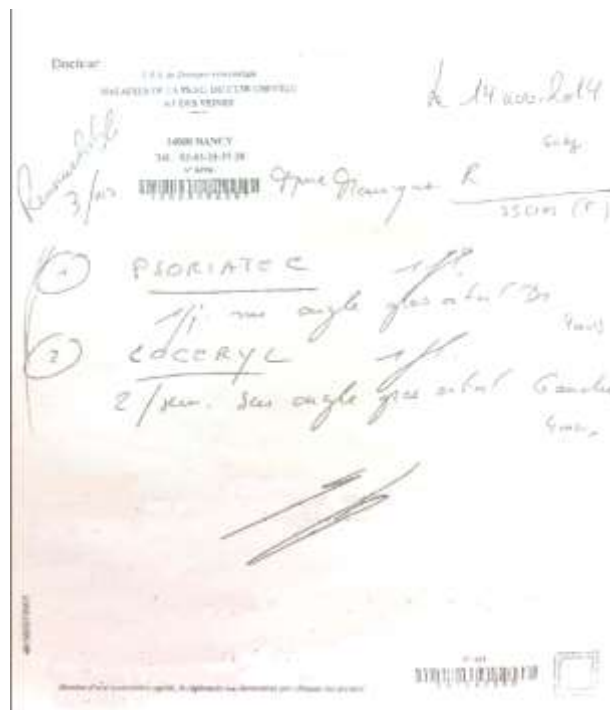
- Pour lutter contre le prurit : Psorinum 9CH à raison d'une dose par semaine pendant deux mois. On le commence le plus tôt possible, dès l'apparition de la plaque de psoriasis.
- Pour diminuer les squames, on lui conseille un kératolytique: Arsenicum Album 5CH à raison de 5 granules, 4 fois par jour. On peut également délivrer

Arsenicum album 12CH en préconisant 1 dose tous les 3 jours. A noter qu'il possède également une action anti-anxiogène (or la patiente nous a confié être stressé par son nouveau poste).

Pour son stress, facteur déclenchant et aggravant du psoriasis, on lui conseil de l'évacuer en effectuant régulièrement du sport, ou à l'aide de méthodes de relaxation. Parler de sa maladie peut également aider à assumer ses signes cliniques, à diminuer sa culpabilité, et pour cela il existe des groupes de parole à l'association pour la lutte contre le psoriasis (APLCP).

- Cas clinique n°3 : Psoriasis unguéale

Une femme de 35 ans, arrive à la pharmacie et nous présente l'ordonnance suivante :



Ph : On comprend d'après la prescription qu'il existe un doute au niveau du diagnostic entre une onychomycose et un psoriasis unguéal que la patiente nous confirme en nous précisant qu'elle revoit le médecin dans 4 mois pour faire le point. On lui précise également que le psoriasis peut être responsable d'un décollement de l'ongle qui créer une porte ouverte aux infections, dont la mycose, et que par conséquent, les deux pathologies peuvent coexister. On l'interroge sur d'éventuelles lésions cutanées associées.

Monique : Elle ne présente pas de lésion cutanée, mais qu'elle avait fait du psoriasis à 20 ans, qui a disparu à sa première grossesse et n'est jamais revenu.

Ph : On lui explique que s'il s'agit bien d'un psoriasis, ses lésions ne sont pas contagieuses à l'inverse d'une mycose, pour laquelle il est important de ne pas marcher pied nus, y compris sous la douche, pour éviter de le transmettre à son entourage. C'est pourquoi, tant que le diagnostic n'est pas clairement établi, cette recommandation s'applique.

CAT :

- On lui rappelle quelques conseils pratiques :

- Se couper les ongles courts puisqu'ils sont plus sensibles aux chocs, plus susceptibles de se retourner et de s'accrocher.
- Bien se sécher les mains car l'humidité est propice au développement des bactéries.
- Utiliser des gants pendant les tâches ménagères
- Ne pas se ronger les ongles.

- On lui explique ensuite son traitement par Psoriatec® :

Ce vernis contient de la prêle des champs riche en silicium, et du soufre indispensable pour synthétiser les constituants de la peau et des ongles (cystine). On peut compléter ce traitement par la prise de cystine-vitamine B6 par voie orale.

Monique : Elle nous répond qu'actuellement, ses lésions ne la gêne pas, puisqu'elles sont limitées aux orteils donc elles sont à l'abri du regard des autres. Par conséquent elle va se limiter à la prescription.

Deux mois plus tard, cette patiente vient nous trouver à la pharmacie pour nous montrer ses ongles de mains qui présentent des ponctuations et une hyperkératose. Elle est très complexée et cache habituellement ces lésions sous une couche épaisse de vernis.

Monique : Elle nous demande si elle peut utiliser le même vernis que pour ses pieds et s'il existe éventuellement un traitement complémentaire.

Ph : On lui confirme l'utilisation de Psoriatec® sur ses ongles des mains et on lui propose un traitement kératolytique associé : Onypso®, contenant 15% d'urée et passant à une concentration de 50% après évaporation du solvant. Il est à appliquer une fois par jour sur la surface de l'ongle. L'urée étant soluble dans l'eau, on conseille de l'appliquer le soir au coucher pour permettre au produit de rester sur l'ongle le plus longtemps possible. Une fois par semaine, il faut enlever la couche de vernis avec un dissolvant pour éviter qu'elle nuise à la pénétration des applications suivantes.

Monique : Elle nous demande s'il n'existe pas une autre forme qu'un nouveau vernis.

Ph : On lui propose d'appliquer matin et soir de l'huile de rose musquée.

Monique : elle demande un traitement par voie orale moins contraignant selon elle.

Ph : On lui suggère alors :

- Un traitement homéopathique, à condition que la patiente croit en cette thérapeutique : on lui délivre Kalium Arsenicum 5CH en granules et on lui indique de prendre 5 granules matin, midi et soir, ou bien on lui délivre Kalium

Arsenicum 15CH en dose et on lui recommande d'en prendre une par semaine. Cette souche est un bon agent kératolytique.

