

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche scientifique

UNIVERSITE DE TLEMCEM

Faculté de Médecine

Département de Médecine



**MEMOIRE DE FIN D'ETUDE EN VUE DE L'OBTENTION DE DIPLOME
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Présenté par:

- BELGHAZI SARAH
- BENYAHIA KHADIDJA

- THÈME -

**LA BIOTHÉRAPIE DANS
LE PSORIASIS**

Encadré par:

DR: HIMEUR ZOULEYKHA

Année universitaire : 2017 |2018

- Dédicaces -

Nous dédions cet humble et modeste travail avec grand amour, sincérité et fierté:

A nos chers parents, source de tendresse, de noblesse de d'affection.

A tous nos frères et sœurs,

A tous nos amis , proches et amis qui n'ont cessé chacun de nous apporter leur assistance.

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

- Les remerciements -

- *Nous voulons exprimer par ces quelques lignes de remerciements notre gratitude envers tous ceux en qui par leur présence, leur soutien, leur disponibilité et leurs conseils, nous avons eu courage d'accomplir ce projet.*
- *Tout d'abord, nous remercions le Grand DIEU, notre créateur de nos avoir donné les forces, la volonté et le courage afin d'accomplir ce travail.*
- *Secondairement on tient à remercier DR Himeur Zouleykha qui nous a fait l'honneur d'être notre encadrante*
- *Nous la remercions profondément pour son encouragement continue et aussi d'être toujours là pour nous écouter, nous aider et nous guider à retrouver le bon chemin par sa sagesse et ses précieux conseils.*
- *Nos remerciements les plus sincères s'adressent à nos grands professeurs PR BOUDGHAN STAMBOULI chef de service de dermatologie CHU Tlemcen ainsi que le PR DAHMANI BOUMEDIEN.*
- *Nous tenons également à remercier tous l'équipe de service de dermatologie vénéréologie: les Maitres Assistants, les assistants, les résidents, les infirmiers. . . etc.*
- *Enfin, nous remercions nos amis de promotion pour ces sept années passées ensemble, Dans les meilleurs moments comme dans les pires.*



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك
التي أنعمت عليّ وعلى والديّ
وأن أعمل صالحاً ترضاه
وأصلح لي في ذريّتي
إنّي تبّيت إليك و إنّي من المسلمين"
صدق الله العظيم



- Sommaire -

- Table des matières :

- Dédicaces.
- Remerciments.
- Listes des tableaux.
- Listes des figures.
- Listes des iconographies.

- Chapitre I : PSORIASIS

I. Introduction:

II. Etiopathogénie:

- **Facteurs classiquement reconnus**

- **Mécanismes pathologiques**

III. Clinique

-Forme classique du psoriasis vulgaire

-Formes cliniques:

- ✓ **Formes symptomatiques**
 - ✓ **Formes topographiques**
 - ✓ **Formes compliquées et associations**
 - ✓ **Psoriasis provoqué**
 - Psoriasis graves:
 - ✓ **Psoriasis pustuleux**
 - ✓ **Erythrodermie psoriasique**
 - ✓ **Psoriasis arthropathique**
- IV. Diagnostic positif
- VI. Score, évaluation des patients et qualité de vie
- VII. traitement du psoriasis

- Chapitre II : PLACE DE BIOTHÉRAPIE DANS LA MALADIE PSORIASIQUE :

- ✓ Introduction
- ✓ Les anticorps monoclonaux.
- Définition.
- Structure.

- Obtention:
 - *Anticorps Murins
 - *Anticorps Chimériques et Humaines
 - *Anticorps entièrement Humains
 - Nomenclature.
 - Pharmacologie.
 - Mécanisme d'action.
 - Nouvelles approches d'utilisation des anticorps monoclonaux en thérapeutique :
 - * Anticorps armés
 - *Anticorps bi spécifiques
 - *Anticorps intracellulaires
 - *Fragments d'Anticorps recombinants
 - Anticorps monoclonaux utilisés en thérapeutique :
 - *Les anti TNF alpha :
 - _ INFLIXIMAB :(Remicade)
 - _ ADALINUMAB :(Humira)
 - _ETANERCEPT :(Embrel)
 - _USTEKINUMAB :(Stélara)
 - _RITUXIMAB :(Mabthéra)
 - _EFALIZUMAB :(Raptiva)
 - *Cytokines :
 - _ Interféron : IFN
 - *Interleukines 2 : IL2
 - * Facteurs de croissance
 - _ Conclusion

I/ INTRODUCTION:

- le psoriasis se définit comme une dermatose érythématosquameuse d'évolution chronique survenant sur un terrain génétique particulier.
- C'est l'une des dermatoses les plus fréquentes.
- localisée ou généralisée à tout le tégument, les localisations électives étant les zones de frottements.
 - ✚ **coudes, genoux et région lombaire.**
 - ✚ **cuir chevelu, ongles.**
 - ✚ **mais les plis et les muqueuses peuvent être intéressés.**
- L'hypothèse actuelle met en avant le rôle de facteurs pro mitotiques produits par les lymphocytes activés par des antigènes ou des super antigènes.
- les formes graves sont:
 - **l'érythrodermie.**
 - **psoriasis pustuleux.**
 - **psoriasis arthropathique.**
- Son histologie associe:
 - **une hyperplasie épidermique.**
 - **troubles de la différenciation des kératinocytes.**
 - **des phénomènes inflammatoires dermiques.**
- La maladie évolue sous le mode chronique qui évolue par poussée dont la durée est variable et dont la survenue est imprévisible.
- Le but principal du traitement est de rendre les lésions tolérables pour le malade.
- Le plus souvent, les thérapeutiques locales sont suffisantes. Elles comportent essentiellement:
 - La photothérapie est indiquée dans les psoriasis plus étendus pour lesquels les ultraviolets B à spectre étroit sont souvent préférés à la PUVAthérapie.
 - Les grands traitements systémiques qui comportent les rétinoïdes, le méthotrexate et la ciclosporine, ont des effets secondaires importants qui en limitent l'indication aux psoriasis graves.
 - Les espoirs pour les prochaines années passent par des traitements immuno-modulateurs ciblés sur les lymphocytes responsables de la prolifération épidermique et sur la thérapie génique.

I. ETIOPATOGENIE:

- Malgré les innombrables travaux de recherche, les mécanismes exacts induisant à la maladie ne sont pas encore connus, mais différents facteurs ont été évoqués.

➤ **Facteurs classiquement reconnus:**

1. Facteurs génétiques:

- Le caractère familial du psoriasis est connu de longue date.
- L'étude des antigènes d'histocompatibilité a montré des associations avec certains antigènes de classe I, notamment: hla: cw6,cw7, b13 ,b17, dr4 , dr7.
- Mais l'association la plus forte dans la population blanche se fait avec l'hla cw6 (Psoriasis type I familial du jeune âge.)
- En revanche, la présence de cw6 n'est ni nécessaire, ni suffisante à la survenue de l'affection.

2. Facteurs infectieux:

- Le psoriasis débute après une rhinopharyngite dans 10% des cas chez l'adulte et 30 à 50% des cas chez l'enfant et l'adolescent.
- d'autre part, chez un psoriasique connu, la survenue d'une infection pharyngée peut provoquer une nouvelle poussée de la maladie.
- Les infections virales peuvent aussi être en cause.
- La survenue ou l'aggravation d'un psoriasis au cours de l'infection VIH, son amélioration par des drogues antivirales ont été constatées.

3. Facteurs psychologiques:

- Le rôle des chocs émotifs dans le déclenchement de la maladie psoriasique ou dans la survenue de poussée est classique et retrouvée dans 70% des cas, il peut s'agir de chocs affectifs brutaux ou d'événements d'ordre matériel ou professionnel.

MECANISMES PATHOGENIQUES:

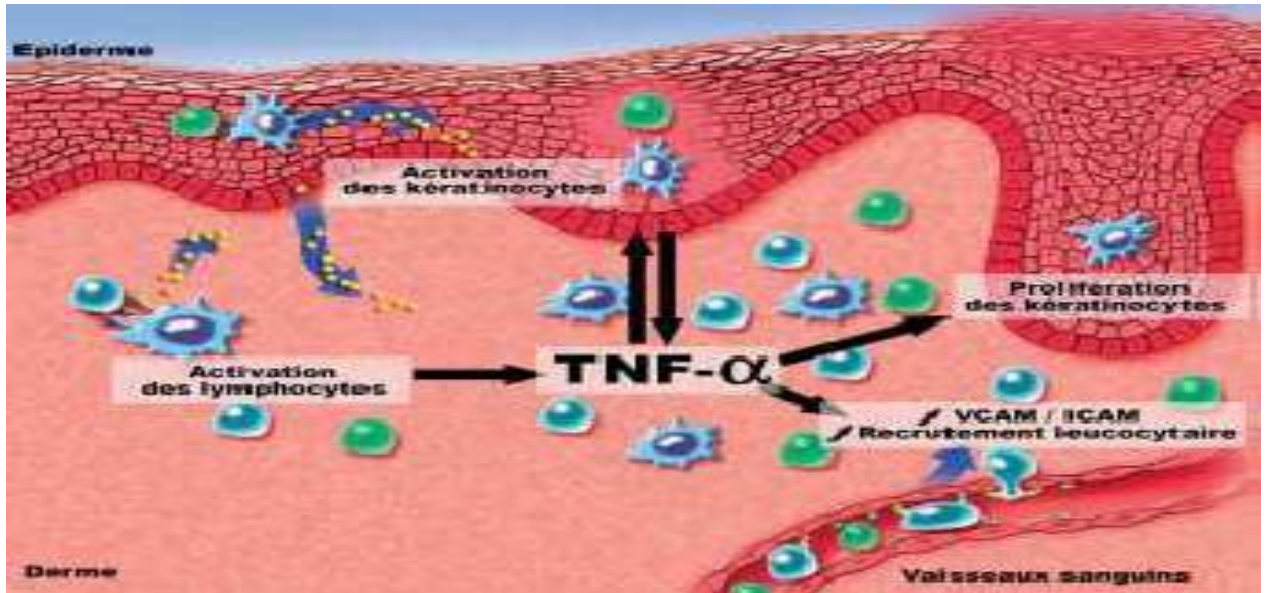


Figure 1: Rôle central du TNF alpha α dans le psoriasis (A. Rozieres, et al. Le TNF- α dans la physiopathologie du psoriasis; Ann DermatolVenerol 2006) [65].