- Un traitement par de la cystine/vitamine B6 en comprimés, proposé deux mois plus tôt. C'est ce complément alimentaire pour lequel la patiente était finalement revenue. On lui indique la posologie qui est de 2 comprimés matin et soir pendant 3 mois.

CONCLUSION

La diversité des formes cliniques du psoriasis, ainsi que la complexité de sa physiopathologie qui implique plusieurs mécanismes (inflammation, auto-immunité, angiogénèse...) et ses nombreuses molécules associées, rendent cette maladie compliquée à diagnostiquer et à prendre en charge.

Le but des traitements étant d'améliorer la qualité de vie du patient, un large choix de thérapies permet d'avancer dans ce sens, et c'est justement à ce niveau, que le pharmacien d'officine à un rôle prépondérant à jouer. Profitant d'un contact direct avec le patient et connaissant, la plupart du temps, son historique médicamenteux, il doit être à l'écoute des problèmes rencontrés par celui-ci et partager ses conseils pratiques ainsi que ces connaissances sur des traitements complémentaires disponibles (aromathérapie, phytothérapie, homéopathie, cosmétologie, diététique et compléments alimentaires).

Il est également important de prendre en compte la place fondamentale du stress et de la psychologie dans cette pathologie qui enferme, isole et culpabilise les malades. Ainsi on pourra leur rappeler que des groupes de parole existent ainsi que des méthodes de relaxation et des psychologues.

Il est fondamental qu'ils comprennent le mécanisme d'action de leur dermatose, qui doit leur être expliqué par des mots simples. De cette façon ils sauront comment agir pour en limiter les signes cliniques.

Ces quinze dernières années de recherche ont permis une véritable avancée en matière de prises en charges médicamenteuses avec l'arrivée des biothérapies, et l'actualisation de remèdes plus anciens issus du monde végétal (aromathérapie, phytothérapie...) qui se sont démocratisés. La technologie permettant de comprendre les mécanismes avec de plus en plus de précision, nous font sans cesse découvrir de nouvelles molécules et leur rôle dans la pathologie.

Peut-être qu'un jour, ses découvertes nous permettront de connaître la pathogénie de cette maladie chronique et ainsi de ne plus agir sur l'inflammation qui en découle et ses symptômes, mais de traiter la cause pour enfin guérir définitivement de cette dermatose qui handicape chaque jour de nouveaux patients, aussi bien physiquement que psychologiquement.

LISTE DES ABREVIATION

VEGF : facteur de croissance vasculaire endothélial

PNN : polynucléaire neutrophile

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

IL : interleukine

LT_{CD4+} : lymphocyte du thymus se liant aux molécules de classe 2 du CMH

CPA : cellule présentatrice d'antigènes

VCAM et ICAM : molécules d'adhésion cellulaires vasculaires et intercellulaires

INF : interferon

EGF : facteur de croissance endothélial

BCG : Bacille de Calmette et Guérin

LL37 : peptides antimicrobiens

MMPs : metalloprotéinases

TK : tyrosine kinase

NP : neuropiline (co-récepteur)

AMPc : Adénosine mono-phosphate cyclique

IMC : indice de masse corporel

PASI : psoriasis area severity index

GMPc : Guanosine mono-phosphate cyclique

UV : ultraviolet

NFS : numération formule sanguine

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

VHC : virus de l'hépatite C

PGE2 : Prostaglandine E2

EBV : virus d'Epstein-Barr

PUVA : Psoralène photothérapie par UVA

PDT : thérapie photodynamique

AMM : autorisation de mise sur le marché

HAS : haute autorité de santé

TM : teinture mère

CH : centésimale hahnemanienne

COX, LOX : cyclo-oxygénase et lipo-oxygénase

HETE : acide hydroxyéicosatétraénoïque

NO : oxyde d'azote

LDL : lipoprotéine de basse densité correspondant au « bon » cholestérol

CAT : conduite à tenir

PKC : protéine kinase C

JAK : Januse Kinase

PCR : protéine réactive C

HLA : antigène des leucocytes humains

IRM : imagerie par résonance magnétique

BIBLIOGRAPHIE

1. **Dubertret, L.** *Le Psoriasis de la clinique au traitement*. 2ème édition. Paris : MED'COM Ed, 2009. 155p.
2. **Delamare, J et al.** *Dictionnaire illustré des termes de médecine, 29ème Edition*. 29ème édition. Paris : MALOINE Ed, 2008. 1048p.
3. **Wallach, D.** La naissance du psoriasis. [Online] [Cited: 2014 йил 7-juillet.] <http://www.biusante.parisdescartes.fr/sfhd/ecrits/psorias.htm>.
4. *The cutaneous microcirculation*. **Braverman, I.** 2000 йил, *Journal of Investigative Dermatology*, Vol. 5, pp. 3-9.
5. **Augey, F et al.** Le système immunitaire cutané. [Online] [Cited: 2015 йил 30-janvier.] http://medecine-pharmacie.univ-roouen.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichiergw?ID_FICHIER=15875.
6. **Demarchez, M.** Biologie de la peau, l'épiderme et la différenciation des kératinocytes. [Online] [Cited: 2014 йил 23-juillet.] <http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article10>.
7. **Dubois, J.** *La peau, de la santé à la beauté*. 1ère édition. Toulouse : PRIVAT Ed, 2007. 208p.
8. **Delamare.G.** *Dictionnaire illustré des termes de médecine*. Paris : MALOINE Ed, 2008. 1048p. 29ème édition.
9. **Braverman.I.** The Cutaneous Microcirculation. *Journal of Investigative Dermatology*. 2000 йил, Vol. 5, pp. 3-9.
10. *Le psoriasis au centre de l'attention*. **Curdin, C et al.** 2011 йил, *Revue Médicale Suisse*, Vol. 7, pp. 747-751.
11. *Le TNF alpha dans la physiopathologie du psoriasis*. **Rozière, A et al.** n°133, 2006 йил, *Ann Dermatol Venereol*, pp. 174-180.
12. **Faure, G.** Psoriasis 2014. [Online] [Cited: 2015 йил 3-février.] <http://fr.slideshare.net/fullscreen/gcfaure/psoriasis-2014/16>.
13. **Le Maître, M.** *Le psoriasis en médecine générale*. 1ère édition. Rueil-malmaison : ARNETTE Ed, 2005. 138p.
14. **Lukas.S.** Role of T-cell-mediated inflammation in psoriasis: pathogenesis and targeted therapy. *Dove press Journal*. 2013 йил, Vol. 3, p2-4.
15. **Roziere.A.** Le TNF alpha dans la physiopathologie du psoriasis. *Ann Dermatol Venereol*. 2006 йил, n°133, pp. 174-751.
16. **Nicolas, JF et al.** *Psoriasis de la clinique à la thérapeutique*. Paris : John Libbey Eurotext Ed, 1997. 239p.

17. **Tirand, L.** *Ciblage de neuropiline-1, co-récepteur du VEGF, pour potentialiser l'effet anti-vasculaire de la Thérapie Photodynamique.* Nancy: Université Nancy1 : s.n., 2007. pp. 12-19. 191p.
18. **Wei, L et al.** Targeting VEGF/VEGFR in the treatment of psoriasis. [Online] [Cited: 2014 йил 21-novembre.] <http://www.discoverymedicine.com/Wei-Li/2014/09/targeting-vegf-vegfr-in-the-treatment-of-psoriasis/>.
19. **mefix cours.** Psoriasis: diagnostic et etiopathogénie. [Online] [Cited: 2014 йил 11-novembre.] <http://www.medix.free.fr/cours/psoriasis-etiopathogenie-suite.php>.
20. **Bata-Csörgö, Z.** The Psoriatic Keratinocytes. [Online] [Cited: 2014 йил 21-novembre.] http://www.medscape.com/viewarticle/775775_4.
21. **Vodouhe, E.** *Etude comparée de la régulation par le calcium de l'adressage de l'aquaporine-3 et aquaporine-2 dans les cellules épithéliales.* Paris : Université Paris XI : s.n., 2012. pp. 45-53. 157p.
22. **Er-Raki, A.** Importance du rôle physiopathologique du fibroblaste dermique dans les phénomènes inflammatoires liés au psoriasis = The physiopathologic role of skin fibroblasts in inflammatory phenomenous of psoriasis. [Online] [Cited: 2014 йил 11-novembre.] <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=153299>.
23. **mefix cours.** Psoriasis : diagnostic et etiopathogénie. [Online] [Cited: 2014 йил 11-novembre.] <http://www.medix.free.fr/cours/psoriasis-etiopathogenie-suite.php>.
24. **Tirand, L.** *Ciblage de neuropiline-1, co-récepteur du VEGF, pour potentialiser l'effet anti-vasculaire de la Thérapie Photodynamique.* Nancy: Université Nancy1 : s.n., 2007. pp. 12-19. 191p.
25. **cours, mefix.** Psoriasis : diagnostic et etiopathogénie. [Online] [Cited: 2014 йил 11-novembre.] <http://www.medix.free.fr/cours/psoriasis-etiopathogenie-suite.php>.
26. **Dubertret.L.** *Le Psoriasis de la clinique au traitement.* 2ème édition. Paris : MED'COM Ed, 2009. pp. 19-20. 159p.
27. **Tennstedt.D.** Le psoriasis:traitements actuels. [Online] [Cited: 2014 йил 11-novembre.] <http://sites.uclouvain.be/ecu-ucl/Tennstedt3.pdf>.
28. **Ledoux.M.** Anite streptococcique et psoriasis en gouttes. *ELSEVIER, Annales de Dermatologie et de Vénérologie.* 2009 йил, Vol. 136, pp. 37-41.
29. **Kemula, M.** Médicaments inducteurs de psoriasis. [Online] [Cited: 2014 йил 11-novembre.] <http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/2012/01/Kemula.pdf>.
30. **Bargoin.V.** Psoriasis sous bêtabloquant : un risque significatif après 6 ans de traitement. [Online] [Cited: 2014 йил 11-novembre.] <http://www.medscape.fr/voirarticle/3600780>.

31. **Paduart.O.** Pharmacological action of lithium in the pathogenesis of psoriasis. [Online] [Cited: 2014 йил 11-novembre.] <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=3603473>.
32. **Toulouse, cours médecine.** REACTION INFLAMMATOIRE : ASPECTS BIOLOGIQUES ET CLINIQUES. CONDUITE A TENIR. [Online] 2014 йил 11-novembre. <http://www.medecine.upstlse.fr/DCEM2/module8/item112/texteI1.htm>.
33. **Duarte, G et al.** The management of psoriasis through diet. *Dovepress journal. Psoriasis: Targets and Therapy*. 2012 йил, pp. 45-53.
34. **Mathieu.D.** Psoriasis-contacts. [Online] [Cited: 2014 йил 11-novembre.] <http://www.psoriasis-contact.be/docs/brochure.pdf>.
35. **Toulouse, cours médecine.** Réaction inflammatoire : Aspects biologiques et cliniques. Conduite à tenir. [Online] <http://www.medecine.upstlse.fr/DCEM2/module8/item112/indexI1.htm>.
36. *Psoriasis: Female Skin Changes in Various Hormonal Stages throughout Life: Puberty, Pregnancy, and Menopause.* **Ceovic, R et al.** 2013 йил, BioMed Research International. 6p.
37. **Consoli.M.** Evénements de vie, stress quotidien et maladies auto-immunes. [Online] [Cited: 2014 йил 11-novembre.] <http://psydoc-fr.broca.inserm.fr/colloques/cr/stressimmunité/consoli.html>.
38. **Anzieu.D.** Le moi-peau. [Online] [Cited:] [http://fedepsy.fr/resources/Analyse+d\\$27ouvrage_Le+Moi-Peau_Guy+LESOEURS.pdf](http://fedepsy.fr/resources/Analyse+d$27ouvrage_Le+Moi-Peau_Guy+LESOEURS.pdf).
39. **Duarte, G et al.** The management of psoriasis through diet. *Dovepress journal. Psoriasis: Targets and Therapy*. 2012 йил, pp. 45-53.
40. **Pomarède.N.** L'alimentation et la peau. [Online] [Cited: 2014 йил 11-novembre.] http://www.nutrition.ptolemee.com/Download/NP_POMAREDE.pdf.
41. —. L'alimentation et la peau. [Online] 2014 йил 11-novembre. http://www.nutrition.ptolemee.com/Download/NP_POMAREDE.pdf.
42. **Kragballe, K.** Unbound MEDLINE. Calcipotriol. A new topical antipsoriatic. [Online] [Cited:] http://www.unboundmedicine.com/medline/citation/8435908/Calcipotriol__A_new_topical_antipsoriatic.
43. **AIALLR.** Psoriasis-Les bienfaits du silicium organique. [Online] [Cited: 2014 йил 19-décembre.] <http://www.bienfaitsdusilicium.com/protocoles-naturels/psoriasis/>.
44. **Qenoa.** Qenoa, Baume régénérant, silicium or. [Online] [Cited: 2014 йил 6-mars.] <http://qenoa.fr/qenoa-produit-detail.php?id=2&class=2>.