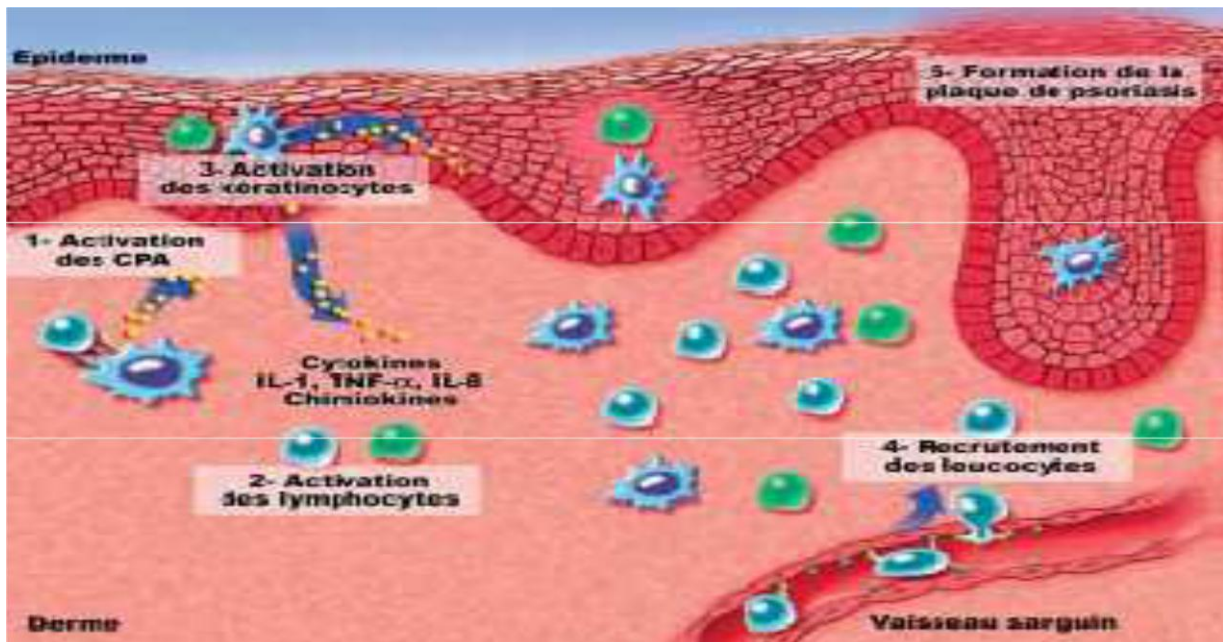


Figure 2: Formation de la lésion de psoriasis (A. Rozieres, et al. Le TNF- α dans la physiopathologie du psoriasis Ann DermatolVenerol 2006) [65].

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

- Etape de « sensibilisation » pendant laquelle les patients (individus génétiquement prédisposés) vont développer des LT spécifiques d'un antigène cutané.

La localisation épidermique de la pathologie suggère que l'antigène est un auto-antigène des cellules épidermiques ou des cellules de Langerhans (heatshockprotein, ou correspond à des antigènes exogènes (superantigènes bactériens de la flore cutanée) présentés par les cellules épidermiques.

- La phase de sensibilisation est mal caractérisée car asymptomatique.
- Elle doit se dérouler au niveau des organes lymphoïdes secondaires, en particulier les ganglions lymphatiques drainant la peau, par présentation d'antigènes cutanés aux LT CD4+ et CD8+ par les cellules dendritiques ayant migré de la peau au ganglion.
- Cette phase aboutit à la génération de lymphocytes T spécifiques effecteurs et mémoires qui vont re-circuler au niveau cutané.
- Les CPA sont activées et produisent des cytokines de la famille de l'IL-12 (IL-12 et IL-23) responsables de l'orientation de la réponse T vers la production de cytokines de type 1 et du TNF α facteur mitogène pour les LT.
- Le signal initiateur de cette activation des CPA reste inconnu est peut être:
 - ✓ un microtraumatisme (phénomène de Koebner)
 - ✓ une altération de la barrière cutanée
 - ✓ la présence de superantigène bactérien de la flore
 - ✓ l'activation de la voie des ligands de Toll.
- L'activation des LT induit la synthèse de cytokines de type 1 parmi lesquelles le TNF α et l'IFN γ sont les plus importantes car douées d'activité synergique et capables d'amplifier le signal par activation des cellules exprimant les récepteurs pour le TNF et pour l'IFN γ .
- L'activation des cellules cutanées résidentes, dont les kératinocytes, aboutit à la production d'un ensemble de cytokines inflammatoires (IL-1, TNF- α , IL-8) et de chimiokines.
- **Cette « tempête cytokinique » permet le recrutement des leucocytes du sang dans le derme puis l'épiderme et la constitution de la réaction inflammatoire psoriasique responsable de la prolifération accrue des kératinocytes.**

II. LA CLINIQUE:

1. Forme classique du psoriasis vulgaire

➤ **Lésion élémentaire:**

- C'est une tache érythémato-squameuse arrondie ou ovale, légèrement en relief par rapport à la peau voisine, constituée par deux ordres de lésions superposées:

✓

Couche squameuse superficielle:

- De couleur blanchâtre et terne, parfois nacré ou micacée.
- A surface lisse ou rugueuse, légèrement en relief par rapport à la peau saine voisine.
- Sèche, de dimension et d'épaisseur variable

➤

Petite et fine de type pityriasique.

➤

Ou large et épaisse prenant au maximum un aspect ostréacé en « coquille d'huître».

- Ces squames peuvent masquer la totalité de l'érythème ou ne le recouvrir qu'en partie, le laissant apparaître en périphérie.
- Le "grattage méthodique de **Brocq**" permet de constater:

❖

Blanchiment très net dès que l'on enlève les couches superficielles friables et la surface devient d'un blanc éclatant ;

❖

Après plusieurs coups de cuvettes, les couches superficielles forment une poussière blanche, alors que les couches profondes plus cohérentes ont un aspect micacé : C'est la "Tache de bougie".

❖

L'existence d'une dernière pellicule décollable qui s'enlève d'un bloc.

❖

L'apparition d'une rosée sanglante : ponctuation de fines gouttelettes hémorragiques traduisant la mise à nu des papilles dermiques.

✓

Tache érythémateuse:

- Située sous la couche squameuse.
- Elle peut être spontanément visible à la périphérie des squames ou par transparence, mais il faut parfois la rechercher en enlevant la couche squameuse.
- Couleur : rose caractéristique → rouge congestif sous l'action de thérapeutiques locales.
- Bien limitée.
- lisse et sèche.
- Souple ne présentant aucune induration.
- Disparaît à la vitro pression.
- Parfois entourée d'un halo clair "Halo de Wornoff " qui serait dû à la présence d'inhibiteurs de l'inflammation.
- La lésion peut prendre un caractère nettement papuleux dans certaines formes particulières de psoriasis ou à la périphérie des psoriasis circinés.

➤

Groupement et topographie:

✓

Nombre: Variable, rarement isolé (psoriasis en plaque isolée), ou le plus souvent multiples ou diffus.

✓

Dimensions:

- **En point "punctata" ou en gouttes "guttata"** de quelques millimètres de diamètre, il s'agit de psoriasis éruptif de l'enfant précédé d'un épisode Rhino-pharyngé.
- **Nummulaires** de quelques centimètres de diamètre, à centre clair et à périphérie active.
- **En plaque:** de contours plus ou moins géométriques ou circinés occupant de larges surfaces.
- **Universalis:** généralisé.