45. **BARATH, Wladislas.** Magnésium : le bide, ou ce qu'on ne vous dit pas pour que ça marche . [Online] [Cited: 2015 йил 10-mars.] <http://conscience-et-sante.com/magnesium-le-secret/>.
46. **Shani.** Penetration of selected Dead Sea minerals through a healthy rabbit skin, from a sustained-release transparent varnish, as a prospective treatment for psoriasis. *Elsevier, sciencedirect.* 1995 йил, Vol. 4, pp. 267-272.
47. **Bhutani.M.** Anti-depressant like effect of curcumin and its combination with piperine in unpredictable chronic stress-induced behavioral, biochemical and neurochemical changes. *Elsevier sciencedirect.* 2008 йил, Vol. 92, pp. 39-43.
48. **Béliveau.R.** Le chocolat noir, un dessert anti-inflammatoire. [Online] [Cited: 2014 йил 11-novembre.] <http://www.richardbeliveau.org/images/chroniques/R2008-10-06-OCT-057--CompressedSecured.pdf>.
49. **Baribeau, H.** Dr Weil : le régime anti-inflammatoire. [Online] [Cited: 2015 йил 1-février.] http://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/Regimes/Fiche.aspx?doc=dr_weil_regime.
50. **Foundation/USA, National Psoriasis.** Treating psoriasis: psoriasis severity. [Online] [Cited: 2014 йил 21-novembre.] <http://www.psoriasis.org/about-psoriasis/treatments/severity> .
51. **Nicolas, J-F et al.** *Psoriasis de la clinique à la thérapeutique.* 1ère édition. Paris : John Libbey EUROTEXT Ed, 1997. 239p.
52. Psoriasis: traitements et recherches scientifiques. [Online] [Cited: 2015 йил 10-février.] http://psoriasis-traitements.blogspot.fr/2012_11_01_archive.html.
53. **Dubertret, L.** *Le Psoriasis de la clinique au traitement.* 2ème édition. Paris : MED'COM Ed, 2009. pp. 45-46. 155p.
54. **Berbis, P.** *Les infections cutanées de la clinique au traitement.* 1ère édition. Paris : MED'COM Ed, 2009. pp. 69-73. 128p.
55. **Muller, S.** Traitement du psoriasis en plaques. [Online] [Cited: 2015 йил 13-février.] <http://www.medicalforum.ch/docs/smf/2013/06/fr/fms-01285.pdf>.
56. **Abimelec, P.** Psoriasis et traitement du psoriasis. [Online] [Cited: 2015 йил 13-février.] <http://www.abimelec.com/psoriasis.html>.
57. **Vidal recos.** eVIDAL. [Online] [Cited: 2015 йил 6-mars.] <http://evidal.fr/recos.html>.
58. **Papp, K et al.** Lignes directrices canadiennes pour la prise en charge du psoriasis en plaques. [Online] [Cited: 2014 йил 11-novembre.] <http://www.dermatology.ca/wp-content/uploads/2012/03/Lignesdirectricespsoriasis.pdf>.

59. **Lucas, B.** *Le psoriasis et ses thérapeutiques.* Nancy: Université Nancy1 : s.n., 2004. pp. 54-75. 130p.
60. **El Jabri, A.** TABLES DES DERMOCORTICOIDES. [Online] [Cited: 2014 йил 11-novembre.] <http://pharmacies.ma/pharmacie/upload/Sections/file/Table-dermocorticoides.pdf>.
61. **Dubertret, L.** *Le psoriasis de la clinique au traitement.* 2ème édition. Paris : MED'COM Ed, 2009. pp. 82-83. 155p.
62. —. *Le psoriasis de la clinique au traitement.* 2ème édition. Paris : MED'COM Ed, 2009. p. 84. 155p.
63. **Lucas, B.** *Le psoriasis et ses thérapeutiques.* Nancy: Université Nancy1 : s.n., 2004. pp. 92-95. 130p.
64. **Dubertret, L.** *Le psoriasis de la clinique au traitement.* 2ème édition. Paris : MED'COM Ed, 2009. pp. 85-94. 155p.
65. **Aitken, G.** La thérapie photodynamique en dermatologie. [Online] [Cited: 2014 йил 21-novembre.] <http://www.regifax.fr/journaux/pdf/1/D150900.pdf>.
66. **Tirand, L.** Ciblage de neuropiline-1, co-recepteur du VEGF, pour potentialiser l'effet anti-vasculaire de la thérapie photodynamique. [Online] [Cited: 2014 йил 11-novembre.] <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00198834/document>.
67. **Dubertret, L.** *Le psoriasis de la clinique au traitement.* 2ème édition. Paris : MED'COM Ed, 2009. pp. 105-110. 155p.
68. **Nicolas, J-F.** *Psoriasis de la clinique à la thérapeutique.* 1ère édition. Paris : John Libbey EUROTEXT Ed, 1997. pp. 35-37. 239p.
69. **Yawalkar, N.** Le psoriasis vulgaire: de la pathogénèse au traitement. [Online] [Cited: 2015 йил 13-février.] <http://www.medicalforum.ch/docs/smf/archiv/fr/2006/2006-23/2006-23-124.pdf>.
70. **médecines, Medix cours de.** Psoriasis : diagnostic et étiopathogénie. [Online] [Cited: 2014 йил 11-novembre.] <http://www.medix.free.fr/cours/psoriasis-etio-pathogenie-suite.php>.
71. **Bonnetblanc, J-M et al.** *Abrege: connaissances et pratique en dermatologie. Collège des enseignants en dermatologie de France.* 5ème édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson Ed, 2011. pp. 361-363. 472p.
72. **Dubertret, L.** *Le psoriasis de la clinique au traitement.* 2ème édition. Paris : MED'COM Ed, 2009. pp. 101-105. 155p.
73. —. *Le psoriasis de la clinique au traitement.* 2ème édition. Paris : MED'COM Ed, 2009. pp. 116-127. 155p.

74. **Levy, L et al.** Traitements biologiques et emergence de nouvelles therapies. *Dovepress Journal: Psoriasis targets and therapy*. 2012 йил.
75. **Simon, M.** Les Cytokines-Cours Pharmacie. [Online] [Cited: 2014 йил 14-novembre.] <http://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-cytokines.html>.
76. **De Brandt, N.** www.bio-therapy.net-Efalizumab. [Online] [Cited: 2015 йил 11-janvier.] <http://www.bio-therapy.net/content/view/2000/198/>.
77. **transparence, HAS comission de la.** HAS stelara 45 mg solution injectable. [Online] [Cited: 2015 йил 17-février.] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/stelara_-_ct-6336.pdf.
78. **Lucas, B.** *Le psoriasis et ses thérapeutiques*. Nancy: Université Nancy1 : s.n., 2004. p. 24. 130p.
79. **Bonnetblanc, J-M et al.** *Abreges. connaissances et pratique, Dermatologie, collège des enseignants en dermatologie de France*. 5ème édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Mason Ed, 2011. pp. 59,60,89-92,211. 472p.
80. **Nicolas, J-F.** *Psoriasis de la clinique à la thérapeutiques*. 1ère édition. Paris : John Libbey EUROTTEXT Ed, 1997. pp. 67-70. 239p.
81. **VERCAMBRE-DARRAS, S.** Les pathologies de l'ongle. [Online] [Cited: 2014 йил 7-novembre.] <http://www.cmgb.fr/grosfichiers/Les%20pathologies%20de%20l'ongle.pdf>.
82. **Pierre fabre dermatologie.** Traitement: Psoriasis de l'ongle. [Online] [Cited: 2014 йил 7-novembre.] <http://www.pierre-fabre-dermatologie.ch/fr/sante-de-la-peau/psoriasis/psoriasis-de-l-ongle/traitement>.
83. **Nicolas, J-F et al.** *Psoriasis de la clinique à la thérapeutique*. 1ère édition. Paris : John Libbey EUROTTEXT Ed, 1997. pp. 71-73. 239p.
84. **esculape.** ECZEMA SEBORRHEIQUE ou DERMITE SEBORRHEIQUE. [Online] [Cited: 2014 йил 7-novembre.] <http://www.esculape.com/dermatologie/eczemaseborrheik.html>.
85. —. Fausse teigne amiantacée. [Online] [Cited: 2014 йил 7-novembre.] http://www.esculape.com/dermatologie/teigne_fausse.html.
86. **Encyclopédie larousse en ligne.** Lupus érythémateux chronique. [Online] [Cited: 2014 йил 7-novembre.] http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/lupus_%c3%a9ryth%c3%a9mateux_chronique/14277.
87. **Dubertret, L.** *Le psoriasis de la clinique au traitement*. 2ème édition. Paris : MED'COM Ed, 2009. pp. 140-141. 155p.

88. **pierre fabre dermatologie**. Psoriasis du cuir chevelu. [Online] [Cited: 2014 йил 7-novembre.] <http://www.pierre-fabre-dermatologie.ch/fr/sante-de-la-peau/psoriasis/psoriasis-du-cuir-chevelu/behandlung>.
89. **HAS**. Haute Autorité de Santé n°2. [Online] [Cited: 2015 йил 10-février.] http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_696350/n2-informations-medicales.
90. **Nicolas, J-F**. *Psoriasis de la clinique à la thérapeutique*. 1ère édition. Paris : John Libbey EUROTEXT Ed, 1997. pp. 73-77. 239p.
91. eczema seborrheique ou dermite seborrhéique. [Online] [Cited: 2014 йил 7-novembre.] <http://www.esculape.com/dermatologie/eczemaseborrheik.html>.
92. **esculape**. rosacée. [Online] [Cited: 2014 йил 7-novembre.] <http://www.esculape.com/dermatologie/rosacee.html>.
93. **Dubertret, L**. Le psoriasis du visage. [Online] [Cited: 2014 йил 7-novembre.] <http://francepsoriasis.org/mon-psoriasis/vivre-avec-le-psoriasis/mon-psoriasis-du-visage/>.
94. —. *Le psoriasis de la clinique au traitement*. 2ème édition. Paris : MED'COM Ed, 2009. p. 143. 155p.
95. **Pierard, E**. Dermatologie psoriasis inversé pli intertrigo psoriasique. [Online] [Cited: 2014 йил 7-novembre.] <http://dermatologie.free.fr/cas41rep.htm>.
96. **Nicolas, J-F**. *Psoriasis de la clinique à la thérapeutique*. 1ère édition. Paris : John Libbey EUROTEXT Ed, 1997. pp. 79-81. 239p.
97. **Nicolas, J-M**. *Le psoriasis de la clinique à la thérapeutique*. 1ère édition. Paris : John Libbey EUROTEXT Ed, 1997. pp. 82-85. 239p.
98. **Meeuwis, K et al**. Genital Psoriasis: A Systematic Literature Review on this Hidden Skin Disease. [Online] [Cited: 2014 йил 24-juillet.] <http://www.medicaljournals.se/acta/content/?doi=10.2340/00015555-0988&html=1>.
99. **Nicolas, J-F**. *Psoriasis de la clinique à la thérapeutique*. 1ère édition. Paris : John Libbey EUROTEXT Ed, 1997. pp. 61-63. 239p.
100. —. *Psoriasis de la clinique à la thérapeutique*. 1ère édition. Paris : John Libbey EUROTEXT Ed, 1997. pp. 120-122. 239p.
101. **Dubertret, L**. *Le psoriasis de la clinique au traitement*. 2ème édition. Paris : MED'COM Ed, 2009. pp. 144-145. 155p.
102. **Mehta, B et al**. Evaluation of topical 0.1% tazarotene cream in the treatment of palmoplantar psoriasis: An observer-blinded randomized controlled study. [Online] [Cited: 2014 йил 24-juillet.] <http://www.e-ijd.org/article.asp?issn=0019-5154;year=2011;volume=56;issue=1;spage=40;epage=43;aulast=Mehta>.