✓

Topographie:

Siège souvent de façon symétrique et bilatérale sur les surfaces exposées aux contacts extérieurs :

- Coudes - bord cubital de l'avant-bras
- Genoux - régions pré tibiales
- Régions lombo-sacrée
- Cuir chevelu et ongles

➤

Signes fonctionnels:

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

EVOLUTION HABITUELLE DE LA MALADIE:

- Le psoriasis peut débuter à tout âge avec 2 pics:
 - **1er: Adolescence:** psoriasis type I familial associé CW6.
 - **2ème: 50 ans:** psoriasis type II non familial non associé CW6.
- C'est une maladie chronique qui évolue par poussée dont la durée est variable et dont la survenue est imprévisible.
- La fréquence des poussées est variable; des poussées très espacées ou au contraire des poussées subintrantes donnant à la dermatose un aspect pratiquement continu.
- A chaque poussée, on note la réapparition ou l'extension de plaques anciennes alors que de nouveaux éléments peuvent apparaître.
- Lors des rémissions, la tache pâlit et peut disparaître complètement.
- Cependant le plus souvent persistent des éléments discrets des coudes et des genoux.
- Des séquelles achroniques ou pigmentées peuvent se rencontrer surtout à la suite des thérapeutiques (réducteur- ultraviolets- antimitotiques).
- Les rémissions sont plus fréquentes en saison estivale en raison de l'effet bénéfique des rayons ultraviolets, cependant certains psoriasis sont aggravés par l'exposition solaire rencontrée chez les sujets de phototype clair et d'âge avancé.

- La plupart des études modernes utilisent un index de sévérité "psoriasis area severity index" dont le score tient compte de l'érythème- squames- épaisseur et l'étendue des lésions et il ne tient pas compte du retentissement fonctionnel, social, psychologique ni de son évolutivité.
- Il convient donc de distinguer:
 - **Psoriasis aiguë évolutif:** extension périphérique des plaques ou apparition de nouvelles lésions punctiformes.
 - **Psoriasis chronique stable** pendant plusieurs semaines au moins, la lésion est identique à elle-même.
 - **Psoriasis en rémission** dont les lésions ont partiellement ou totalement disparus.



2. Formes cliniques du psoriasis vulgaire:

➤ **FORMES SYMPTOMATIQUES:**

- Selon la taille et le nombre des lésions.

- Selon la morphologie:

✓ **psoriasis circiné**

✓ **psoriasis folliculaire avec kératose pilaire.**

- Selon l'intensité de l'hyper kératose:

✓ **psoriasis ostréacé**

✓ **rochers psoriasiques du cuir chevelu.**

➤ **FORMES TOPOGRAPHIQUES:**

✓ **Psoriasis des plis:**



- Au lieu d'apparaître sur les zones exposées aux contacts extérieurs et sur les faces d'extension, le psoriasis peut se développer sur les faces de flexions d'où le nom de « psoriasis inversé ».

- Cette forme doit être évoquée devant tout intertrigo de durée prolongée.
- C'est une plaque continue, d'un rouge vif, brillante et lisse, peu ou pas squameuse à bordure très bien dessinée, parfois il existe un suintement lié à la macération ou des fissures douloureuses.
- Siège: plis inter fessier- inguinaux- région génitale- sous mammaires- creux axillaires- ombilic- creux poplités et même dans les espaces interdigitaux plantaires.

✓ **Psoriasis du cuir chevelu:**

- C'est l'une des formes les plus communes, isolée ou associée à des lésions diffuses.
- Il réalise soit des lésions en plaques circonscrites ou une véritable carapace recouvrant la totalité du cuir chevelu.
- Les éléments sont de forme régulière, arrondie, bien limitée recouvert de larges squames sèches qui n'engluent pas les cheveux qui les traversent, cependant les lésions sont souvent humides.
- prurigineuses, irritées, bordées à la lisière du cuir chevelu par une bande érythémateuse couverte de squames grasses (psoriasis séborrhéique) ce qui rend le diagnostic difficile en absence d'autres localisations.

Le psoriasis du cuir chevelu n'est pas alopeciant bien que les alopecies circonscrites puissent se rencontrer dans les formes très kératosiques



✓ **Psoriasis du visage:**

- Rare, discret sauf chez l'enfant, chez qui les lésions en gouttes ou nummulaires sont souvent florides.
- le psoriasis de l'oreille (conduit auditif externe- conque) est classique ainsi que les lésions sus et rétro auriculaires.



Psoriasis palmoplantaire:



Forme habituelle: taches arrondies parfois polycycliques nettement limitées, recouvertes de squames jaunâtres, sèches, dures débordant sur les poignets au niveau des mains.



Cors psoriasique: c'est une élévation de teinte grisâtre dure dont le centre peut s'exfolier et laisser une légère dépression discoïde, entourée d'une aréole érythémateuse localisée essentiellement sur les éminences thénar et hypothénar.



Kératodermie psoriasique diffuse: Carapace kératosique dure, épaisse dont le contour est circonscrit avec une base rose, généralement compliquée de fissures profondes douloureuses qui empêchent les mouvements, les lésions peuvent être localisées à la circonférence des talons → hyperkératose talonnière fissurée.



Pulpites sèches palmaires et plantaires: La peau est inconstamment érythémateuse, recouverte de très fines squames et sillonnée de discrètes crevasses.



Psoriasis des ongles:



Très fréquent : 30 à 50% des cas, souvent associé à un psoriasis cutané, parfois isolé justifiant la biopsie unguéale.



Dépressions ponctuées cupuliformes: en "dé" à **coudre** disposées en ligne transversales réalisant des sillons généralement multiples, c'est la forme la plus caractéristique.



Trachyonychie: "Rugosité" avec perte de la transparence de l'ongle et leuconychie, elle s'accompagne d'une grande friabilité avec effritement de la tablette secondaire à une atteinte matricielle qui, lorsqu'elle est totale, peut être responsable de la disparition complète de l'ongle.

- **Onycholyse:** la zone proximale jaune cuivrée qui tranche avec l'aspect grisâtre décollé de la partie distale et une hyper kératose sous unguéale traduisant une atteinte du lit de l'ongle.
- **Paronychie:** érythémateuse et parfois squameuse, elle témoigne de l'atteinte profonde du repli sus-unguéal et peut accompagner les lésions précédentes.



- ✓ **Psoriasis des muqueuses:**
 - Rare dans le psoriasis vulgaire, plus fréquent dans le psoriasis pustuleux.
- **FORMES COMPLIQUEES:**
 - Les psoriasis pustuleux, arthropatique et les érythrodermies peuvent être considérés comme des psoriasis compliqués mais seront abordés dans le chapitre des psoriasis graves.
 - Ainsi les formes compliquées seront:
 - **Surinfection:**
 - ✓ **Bactérienne surtout à Staphylocoque:** Pustules-furoncles- folliculites superficielles.
 - ✓ **Candidosique** fréquente surtout au niveau des plis.
 - ✓ **Dermatophytique** est rare du fait que les dermatophytes n'assimilent pas facilement la couche cornée parakératosique.
 - La surinfection est provoquée surtout par la corticothérapie locale.

- **Eczématisation:** Le fait de médications locales mal tolérées, caractérisé par l'association squames-croûtes peu adhérentes et tombent facilement dévoilant une couleur rouge vif de la lésion sous-jacente.
- **Lichenification:**
 - Liée au grattage, elle est caractérisée par un épaissement cutané.
 - L'érythème et les squames sont discrets et de fines excoriations sont généralement visibles
- **PSORIASIS PROVOQUE:**
- ✓ **Phénomène de Koebner:**
 - Caractérisé par l'efflorescence de lésions psoriasiques sur un traumatisme cutané, l'éruption est strictement limitée à la partie irritée ou traumatisée, ainsi les psoriasis sur stries de grattage, sur cicatrice chirurgicale, sur vaccination, sur tatouage.
- ✓ **Médicaments:**
 - Certains médicaments peuvent induire, aggraver un psoriasis pré existant ou être responsable du développement d'une résistance au traitement.
 - *Ceux pour lesquels la relation avec la maladie est parfaitement établie:*
 - ✓ Sels d'or et bêta bloquants par inhibition de l'adénylcyclase.
 - ✓ Interféron alpha
 - *Ceux pour lesquels la relation est probable mais moins bien établie:*
 - ✓ Les antipaludéens de synthèse
 - ✓ AINS
 - ✓ Terbinafine.
 - ✓ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion.
 - ✓ Angiotensine.
 - ✓ Tétracycline
 - *Enfin, rappelons les phénomènes de rebond pouvant survenir lors de sevrage cortisonique*
- **PSORIASIS GRAVE:**
- ✓ **Psoriasis pustuleux:**
 - Il s'agit d'une pustulose microbienne qui doit être distinguée du psoriasis suppuré, surinfection microbienne d'un psoriasis vulgaire.
 - C'est une forme rare du psoriasis qui peut être localisée ou généralisée.
 - Cette pustule siège dans les couches superficielles du corps muqueux, elle est arrondie, ovale ou triangulaire à base supérieure, et contient des polynucléaires altérés.
 - Les circonstances d'apparition du psoriasis pustuleux sont variables, il peut se développer chez un psoriasique connu, apparaître ainsi comme une complication, mais peut également de façon exceptionnelle inaugurer la maladie.
 - Les facteurs favorisants sont parfois retrouvés, essentiellement: **médicamenteux**

- ❖ surtout la corticothérapie générale ou l'affection apparaît durant le traitement ou à son arrêt
- ❖ la corticothérapie locale est aussi incriminée.
- ❖ L'apparition de cette forme durant la grossesse, et après vaccination a été décrite.
- On distingue deux grands types de psoriasis pustuleux:

1/ Psoriasis pustuleux localisé:

a/ Psoriasis pustuleux palmoplantaire de Barber:

- C'est la forme la plus **fréquente** du psoriasis pustuleux, favorisée par le tabac.
- **Siege** au niveau de la paume des mains (Eminence thénar), la plante des pieds (partie interne de la voûte plantaire, rarement le talon) et devient rapidement bilatérale et symétrique.
- Les pustules de couleur blanc jaunâtre, légèrement saillante, isolées les unes des autres ou confluentes en nappes érythémato-pustuleuses, elles se dessèchent ensuite et se recouvrent de squames adhérentes, constituant un placard érythémato-squameux d'allure trichophytoïde.
- **L'évolution** se fait par poussées pustuleuses successives avec **prurit**, progressivement le placard peut s'étendre et intéresser la face palmaire et les bords latéraux des doigts et des orteils, dans les phases de rémission partielle, il est difficile de retrouver des pustules sous la couche de squames cornées.
- **La biopsie** retrouve la pustule spongiforme, associée à l'aspect classique du psoriasis vulgaire.
- Le psoriasis palmoplantaire n'entraîne **pas d'altération de l'état général**, mais cette forme est souvent invalidante du fait de son impact socio-professionnel et fonctionnel (difficulté de travail manuel).

b/ Psoriasis pustuleux acral: Acrodermatite de Hallopeau:

- C'est une **variante de la forme précédente**, différente par sa **topographie**, elle débute à l'extrémité d'un doigt souvent en zone **péri unguéale**, parfois à la suite d'un traumatisme, l'extension est progressive et peut atteindre plusieurs doigts, mais les paumes et les plantes sont respectées, les orteils peuvent être touchés.
- Les pustules apparaissent sur une nappe érythémateuse, se dessèchent formant des squames jaunâtres ± décollées à leurs bords comme des écailles.
- Le **rhumatisme psoriasique** est souvent associé, ainsi que **l'atteinte de la muqueuse buccale**, les **ongles sont très altérés** : épaissis, jaunâtres, tombent rapidement pour être remplacés par une hyper kératose du lit unguéal.
- **L'évolution** est chronique, avec des poussées ± prolongées au cours desquelles le processus pustuleux peut s'étendre à distance ; A la longue, une résorption osseuse peut être observée.
- **Entre les poussées** persiste une dermite érythémato-squameuse d'aspect ± atrophique, il est rare que le revêtement cutané redevienne normal.
- L'impact fonctionnel, professionnel et social est souvent majeur.

c/ Le psoriasis pustuleux annulaire:

- Semble plus correspondre à une présentation clinique particulière que l'on peut trouver aussi bien dans le psoriasis pustuleux localisé qu'au cours de l'évolution de certains PPG.

2/ Psoriasis pustuleux généralisé:

a/ Psoriasis pustuleux généralisé grave de Zumbusch

- Le début est brutal, constamment associé à des signes généraux : AEG, fièvre élevée, asthénie majeure, myalgies; avec apparition des lésions en trois stades:
- **stade érythémateux:** avec apparition de **placard érythémateux** de grande taille, sur une peau saine ou sur d'anciennes plaques psoriasiques, de couleur **rouge vif, légèrement œdémateux**, peu ou pas **squameux**, parfois étendus avec aspect **érythrodermique**, mais en général **le visage, les paumes et les plantes** sont respectés.
- **stade pustuleux:** pustules de **petite taille** apparaissent rapidement, groupées **en semis serrés**, légèrement saillantes, recouvertes d'une très fine membrane, de **couleur blanc-jaunâtre**, pouvant confluer en larges nappes.
- **Phase desquamative:** survient après **quelques jours**, annoncée par la **déferescence thermique**, les pustules se dessèchent et laissent place à une desquamation en larges éléments **lamelleux et fins**, ainsi peut être réalisé un aspect **d'érythrodermie érythémato-squameuse**. Lorsque les extrémités sont atteintes, la desquamation peut être scarlatiniforme en "doigts de gant".
- Les 3 stades sont souvent intriqués chez le même malade, à cause du caractère subintrait des poussées.
- On peut noter l'existence d'un **prurit** important avec **sensation de cuisson** de la peau
- Les **muqueuses génitale et buccale** sont souvent atteintes.
- **Biologie:** Syndrome inflammatoire (VS accélérée avec CRP +), Hyperleucocytose à PNN.
- **Histologie:** Retrouve la pustule spongiforme.
- **L'évolution immédiate:** peut être **mortelle** et l'état général est fortement altéré, cependant le pronostic a été nettement amélioré par l'introduction de **rétinoïdes**.

b. Psoriasis pustuleux annulaire de Bloch- Lapierre:

- Début aiguë ou subaigu **sans altération de l'état général** formant des cercles complets ou incomplets de quelques centimètres de diamètre.

- Ces **anneaux** sont **érythémateux** couverts de **squames** dans leur partie interne et parsemés de **pustules** sur leur partie externe, évoluant de façon excentrique, ils peuvent s'atténuer en quelques semaines pour récidiver sur un mode localisé ou généralisé.

Psoriasis arthropathique	Polyarthrite rhumatoïde
Atteinte asymétrique	Bilatérale et symétrique.
Déformation des doigts et orteils non systématisées (aspect en saucisse).	Déformation caractéristiques : Col de cygne- Boutonnière- en Z.
Atteinte des IPD.	Respect des IPD
Association fréquente à la sacroileite 30%.	Respect des articulations sacro-iliaque.
Absence de nodules sous cutanés	Présence de nodules sous cutanées.
Signes généraux moins importants	Existence de signes généraux.
Fréquence de la calcaneite.	Calcaneite rare

- Il faut le différencier des **lésions pustuleuses** que l'on peut rencontrer **à la périphérie des plaques psoriasiques**, provoquées par une thérapeutique locale (CTC).

c. Psoriasis pustuleux exanthématique:

- Il est **généralisé**, de début **soudain** et de durée **très brève**, succède en général à une infection des voies aériennes supérieures traitée par diverses thérapeutiques et ne récidive qu'exceptionnellement.

d. Psoriasis pustuleux généralisé bénin de Milian et Katchoura:

- Entité mal individualisée, c'est sans doute **une forme clinique** des entités précédentes.

✓ **Erythrodermie psoriasique:**

- L'érythrodermie complique en général, un psoriasis déjà installé, l'aggravation étant due à divers facteurs (Médicaments + +), rarement inaugural de la maladie, survient à tout âge, mais surtout chez l'adulte et le vieillard.

- Souvent associée à une arthropathie, atteinte unguéale et chute des cheveux, on distingue deux formes

✓ **Psoriasis arthropathique:**

- C'est un rhumatisme inflammatoire chronique qui ne constitue pas nécessairement une forme grave de psoriasis, puisqu'il peut se limiter à des arthralgies ou à des monoarthrites peu évolutives.

- Fréquence : 20%.

- Sexe: prédominance masculine.
- L'âge : 35-40 ans.

I/ Forme clinique:

1. Psoriasis arthropathique périphérique:

a. Arthralgies:

Les douleurs articulaires sont fréquentes chez les psoriasiques et peuvent rester isolées (formes arthralgiques pures), mais la spécificité de ces arthralgies est difficile à affirmer surtout chez un psoriasique âgé.

- D'autre part la mobilisation articulaire est souvent douloureuse chez un psoriasique si le revêtement sus jacent est atteint et congestif, il ne faut donc pas attribuer à l'arthropathie psoriasique toute arthralgie chez ces malades.

b. Mono et oligoarthrites:

- Elles peuvent atteindre n'importe quelle articulation par ordre de fréquence: Doigts- orteils- poignets- genoux- chevilles- coudes- épaules.
- Le tableau est celui d'une arthropathie inflammatoire avec importantes douleurs à la mobilisation et parfois épanchement synovial, cette forme peut guérir, récidiver ou passer à la chronicité, parfois évolue vers une polyarthrite psoriasique.

c. Polyarthrite psoriasique:

C'est la forme la plus fréquente, le début est généralement aiguë ou subaiguë, rarement progressif ou insidieux.

- L'évolution vers la phase d'état se fait au cours des poussées successives de plus en plus étendues et durables.
- A noter que la recherche d'Ac type IgG par immunofluorescence s'avère positive 50% des psoriasiques alors que le Latex et Waler-rose est négatif.
- Il n'y a pas d'association avec l'Ag HLA B27.
- **L'aspect clinique est voisin de celui de la polyarthrite rhumatoïde, mais s'en distingue classiquement par les éléments suivants:**

Arthrite érosive des IPD. Destruction anarchique. Processus reconstitutif important. (ostéophytose, prolifération périostée). Ostéolyse "Aspect en pointe de crayon".	- Respect des IPD. - Pas d'ostéophytose
---	--

- Ankylose inter phalangienne.	
-pronostic meilleur	Pronostic

d. Enthésopathie:

- C'est l'atteinte des insertions tendino- ligamentaires, qui peut être responsable de douleurs péri- articulaires (Talgies) avec à la radiographie des images au début discrètes, voire absentes, puis apparaît une réaction périostée, des érosions osseuses et des calcifications
- Ces enthésopathies sont favorisées par les rétinoïdes.
- Elles intéressent plutôt le talon (talagies), les doigts réalisant l'onycho-Pachydermo-périostite de la dernière phalange à une atteinte unguéale, et épaissement des parties molles distales.

2. Rhumatisme psoriasique axial :Spondylarthrite psoriasique:

- Il est plus rare que la polyarthrite à laquelle il peut s'associer réalisant une forme mixte, la symptomatologie clinique et radiologique est très voisine de celle de la SPA idiopathique et comporte une atteinte vertébrale et de façon inconstante une sacroiléite.
- La présence de lésions articulaires périphériques associées, la fréquence de l'atteinte cervicale, l'existence de syndesmophytes atypiques avec ossification para-spinale, la faible évolutivité sont des arguments en faveur de l'origine psoriasique.

II /Critères de diagnostic:

1. Critères de Bennet:

o Critères obligatoires:

Psoriasis cutané ou unguéal associé à des douleurs et un gonflement articulaire et / ou limitation des mobilités d'au moins une articulation depuis plus de 6 semaines.

o Critères secondaires:

- 1) Douleurs et gonflement et (ou limitation d'une ou plusieurs autres articulations constatées par le médecin.
- 2) Présence de signes inflammatoires des articulations IPD, à l'exclusion des nodosités d'"Heberden".
- 3) Présence de doigts ou orteils en "saucisse".
- 4) Arthrites asymétriques des mains et des pieds.
- 5) Absence de nodules sous cutanés.
- 6) Absence de facteurs rhumatoïdes.
- 7) Liquide synovial inflammatoire, absence d'infection, et de cristaux d'urate de sodium ou pyrophosphate de Ca+.

- 8) Biopsie synoviale révélant une hypertrophie synoviale avec prédominance d'une infiltration de cellules mononuclées et de granulome ou de tumeur.
- 9) Radiographies des articulations périphériques révélant une atteinte érosive des petites articulations sans ostéoporose marquée, à l'exclusion d'une arthrose érosive.
- 10) Radiographie du squelette axial révélant un ou plusieurs des signes suivants : sacroiléite-syndesmophytes- ossification para vertébrale.

○ **Le diagnostic de rhumatisme psoriasique est dit:**

- ***Certain*** en présence du critère obligatoire et 6 critères secondaires.
- ***Probable*** en présence du critère obligatoire et 4 critères secondaires.
- ***Possible*** en présence du critère obligatoire et 2 critères secondaires.

2. **critères radiologiques des doigts et des orteils (CRDO):** établie en 1998

- **CRDO 1** : arthrite érosive d'une articulation interphalangienne distale ;
- **CRDO 2** : ostéolyse interphalangienne donnant un interligne anormalement élargi et des surfaces adjacentes très nettement délimitées ;
- **CRDO 3** : ankylose d'une articulation interphalangienne
- **CRDO 4** : périostite juxta-articulaire en spicule ou en bande d'un doigt ou d'un orteil ;
- **CRDO 5** : résorption de la houppe phalangienne ou ostéo-périostite de la phalangette.

3. **critères de Fournié et al., 1999.**

- Rhumatisme inflammatoire chronique de plus de 6 mois d'évolution ;
- Seuil = 11 points ; sensibilité 95 %, spécificité 98 %

Critères Points

1. Psoriasis antérieur au rhumatisme ou qui débute la même année que lui ... 6
2. Psoriasis familial (ascendants et collatéraux) en l'absence de psoriasis personnel ou psoriasis postérieur au début du rhumatisme ... 3
3. Arthrite interphalangienne distale ... 3
4. Atteinte cervico-dorsale inflammatoire... 1
5. Talalgie plantaire inflammatoire ou pygalgie inflammatoire ou douleur inflammatoire et spontanée du plastron sternal ou enthésalgies diffuses sensibles aux AINS ... 2
6. Un des critères radiologiques doigts-orteils (CRDO)... 5
7. Présence de l'antigène HLA B16 ou B17 ... 6
8. Absence de facteurs rhumatoïdes ... 4

4. **Rhumatisme psoriasique : critères de CASPAR, 2005:**

- Rhumatisme inflammatoire (articulaire, rachidien, enthésique)
- Seuil = 3 points ; sensibilité 91 %, spécificité 99 %

1 – Psoriasis (un des items) actuel 2

○ antécédent personnel 1

○ antécédent familial 1

2 – Onychose psoriasique 1

3 – Absence de facteurs rhumatoïdes 1

4 – Dactylite (un des items)

- actuelle 1
- antécédent 1
- 5 – Image d’ossification juxta-articulaire à la main ou au pied (en dehors de l’arthrose) 1

III. *DIAGNOSTIC POSITIF:*

- Dans la grande majorité des cas le diagnostic est **facile** et essentiellement **clinique**.
- **Devant les éléments anamnestiques:**
 - ✓ Notion de dermatose érythémato-squameuse chronique.
 - ✓ Cas similaires dans la famille.
 - ✓ Evolution par poussées / rémissions avec amélioration en période estivale.
 - ✓ Localisation des lésions dans les zones bastions.
- **Devant l’examen clinique:**
 - ✓ Lésions érythémato-squameuse, arrondie ou ovale, bien limitée.
 - ✓ Groupement et topographie évocateurs.
 - ✓ Atteinte phanérienne ou muqueuse évocatrice, voire caractéristique.
- **Devant les formes posant problème de diagnostic différentiel**
 - une biopsie avec étude histologique peut être de secours, elle retrouve:
 - ✓ **Des anomalies épidermiques:**
 - Hyper -kératose avec ortho et para kératose.
 - Micro abcès de Munro-Sabouraud.
 - Couche granuleuse diminuée ou absente.
 - Hyperacanthose.
 - ✓ **Des anomalies dermiques:**
 - Papillomatose et infiltrat inflammatoire.
 - Membrane basale épaisse avec capillaires très développés dans les papilles.

IV. *SCORE, EVALUATION DES PATIENTS ET QUALITE DE VIE:*

L’importance objective des lésions de psoriasis est difficile à mesurer.

On peut prendre en compte l’extension des lésions, l’intensité de l’érythème, l’épaisseur des squames, les lésions associées comme une atteinte articulaire.

- ❖ Les mesures simples

- L'impression clinique du médecin, l'existence ou non de signes fonctionnels est un élément souvent suffisant en pratique.
- La mesure de la surface atteinte (Body Surface Area : BSA) apporte un autre élément.
- L'évaluation peut être clinique (Règle des 9) ou utiliser la planimétrie sur des photographies.
- En pratique, les mesures de surface atteinte sont assez utilisées en utilisant des mesures objectives : mesures optique, échographique ou tomodensitométrique de l'épaisseur des squames, mesures objectives de l'érythème
- ❖ Le psoriasis area and severity index (PASI)
 - Cet index étudie quatre régions corporelles : la tête (head : H), le tronc (trunk : T), les membres supérieurs (upperextremities : U), les membres inférieurs (lowerextremities : L) qui correspondent respectivement à 10%, 20%, 30% et 40% de la surface corporelle totale.
 - La surface atteinte pour chacune de ces zones est codée de 0 à 6:
 - 0 est l'absence d'atteinte de la zone considérée
 - 1 : moins de 10% ;
 - 2 : de 10 à 30% ;
 - 3 : de 30 à 50% ;
 - 4 : de 50 à 70% ;
 - 5 : de 70 à 90% ,
 - 6 : 90 à 100% .
 - Pour chacune des régions, on note de 1 à 4 : l'érythème (E), l'infiltration (I), la desquamation (D).
 - **0 est l'absence d'atteinte**
 - **1 : une atteinte discrète**
 - **2 : modérée**
 - **3 : marquée**
 - **4 : importante.**
- Tout ceci permet le calcul du score PASI.
- Le score PASI est compris entre 0 et 72.
- Il est très utilisé dans de nombreuses études

$$\begin{array}{c}
 \text{Tête} \qquad \qquad \qquad \text{Tronc} \\
 \boxed{\text{PASI : } 0,1 (E_n + I_n + D_n) A1} + \boxed{0,3 (E_n + I_n + D_n) A1} \\
 \boxed{+ 0,2 (E_n + I_n + D_n) A1} + \boxed{0,4 (E_n + I_n + D_n) A1} \\
 \text{membres supérieurs} \qquad \text{membres inférieurs}
 \end{array}$$

- Mesure du PASI par le patient lui-même
- Les patients évaluent eux-mêmes leurs scores à partir d'échelles analogiques visuelles (Visual analogscales : VAS) et de dessins pour les surfaces
- ❖ LE PGA (physician's global assessment)
 - Il prend en compte l'aspect et l'extension des plaques par rapport à une évaluation de départ.

- La qualité de vie a été définie par le World Health Organization (WHO) comme un état de bien-être complet mental, physique et social.
- On utilise souvent l'expression Health- Related Quality of Life (HRQOL) qui fait directement référence à l'état de santé.
- Le psoriasis a une action importante sur la qualité de vie, en raison de l'aspect affichant des lésions, de leur chronicité, de l'implication de facteurs psychiques dans la survenue des poussées.
- Le vécu de la maladie est en fait très différent d'une personne à l'autre.
- Le caractère héréditaire du terrain psoriasique a aussi une importante implication, créant une culpabilité parfois importante chez les parents.