103. **Abbas, M et al.** Pustular psoriasis complicated with acute generalized exanthematous pustulosis. [Online] [Cited: 2014 йил 17-août.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4094736/>.
104. **Nicolas, J-F.** *Psoriasis de la clinique à la thérapeutique*. 1ère édition. Paris : John Libbey EUROTEXT Ed, 1997. pp. 42-47. 239p.
105. **Encyclopédie Orphanet Grand Public.** Le syndrome SAPHO. [Online] [Cited: 2014 йил 29-Août.] <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/SAPHO-FRfrPub6523.pdf>.
106. descriptif autres toxidermies. [Online] [Cited: 2014 йил 29-Août.] http://allergo.lyon.inserm.fr/CCR2A/Autres_toxidermies/descriptif_autres_toxidermies.pdf.
107. **Dubertret, L.** *Le psoriasis de la clinique au traitement*. 2ème édition. Paris : MED'COM Ed, 2009. pp. 95-101. 155p.
108. **Nicolas, J-M et al.** *Psoriasis de la clinique à la thérapeutique*. 1ère édition. Paris : John Libbey EUROTEXT Ed, 1997. pp. 50-54. 239p.
109. **Bonnetblanc.** *ABREGES Connaissances et pratique Dermatologie*. 5ème édition. Issy-les-Moulineaux : ELSEVIER MASSON Ed, 2011. pp. 382-383. 472p.
110. **Dubertret, L.** *Le psoriasis de la clinique au traitement*. 2ème édition. Paris : MED'COM Ed, 2009. pp. 41-44. 155p.
111. **Nicolas, J-F et al.** *Psoriasis de la clinique à la thérapeutique*. 1ère édition. Paris : John Libbey EUROTEXT Ed, 1997. pp. 93-98. 239p.
112. **Université Médicale Virtuelle Francophone.** Item 123 : Psoriasis. [Online] [Cited: 2015 йил 21-février.] <http://campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato17/site/html/7.html>.
113. Homéopathie. [Online] [Cited: 2014 йил 28-novembre.] <http://fr.m.wikipedia.org/wiki/homéopathie>.
114. **Giglio-Jacquemot, A.** Unicistes versus pluralistes : l'homéopathie brésilienne à l'ère de la globalisation. [Online] [Cited: 2014 йил 2-décembre.] <http://anthropologiesante.revues.org/767>.
115. **Sarembaud, A.** *140 ordonnances en homéopathie*. s.l. : MASSON Ed, 2008. p. 84. 276p.
116. **Delepoule, A-S.** Psoriasis. [Online] [Cited: 2014 йил 21-octobre.] <http://www.pharmaciedelepoulle.com/psoriasis.htm>.
117. [Online] [Cited: 2014 йил 11-novembre.] <http://www.xn--homopathie-d7a.com/pathologies/psoriasis.html>.

118. *Impact cutané des émotions, la parole est la peau.* **Sirieix, P.** 2013 йил, La revue d'homéopathie, Vol. 4, pp. 145-148.
119. **Morel, J-M.** *Le guide des huiles essentielles.* Boulogne Billancourt : s.n., 2012.
120. **Aburjai, T et al.** *Plants Used in cosmetics.* Jordan : John Wiley & Sons Ed, 2003. pp. 997-1000. Vol. 17.
121. **MedlinePlus.** [Online] [Cited: 2014 йил 21-octobre.] <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/752.html#Description>.
122. **Pierron, C.** *Les huiles essentielles et leurs expérimentations dans les services hospitaliers de France : exemples d'applications en gériatrie-gérontologie et soins palliatifs.* Nancy : Université Nancy1 : s.n., 2014. pp. 35-44. 256p.
123. **Turbide, M.** cours sur les huiles essentielles, livre d'aromathérapie et huiles essentielles pour la santé. [Online] [Cited: 2014 йил 23-décembre.] http://sante-arome.com/articles/les_huiles_essentielles_les_problemes_osteo_articulaire_musculaire.html.
124. **l'or des plantes.** origan. [Online] [Cited: 2014 йил 23-décembre.] <http://lordesplantes.com/index.php/menuhe/56-origan>.
125. **Aburjai, T et al.** *Plants used in cosmetics.* s.l. : Wiley Ed, 2003. pp. 987-1000.
126. **Dhanabal, S et al.** Evaluation of the antipsoriatic activity of Aloe vera leaf extract using a mouse tail model of psoriasis. [Online] [Cited: 2014 йил 15-octobre.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21915932>.
127. Gel natif d'aloë vera bio. [Online] [Cited: 2014 йил 23-decembre.] <http://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/gel-natif-daloe-vera-bio-aroma-zone>.
128. Ginseng : les bienfaits du vrai ginseng rouge de corée. [Online] [Cited: 2014 йил 30-décembre.] <http://www.ginseng-rouge.fr/> .
129. Huile de tournesol. [Online] [Cited: 2014 йил 30-décembre.] http://fr.wikipedia.org/wiki/Huile_de_tournesol .
130. L'armoise absinthe (artemisia absinthium). [Online] [Cited: 2014 йил 30-décembre.] http://domenicus.malleotus.free.fr/v/armoise_absinthe.htm.
131. Souci officinal. [Online] [Cited: 2014 йил 30-décembre.] http://fr.wikipedia.org/wiki/Souci_officinal#Anti-inflammatoire.
132. **Dawid-Pac, R et al.** Medicinal plants used in treatment of inflammatory skin diseases. [Online] [Cited: 2014 йил 4-novembre.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3834722/> .

133. **Bader, A et al.** Modulation of Cox-1, 5-, 12- and 15-Lox by Popular Herbal Remedies Used in Southern Italy Against Psoriasis and Other Skin Diseases. [Online] [Cited: 2014 йил 15-octobre.] <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.5234/full> .
134. **Hellinger, R et al.** Immunosuppressive activity of an aqueous Viola tricolor herbal extract. [Online] [Cited: 2014 йил 31-octobre.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3918579/> .
135. **Deng, S et al.** Phytotherapy in the management of psoriasis: a review of the efficacy and safety of oral interventions and the pharmacological actions of the main plants. [Online] [Cited: 2014 йил 31-octobre.] <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00403-013-1428-4>.
136. **Pazyar, N et al.** Ginkgo biloba Extract: A Novel Addition to Antipsoriasis Ammunition? . [Online] [Cited: 2014 йил 4-novembre.] <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/acm.2011.0892> .
137. **Ali al salahi, O et al.** Anti-angiogenic quassinoid-rich fraction from Eurycoma longifolia modulates endothelial cell function. [Online] [Cited: 2014 йил 15-octobre.] <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002628621300109X>.
138. **Xin Ya, L.** Traitement du psoriasis par acupuncture. [Online] [Cited: 2014 йил 21-octobre.] http://www.gera.fr/Downloads/Formation_Medicale/Acupuncture-et-dermatologie/liu-11807.pdf.
139. **acupuncteurs, Association belge des médecins.** Comment agit l'acupuncture? [Online] [Cited: 2014 йил 21-octobre.] <http://www.acupuncture.be/?CategoryID=222&ArticleID=102>.
140. **Bonnet, C et al.** Guide pratique de la mésothérapie. [Online] [Cited: 2014 йил 4-novembre.] <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294703447501148>.
141. **Société française de mésothérapie.** SFM. Définition . [Online] [Cited: 2014 йил 4-novembre.] <http://www.sfmestherapie.com/Quoi/default.asp?MenuActive=2&CatRef=101>.
142. **Zachariae, R et al.** Effects of psychologic intervention on psoriasis: A preliminary report. [Online] [Cited: 2015 йил 9-janvier.] <http://www.sciencedirect.com.bases-doc.univ-lorraine.fr/science/article/pii/S0190962296902807>.
143. **Fortune, DG et al.** A cognitive-behavioural symptom management programme as an adjunct in psoriasis therapy. [Online] [Cited: 2014 йил 9-janvier.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11952546/>.
144. **Tausk, F et al.** A pilot study of hypnosis in the treatment of patients with psoriasis. [Online] [Cited: 2014 йил 4-novembre.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10396014/>.

145. **Luyat, M.** *Perception*. Paris : Dunod Ed, 2009. p. 93.
146. Mesures de l'hypnose et de l'hypnotisabilité. [Online] [Cited: 2015 йил 9-
janvier.] <http://hypnosis.tools/mesures-de-lhypnose.html>.
147. **Faymonville, M-E et al.** Comment l'hypnose agit sur le cerveau. [Online] [Cited:
2015 йил 9-janvier.]
<http://www.larecherche.fr/savoirs/neurophysiologie/comment-hypnose-agit-cerveau-01-11-2005-87515>.
148. **Flatz, L et al.** Rôle des lymphocytes T dans l'inflammation dans le psoriasis-
Cible thérapeutique. *Dovepress Journal : Targets and therapy*. 2013 йил.
149. **S, Manicassamy.** Sotrastaurin, a protein kinase C inhibitor for the prevention of
transplant rejection and treatment of psoriasis. [Online] [Cited: 2015 йил 16-janvier.]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19876790>.
150. **Yarilina MD, A.** JAK Inhibitors - HSS Study Reveals How New Drugs Help Stop
Inflammation . [Online] [Cited: 2014 йил 14-novembre.]
http://www.hss.edu/professional-conditions_jak-inhibitors-study-reveals-how-new-drugs-help-stop-inflammation.asp#.VPCKYC7aG9c.
151. **Lelièvre, J-D et al.** Tolérance et auto-immunité. [Online] [Cited: 2014 йил 14-
novembre.] <http://www.assim.refer.org/colleges/colleges/styled/files/page80-13.14-cytokinesanticytokines.pdf>.
152. **Vijaykrishnan, L.** Treating inflammation with the Janus kinase inhibitor CP-
690,550. [Online] [Cited: 2014 йил 14-novembre.]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21144599>.
153. **Meyer, A et al.** Journal of inflammation: Anti-inflammatory activity and
neutrophil reductions mediated by the JAK1/JAK3 inhibitor, CP-690,550, in rat
adjuvant-induced arthritis. [Online] [Cited: 2014 йил 14-novembre.]
<http://www.journal-inflammation.com/content/7/1/41>.
154. **Partridge, M et al.** Oral Selective JAK3 Inhibitor VX-509 Showed Statistically
Significant Improvements in Signs and Symptoms of Rheumatoid Arthritis After 12
Weeks of Treatment in Phase 2b Study. [Online] [Cited: 2015 йил 16-janvier.]
<http://investors.vrtx.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=798474>.
155. **Riley, JK.** Interleukin-10 receptor signaling through the JAK-STAT pathway.
Requirement for two distinct receptor-derived signals for anti-inflammatory action.
[Online] [Cited: 2014 йил 14-novembre.]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10347215>.
156. **The cleveland clinic.** Neovastat. [Online] [Cited:]
<http://www.clevelandclinic.org/myeloma/neovastat.htm>.