Traitement du Psoriasis:

A / But:

1/ n'est pas la guérison définitive de l'affection mais la réduction des lésions jusqu'à ce qu'elles deviennent tolérables par le malade.

2/ freiner le renouvellement accéléré de la peau.

3/ d'empêcher les signes inflammatoires et de s'opposer aux rechutes.

B / Moyens:

Traitements locaux à base: kératolytiques, émoullissants, dérmocorticoïdes, réducteurs, dérivés de la vit D, antimitotiques, immunosuppresseurs, rétinoïdes en topique.

Traitements généraux: méthotrexates, rétinoïdes, ciclosporines.

Traitement physique: puvathérapie.

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

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

I / Traitements locaux:

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

1*Les kératolytiques:

1. l'acide salicylique:

Mode d'action: kératolytique.

Présentation:

Prescrit dans:

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

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

2. crème à l'urée = KERATOSANE:

Mode d'action: kératolytique et hydratant.

Présentation: Gel 5% 10% 30% ; des tubes de 40, 60 g

3. bains:

* dans:

- l'eau claire, salée, ou alcaline.
- L'eau avec les dérivés d'avoine (AVINODERM en poudre) ou l'amidon.
- Des bains savonneux avec des savons surgras.

4. topiques émoullissants: vaseline

- En cas de sécheresse ou irritation cutanée provoquée par d'autres TRT (acide salicylique, réducteurs, VitD, photothérapie).
- En alternance avec d'autres produits plus actifs.

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

- Le décapage peut aussi être obtenu par des émoullissants, par des crèmes à l'urée ou par des bains d'eau claire ou salée ainsi que par les applications de vitamine D.

2*Les réducteurs:

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

2) Anthraline:

Concentration de 1 à 3 % ou 0,1 %.

Contre-indication: sur les plis.

3 * Les dermocorticoïdes

Associations galéniques:

- acide salicylique
- goudron de houille
- dérivés de la vit D (DAIVOBET)

Schéma thérapeutique: le choix dépend:

- Etendue des lésions: DCTC FAIBLE I OU II pour les grandes surfaces
- Topographie:
- Fort sur cheveux et membres.
- Faibles sur le visage.
- Age: pas de CTC forts chez l'enfant.

Lieu d'utilisation:

Pommade: effets occlusif et hydratant.

Crème: plis et lésions macérées.

Lotion et Shampoing (DERMOVAL): cuir chevelu.

Rythme d'application:

- 1-2 app / j
- L'arrêt du TRT doit être progressif pour éviter les rechutes et l'effet rebond.

Association: DCTC + calcipotriol est intéressante.

4* Dérivés de la vitamine D:

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

- La posologie: une application par jour associée aux dermocorticoïdes pour diminuer leurs effets secondaires sans dépasser 100 à 120 g par semaine.
- Les effets secondaires: érythème, irritation, hypercalcémie, hypercalciurie chez les phototypes clairs.
- contres indications: grossesse, prudence chez l'insuffisant rénal.

5* les antimitotiques: tacrolimus, caryolysine.

6* rétinoïdes topique: Tazarotène = Zorac* en gel.

Associé à un dermocorticoïde pour augmenter son efficacité, éviter le soleil, ATB par voie générale.

II / Traitements généraux:

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

1. de psoriasis diffus, d'érythrodermie,
2. de psoriasis pustuleux
3. arthropathique.

1*Méthotrexate:

Indications AMM:

érythrodermie psoriasis

psoriasis en plaques du sujet de plus de 50 ans étendu (atteinte > 50% de la surface corporelle)

psoriasis pustuleux

psoriasis résistant aux autres thérapeutiques

Présentations:

- Voie orale cp 2.5 mg.

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

Modes d'action:

- immunosuppresseurs.
- Anti inflammatoire.
- Anti mitotique.

Schéma thérapeutique:

Dose test 2.5-5mg,

La posologie est de l'ordre de 15 à 25 mg qu'il est préférable d'administrer:

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

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

Effets secondaires:

* précoces:

- ulcération de la muqueuse gingivale et jugale.
- Photosensibilité.
- Parfois des plaques de psoriasis.
- Alopécie.
- Cytolyse hépatique.
- Pancytopénie réversible après administration d'acide folique à raison de 5mg / j sauf le jour d'administration du métho.

* tardifs:

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

* autres effets secondaires:

- Tératogène: durant les 3 premiers mois de la grossesse, d'où la contraception rigoureuse nécessaire.
- Altération de la spermatogenèse: éviter la procréation durant le TRT et 3 mois après, avec risque de stérilité.
- Aménorrhée.
- Gynécomastie.
- Asthénie.
- Anorexie, nausées, vomissements, diarrhées surtout la 1 ère semaine.
- Toxicité rénale : nécrose du tube contourné.
- Fibrose pulmonaire et syndrome interstitiel.
- Pas d'effets cancérigène à long terme.

Indications:

- Psoriasis vulgaire étendu.
- Psoriasis résistant.
- Psoriasis arthropatique.

Contres indications:

- Atteintes hépatiques.

- Immunodépression.
- Ulcères gastroduodénaux évolutifs.
- Insuffisance rénale.
- Insuffisance gonadique.
- Alcoolisme.
- Femme sans contraception.
- Infection évolutive.
- Anémie, leucopénie, thrombopénie.
- La grossesse pdt et 3 mois après.
- Allaitement.
- Enfant (relative).
- Adulte jeune.

Conduite et surveillance du TRT:

*bilan préthérapeutique:

A la recherche de CI:

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

* bilan au cours du TRT:

La NFS et les transaminases:

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

2* Rétinoïdes:

- Mode d'action:
- Produits utilisés:

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

- Tigason: ETRETINATE.

□ Présentations: Soriatane gélules à 10mg 25mg Néotigason CP 5-10-25 mg.

□ Effets secondaires:

1. risque tératogène: contraception obligatoire pdt le TRT et 2 ans après la fin du TRT.
2. osseuse: hyperostose vertébrale engainante, enthésopathies.
3. musculaire: lyse musculaire.
4. cutanée: xérose, prurit, photosensibilité, alopecie, desquamation palmoplantaire.
5. muqueuse: chéilite constante, rhinite, épistaxis, conjonctivite.
6. nerveuse: HIC, état dépressif.
7. anomalies biologiques: TG □, chol□, transaminases□, syndrome de cholestase.

- indications:

Pso pustuleux

Erythrodermie à faible dose

□ **Contres indications:**

- grossesse, allaitement, absence de contraception.
- Atteinte osseuse connue.
- Atteinte hépatique connue: hépatite, cirrhose.
- hyperTG, hypercholestérolémie.
- Etats cardiovasculaires sténosantes.
- Syndrome sec, lentilles de contact.
- Insuffisance rénale.
- Association: cyclines (risque d'HIC), progestatifs

3* Ciclosporine:

□ Présentations:

- Amp 50mg -250mg.
- Solution buvable à 10-25-50-100mg.

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

□ Stratégie:

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

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

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

□ Effets secondaires:

- Toxicité rénale, HTA, insuffisance rénale, risque de sarcome, lymphome, mélanome, paresthésie, céphalées, hypertrichose, hypertrophie gingivale.

□ Les contre-indications:

- l'insuffisance rénale,

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

- les antécédents carcinologiques.

- infections évolutives

- grossesse.

□ Indication : psoriasis étendu et résistant au TRT.

LA BIOTHERAPIE dans le psoriasis

INTRODUCTION-DEFINITION

• Le terme de « biothérapie » désigne le recours thérapeutique à des substances qui induisent une réaction biologique dans l'organisme, comme par exemple les vaccins, les antitoxines et de nombreuses protéines, comme les cytokines ou leurs inhibiteurs.

• Les cytokines sont des substances solubles d'origine cellulaire, qui sont secrétées lors du processus d'activation, principalement par les lymphocytes et les cellules d'origine macrophagiques. Certaines de ces cytokines (interféron) sont des outils thérapeutiques. A l'opposé, certaines de ces cytokines, au premier rang desquelles le TNF- α , jouent un rôle pathogène dans des pathologies inflammatoires cutanées comme le psoriasis.

LES ANTICORPS MONOCLONAUX

- Début du XXème siècle: utilisation des anticorps en sérothérapie ou en séroprophylaxie.
- Von Behring découvre la protection conférée par les anticorps antidiphtériques.
- Utilisation des immunoglobulines spécifiques animales dans le traitement de nombreuses maladies infectieuses
- Les progrès de la biologie moléculaire, au cours des années 1980, ont permis la production d'abord d'anticorps chimériques, puis d'anticorps humanisés et enfin d'anticorps totalement humains.
- Depuis, le développement et l'utilisation clinique de ces anticorps monoclonaux ont connu un essor spectaculaire.

DEFINITION:

- La réponse immunitaire met en jeu un groupe de protéines sériques ayant des propriétés générales semblables: « les immunoglobulines ».
- Lorsqu'elles lient une molécule ou une particule virale ou bactérienne, les immunoglobulines sont toutes désignées sous le nom d'anticorps, et l'entité reconnue est appelée antigène.
- L'anticorps joue un rôle essentiel dans la réponse immunitaire :
 - c'est le récepteur, à la surface des lymphocytes B ou en solution dans le sérum,
 - c'est le transmetteur ou l'activateur de signaux physiologiques.
- Ces deux rôles sont tenus par des domaines distincts au sein de la molécule d'immunoglobuline.

STRUCTURE:

- Les anticorps sont des glycoprotéines formées de deux catégories de chaînes polypeptidiques les chaînes légères (L) et les chaînes lourdes (H).
- Les anticorps monoclonaux sont des anticorps produits par un clone unique de lymphocytes B.
- Ils sont conçus pour être mono spécifiques: ils reconnaissent un type unique de site antigénique, ils sont homogènes contrairement aux anticorps polyclonaux.

- OBTENTION:

A- ANTICORPS MURINS:

- Les premiers anticorps monoclonaux développés étaient entièrement murins.
- Ils ont été produits par la technique des hybridomes qui consiste à former des hybrides entre les lymphocytes B de souris immunisées avec un antigène donné et des cellules de myélome murin.

- Leur utilisation in vivo à des fins diagnostiques (imagerie) et thérapeutiques a été freinée par leur nature xanthogénique:

- - faible fixation de ces anticorps sur les récepteurs Fc humains,
- - immunogénicité, à l'origine de l'apparition d'anticorps anti-souris, responsable de la perte d'efficacité de ces anticorps.

B- ANTICORPS CHIMERIQUES ET HUMANISES:

- L'élucidation de la structure en domaines des anticorps et l'évolution des technologies de biologie moléculaire ont permis de créer des anticorps chimériques humain-souris.

- Ils ne comptent que la partie variable d'origine murine, la partie constante est d'origine humaine.

- Leur production consiste à fusionner des gènes codant les régions variables d'un anticorps murin et les régions constantes d'une Ig humaine.

C-ANTICORPS ENTIEREMENT HUMAINS:

- Des anticorps entièrement humains et biocompatibles sont cependant de plus en plus recherchés pour l'immunothérapie passive.

- Trois grands types de technologies ont été mis au point pour les obtenir:

- Techniques d'hybridomes, - Phage display,
- Souris transgénique.

NOMENCLATURE

- Les anticorps monoclonaux utilisés en thérapeutique ont une DCI se terminant par le suffixe MAB (monoclonal antibody).

Selon leur nature, 4 générations:

- Les Anticorps Murins: les premiers utilisés à partir de 1975, ils portent le suffixe MOMAB;

- Les Anticorps chimériques homme/souris (1984) : constitués de domaines variables murins et de domaines constants humains; leur dénomination comprend la syllabe XIMAB.

- Les Anticorps humanisés: développés entre 1988 et 1991. Ils sont constitués d'une Ig humaine possédant uniquement les parties hypervariables (CDR) murines et sont identifiés par la syllabe ZUMAB,

- Les Anticorps entièrement humains (A partir de 1994) : développés grâce à la technologie d'expression des gènes des Ig humaines dans des phages. Ces anticorps portent le suffixe MUMAB.

L'AVANT DERNIERE SYLLABE

- U: humain , A: rat , E: hamster , I: primate
- Xi: ac chimérique , Zu: ac humanisé

L'ANTEPENULTIEME (avant –avant dernier) SYLLABE: Reflète la maladie ou le système ciblé:

- VI: viral- BA: bactérien- LI: système immunitaire- LE: infectieuse CI: syst cardiovasculaire- TU: lymphome et autre tumeurs
- L A PREMIERE SYLLABE: nom unique
- Exemple: rituximab.
- RI: nom propre de la molécule
- TU: lymphome et autres tumeur
- XI: chimérique
- MAB: ac monoclonal
- Les proteines de fusion: identifier par le suffixe: CEPT Etanercept

PHARMACOLOGIE:

Les anticorps monoclonaux sont des immunoglobulines (IgG) caractérisés par un poids moléculaire important (environ 150 000 daltons) comparé à celui des autres médicaments (en général inférieur à 1000 D). Ils sont administrés par voie intraveineuse ou par voie intramusculaire.

- A- MECANISME D'ACTION:

Les anticorps monoclonaux peuvent fonctionner selon trois principaux modes d'action :

- en bloquant l'action de molécules ou de récepteurs spécifiques,
- en ciblant des cellules spécifiques
- ou en fonctionnant comme des molécules de signalisation.

1- Blocage:

Les anticorps monoclonaux sont utilisés pour bloquer de façon spécifique, la fonction de facteurs de croissance, cytokines ou autres médiateurs solubles.

Ce blocage se fait par liaison directe au facteur lui-même ou à son récepteur.

- 2- Ciblage:

En oncologie, les anticorps monoclonaux sont utilisés pour cibler les cellules tumorales. Deux mécanismes existent:

2-1 Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC):

Cette cytotoxicité s'effectue par différentes cellules (monocytes, macrophages, cellules NK) capables de fixer la partie Fc de l'anticorps monoclonal.

La fixation du Fc sur son récepteur induit l'activation des cellules effectrices qui sécrètent dans la cellule cible diverses molécules cytotoxiques: perforines, granzymes ... provoquant sa lyse. 2-2 Cytotoxicité dépendante du complément au CDC:

La partie constante Fc des anticorps peut aussi activer les protéines du complément C1q, il en résulte la formation d'un complexe lytique responsable de la lyse cellulaire. La régulation de ce phénomène est liée aux protéines inhibitrices du complément en particulier CD35 ou CR1 (complementreceptor type 1), CD55 ou DAF (decayaccelerating factor).

- Signalisation:

La liaison de récepteurs membranaires par les anticorps monoclonaux de signalisation génère des signaux transmembranaires permettant de contrôler la croissance et l'apoptose des cellules tumorales.

• NOUVELLES APPROCHES D'UTILISATION DES ANTICORPS MONOCLONAUX EN THERAPEUTIQUE:

Les avancées accomplies dans le domaine du génie génétique et la meilleure compréhension des mécanismes cellulaires donnent de nouvelles possibilités d'utilisations thérapeutiques des anticorps monoclonaux.

1-Anticorps armés:

Il s'agit de conjuguer les anticorps monoclonaux avec un isotope radioactif, une toxine, un médicament ou une enzyme.

Le principe de cette approche consiste en l'utilisation des anticorps monoclonaux comme des vecteurs permettant une délivrance ciblée de ces molécules directement sur leurs sites d'action.

*Anticorps conjugués à une toxine, immunotoxines

*Anticorps conjugués à des radio-isotopes, Radio-immunothérapie *Anticorps conjugués à des enzymes

2-Anticorps bi spécifiques:

Un anticorps naturel possède deux régions variables de même spécificité.

On peut construire, par voie chimique ou par génie génétique, un anticorps possédant une partie variable de spécificité A et une autre de spécificité B.

L'anticorps ainsi modifié pourra se fixer sur 2 molécules cibles distinctes et les ponter

3-Anticorps intracellulaires : "Intrabodies":

4- Fragments d'anticorps recombinants:

- Cela consiste à utiliser des fragments d'anticorps, en particulier les fragments Fab et scFv produits par la technique du "phage-display".

- Les fragments possèdent de nombreux avantages par rapport aux Ig complètes:

- - ils ont un volume de distribution plus élevé,
- - une efficacité plus rapide,
- - un risque plus faible de réactions secondaires d'origine immune,
- - et une élimination plus rapide.

ANTICORPS MONOCLONAUX UTILISES EN THERAPEUTIQUE:

1- Anticorps et maladies auto-immunes et inflammatoires:

Les cytokines et leurs récepteurs jouent un rôle important dans les pathologies inflammatoires et l'auto-immunité. Certaines cytokines ont une activité pro-inflammatoire, alors que d'autres sont plutôt anti-inflammatoires.

- LE TNF alpha:

Identifié en 1975 comme substance reproduisant les effets de la nécrose tumorale Cytokine dont le rôle est central dans les processus inflammatoires, participe à l'activation du système immunitaire lors des processus infectieux ou néoplasiques (effet bénéfique) rôle délétère dans les processus inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, entérocolopathies inflammatoires synthétisé par divers stimuli (inflammation, LPS, virus...) libéré par de nombreuses cellules, principalement celles du système réticuloendothéliale (monocytes/macrophages) se fixe sur 2 types de récepteurs:

- TNFR1 ou P55: médiateur des effets délétères
- TNFR2 ou P75: médiateur des effets immunomodulateurs.

- Les antagonistes du TNF alpha:

Trois possibilités de s'opposer au TNF:

- – ↓ production (ex. thalidomide, dexaméthasone)
- – Neutralisation après sa production (anticorps monoclonaux)
- – Blocage des cibles (récepteurs solubles)

TROIS médicaments actuellement commercialisés – 2 anticorps monoclonaux anti TNF:

- Infliximab (Remicade®), adalimumab (HUMIRA®)
- 1 récepteur soluble du TNF:
- Etanercept (ENBREL®)

En dermatologie, plusieurs molécules issues des biotechnologies ont ainsi été récemment approuvées dans l'indication des formes réfractaires, sévères, de psoriasis.

Il s'agit de l'étanercept (Enbrel) de l'infliximab (Remicade) et de l'adalimumab (Humira).