157. **Sauder, DN et al.** Neovastat (AE-941), an inhibitor of angiogenesis: Randomized phase I/II clinical trial results in patients with plaque psoriasis. [Online] [Cited: 2014 йил 16-январ.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12271297>.
158. **Molteni, S et al.** Biomarqueurs pathogènes, diagnostic et traitements du psoriasis. *Dovepress Journal : Psoriasis, Targets and therapy*. 2012 йил.
159. **Dubertret, L.** *Le psoriasis de la clinique au traitement*. 2ème édition. Paris : MED'COM Ed, 2009. pp. 63-66. 155p.
160. **Tan, X.** Quality of life issues and measurement in patients with psoriasis. *Dovepress Journal: Psoriasis: Targets and Therapy*. 2012 йил.
161. **Dubertret, L.** *Le psoriasis de la clinique au traitement*. 2ème édition. Paris : MED'COM Ed, 2009. pp. 51-75. 155p.
162. **Pomarède, N.** L'alimentation et la peau. [Online] [Cited: 2014 йил 11-novembre.] http://www.nutrition.ptolemee.com/Download/NP_POMAREDE.pdf.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : a coupe d'un épiderme, b schéma d'un épiderme	3
Figure 2 : Histologie de la peau au niveau d'une lésion psoriasique	5
Figure 3 : Présence des cellules de l'immunité dans les différents tissus,	5
Figure 4 : comparaison histologique d'une peau saine et d'une plaque de psoriasis, et cellules immunitaires présentent	6
Figure 5 : Activation des cellules immunitaires responsables des lésions psoriasiques	7
Figure 6 : rôle du TNF alpha	8
Figure 7 : a) Koebner sur une vaccination BCG, b) Koebner sur une cicatrice d'exérèse de l'omoplate	9
Figure 8 : Principaux facteurs pro-angiogéniques	10
Figure 9 : Physiopathologie du psoriasis impliquant les kératinocytes, les fibroblastes et les facteurs de croissance angiogéniques et les facteurs inflammatoires	10
Figure 10 : lien entre le timolol et la protéine kinase A	14
Figure 11 : indice glycémique des aliments les plus courants	21
Figure 12 : liste des aliments pro et anti-inflammatoires	21
Figure 13 : sévérité du psoriasis selon la surface cutanée atteinte adapté d'après	22
Figure 14 : psoriasis en gouttes	23
Figure 15 : lichen plan	23
Figure 16 : Pityriasis rosé de Gilbert	23
Figure 17 : syphilis secondaire	24
Figure 18 : parapsoriasis en gouttes	24
Figure 19 : recommandations de prise en charge d'un psoriasis en plaques	25
Figure 20: Dosimétrie selon le phototype du patient	30
Figure 21 : Evolution des séances de photothérapie UVB à spectre étroit	30
Figure 22 : Dosimétrie des séances de PUVAthérapie selon le phototype du patient	31
Figure 23 : Dosimétrie pour une balnéo-PUVAthérapie selon le phototype du patient	33
Figure 24 : mode d'action de la ciclosporine A, adapté a partir de	34
Figure 25 : psoriasis en plaques	36
Figure 26 : dermite séborrhéique du sillon nasale	37
Figure 27 : pityriasis rubra-pilaire de la plante de pied	37
Figure 28 : Pemphigus séborrhéique médio-thoracique et du visage	37
Figure 29 : hémato dermie par mycosis fongoïde du genou	38
Figure 30 : mode d'action des thérapies ciblées contre TNF α	41
Figure 31 : mode d'action de STELARA [®]	42
Figure 32 : psoriasis nummulaire d'une jambe	43
Figure 33 : mycose à dermatophytes des jambes	43
Figure 34 : impétigo des fesses d'un enfant	44
Figure 35 : psoriasis unguéale avec dépressions ponctués	44
Figure 36 : dyschromies unguéales	45
Figure 37 : hyperkératose sous unguéale	45
Figure 38 : onycholyse	45
Figure 39 : lignes de Beau	45
Figure 40: hématomes longitudinales filiformes unguéaux	46
Figure 41 : onychomycose à Trichophyton Rubrum	46
Figure 42 : psoriasis du cuir chevelu	47
Figure 43 : fausse teigne amiantacée du cuir chevelu	48
Figure 44 : LEC du cuir chevelu	48
Figure 45 : psoriasis du visage	50
Figure 46 : psoriasis axillaire	51
Figure 47 : Candidose axillaire	52
Figure 48 : dermatophytose inguinale	52
Figure 49 : psoriasis palmo-plantaire	54
Figure 50 : psoriasis pustuleux localisé palmo-plantaire	56
Figure 51 : psoriasis pustuleux généralisé	57
Figure 52 : pied d'un patient atteint de la maladie de Reiter	57
Figure 53 : Pustulose érythémateuse aigüe généralisée	58
Figure 54: syndrome Lyell	58

<i>Figure 55 : psoriasis érythrodermique</i>	60
<i>Figure 56 : Les avancées thérapeutiques au fil du temps</i>	64
<i>Figure 57 : Tableau récapitulatif des traitements homéopathiques et de leurs actions et indications</i>	67
<i>Figure 58 : Tableau comparatif des composants actifs présents dans les huiles végétales</i>	70
<i>Figure 59 : Tableau comparatif de la composition chimique des huiles essentielles et leurs propriétés associés</i>	72
<i>Figure 60 : Voies de synthèse des molécules pro et anti-inflammatoires</i>	74
<i>Figure 61 : Tableau comparatif des différents traitements alternatifs pour un patient psoriasique</i>	78
<i>Figure 62 : structure de la sotrastaurin</i>	80
<i>Figure 63 : composition des récepteurs INF alpha, beta et gamma</i>	80
<i>Figure 64 : composition des récepteurs interleukine 2/15/7 et 21</i>	81
<i>Figure 65 : composition du récepteur à interleukine 12</i>	81

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : Jeudi 28 mai 2015

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Aurélie Parsy</p> <p><u>Sujet :</u> Le psoriasis : les nouveautés physiopathologiques et les différentes stratégies thérapeutiques</p> <p><u>Jury :</u> Président : Mme Béatrice Faivre, Professeur Directeur : Mme Béatrice Faivre, Professeur Juges : Mme Carole Thiebault, Pharmacien Mme Roudayna Diab, Enseignant-chercheur Mme Vesselle Brigitte, Dermatologue.</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 28 avril 2015</p> <p align="center">Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p align="center">   </p> <p align="center">Béatrice FAIVRE Béatrice FAIVRE.</p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 4.05.2015</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">  </p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 12 MAI 2015</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">  </p> <p align="center"> Pour le Président et par délégation Université de Lorraine Marie DEIGNON Pierre MUTZENHARDT </p> <p>N° d'enregistrement : 6700</p>