INFLIXIMAB: Remicade*:

- Présentation: poudre pour diluer, en perfusion 100mg
- Structure

Anticorps monoclonal

– Chimérique IgG1 humain/souris

- Mécanisme d'action

Liaison de grande affinité avec les formes solubles et transmembranaires du TNF α Formation de complexes stables avec le TNF α humain d'où perte de bio activité du TNF α

- Indications:

Polyarthrite rhumatoïde

Spondylarthrite ankylosante

Maladie de Crohn

INDICATIONS DE L'AMM EN DERMATOLOGIE:

- le psoriasis en plaques dans ses formes sévères, résistant ou présentant une contre-indication ou une intolérance à au moins deux des trois traitements conventionnels suivants: photothérapie (PUVA thérapie ou photothérapie UVB à spectre étroit), méthotrexate, ciclosporine.
- Le produit disposait déjà d'une AMM pour les atteintes articulaires du psoriasis, pour la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante et la maladie de Crohn.

INDICATIONS HORS AMM EN DERMATOLOGIE:

- Le psoriasis érythrodermique et pustuleux
- Les formes sévères, résistantes de sarcoïdose, ou de maladie de Verneuil.
- Modalités d'administration Injection IV sur 2 heures

Posologie : 3-5 mg/kg à 0, 2 et 6 semaines, puis traitement d'entretien toutes les 8 semaines

- Pharmacocinétique

Essentiellement distribué dans le compartiment vasculaire Élimination ?

Demi-vie » 10 jours

Bilan pré-thérapeutique:

- Le bilan réalisé avant traitement vise avant tout à dépister une éventuelle contre-indication (idem à l'etanercept): il est commun pour toutes les biothérapies.
- Dépistage d'anticorps antinucléaires; Il semble justifié pour l'infliximab afin de pourvoir au mieux le lien entre le traitement et un éventuel tableau clinique dysimmunitaire apparu sous infliximab. Par contre, la présence d'anticorps antinucléaires ne contre-indique pas le traitement par infliximab.

- Surveillance:

Elle est exclusivement clinique, la réalisation d'examens complémentaires n'est pas recommandée à titre systématique.

Effets indésirables:

- Essentiellement réactions liées à la perfusion:
 - Chocs anaphylactiques, réactions d'hypersensibilité retardée
 - Réactions au site d'injection, œdème, douleur, frissons/tremblements, mauvaise cicatrisation
- Infections:
 - Infections bactériennes, virales et fongiques, infections opportunistes (tuberculose)

– Les défenses de l'hôte contre l'infection peuvent être altérées par l'infliximab – La suppression du TNF α peut masquer les symptômes d'une infection telle que la fièvre

- Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs
- Aggravation d'une insuffisance cardiaque
- Affections démyélinisantes (SEP)
- Lupus induit
- Formation d'auto-anticorps

Contre-indications:

- Tuberculose ou autres infections sévères telles que sepsis, abcès et infections opportunistes
- Insuffisance cardiaque modérée ou sévère (de classe III/IV dans la classification NYHA)
- Antécédents d'hypersensibilité à l'infliximab

ADALIMUMAB (Humira®)

- Présentation: solution inj 40mg en s/c

Boite de 2 seringues pré-remplie

- Structure

Anticorps monoclonal

– Produit par génie génétique et exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois

– IgG 1 humaine recombinante

- Mécanisme d'action

Liaison au TNF α d'où neutralisation de sa fonction biologique en bloquant son interaction avec les récepteurs p55 et p75 situés à la surface cellulaire

Indications de l'AMM en dermatologie:

- Psoriasis modéré à sévère, chez les patients adultes ne répondant pas à d'autres traitements systémiques, comme la ciclosporine, le méthotrexate, ou la puvathérapie, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés.
- Autres indications avec AMM
- Polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active.
- Spondylarthrite ankylosante sévère et active après échec du traitement conventionnel ;
- Rhumatisme psoriasique actif et évolutif en échec thérapeutique.
- Maladie de Crohn active et sévère.

Modalités d'administration:

Par voie sous-cutanée. 80 mg la première semaine, puis 40 mg la deuxième semaine, puis 40 mg toutes les deux semaines en traitement continu.

Pharmacocinétique:

- Distribution lente, Tmax » 5 jours
- Biodisponibilité : 64%
- Demi-vie » 14 jours

Effets indésirables:

- Réactions liées à la perfusion:
 - – Réactions au site d'injection : érythème et/ou prurit, saignement, douleur ou tuméfaction
- Infections:
 - – Infections des voies respiratoires supérieures, bronchites et infections urinaires
- Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs
- Allergie rare

Contre-indications:

- Hypersensibilité
- Tuberculose évolutive ou autres infections sévères telles que sepsis et infections opportunistes
- Insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA classes III/IV)

Surveillance:

- Uniquement clinique.
- Avec réalisation d'examen complémentaires en fonction des signes d'appel cliniques.
- Éducation thérapeutique (désir de grossesse, vaccins vivants, etc.).
- Évaluation thérapeutique à trois mois.

ETANERCEPT (Enbrel®):

Forme et présentation:

Enbrel 25mg et 50mg en seringue pré-remplie : chaque coffret contient 4 seringues et 8 tampons alcoolisés

Enbrel 25mg /ml pour usage pédiatrique : chaque coffret contient 4 flacons d'enbrel, 4 seringues pré-remplie de solvant, 8 seringues vides en plastique, 20 aiguilles en acier et 24 tampons alcoolisés

Enbrel 25mg et 50mg poudre et solvant pour solution injectable : chaque coffret contient 4 flacons d'enbrel, 4 seringues pré-remplie de solvant, 4 aiguilles en acier et 4 adaptateurs pour flacon et 8 tampons alcoolisés

Structure:

- Protéine de fusion
 - Produit par génie génétique et exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois

– Dimère fusionnant le domaine de liaison extracellulaire du récepteur TNFR2 (p75) et le domaine Fc de l'IgG1 humaine

Mécanisme d'action:

Inhibiteur compétitif de la liaison du TNF à ses récepteurs de surface Indications:

Indications en dermatologie ayant une AMM:

Psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux autres traitements systémiques, (y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie).

Indications en dermatologie hors AMM:

- Le syndrome d'activation macrophagique,
- Les TRAPS (Tumornecrosis factor Receptor-Associated Periodic Syndrome),
- Les syndromes d'hyperIgD,
- La fièvre périodique,
- Le CINCA syndrome (Chronic Infantile neurologicalcutaneousarticular),
- La sarcoïdose,
- Le pyodermagangrenosum (PG),
- Le psoriasis pustuleux de Von Zumbach,
- Les lymphomes T cutanés,
- La sclérodémie systémique,
- La pemphigoïde cicatricielle,
- La maladie de Verneuil,...

Autres indications extra-dermatologiques:

- La polyarthrite rhumatoïde,
- Le rhumatisme psoriasique,
- La spondylarthrite ankylosante,
- L'arthrite juvénile idiopathique.
- Pharmacocinétique:

Distribution lente, Tmax » 48 heures

Biodisponibilité : 76%

Demi-vie » 70 heures

Concentrations sériques identiques pour 25mg²/sem et 50 mg¹/sem

Contre indications: Absolues:

- Infections actives aiguës ou chroniques.
- Néoplasie ou hémopathies de moins de 05 ans à potentiel évolutif.
- Insuffisance cardiaque de classe III et IV (nyha) Maladie démyélinisante.

- Grossesse et allaitement.
- Hypersensibilité au médicament ou à l'excipient.

Relatives:

- Situations à risque sur le plan infectieux (ulcères cutanés, infections chroniques, TBC latent non traité, sepsis sur prothèse dans les 12 derniers mois, cathétérisme urinaire à demeure, diabète non contrôlé, BPCO)
- Cancers de plus de 05 ans traités et considérés comme guéris.
- Lésions précancéreuses telles que polypes coliques ou vésicaux dysplasiques.

Bilan pré thérapeutique:

- Ce bilan repose sur un interrogatoire précis, un examen clinique rigoureux et la réalisation d'examens complémentaires de première intention.

À l'interrogatoire et à l'examen clinique:

- Vérifier l'absence de contre-indications au traitement.
- Rechercher et traiter toute infection évolutive (urinaire, sinusienne, dentaire...) ou pathologie tumorale avant de débiter un traitement.

Examens complémentaires à demander en première intention :

- Numération formule sanguine.
 - Sérologies hépatites B et C et, avec accord du patient, VIH.
 - Radiographie de thorax.
 - IDR à la tuberculine à 5UI (Tubertest®) plus Quantiferon® En fonction de la clinique
- :
- panoramique dentaire
 - radiographies des sinus
 - ECBU
 - avis cardiologique

Aux examens complémentaires, vérifier :

- La normalité de la radiographie de thorax.
- Que l'induration lue 48 à 72 heures après l'intradermoréaction par Tubertest® soit < 10 mm en absence de cicatrice de vaccination < 15 mm en présence de cicatrice de vaccination • En cas de positivité de l'IDR:
 - recherche de bacille de Koch par 3 tubages gastriques.
 - un traitement par rifampicine Rifinah® sera prescrit pendant 3 mois « conduite controversée en Algérie »
- Surveillance exclusivement clinique
- Rythme de surveillance: mensuel
- Objectifs: évaluer l'efficacité du traitement et dépister d'éventuelles complications.

- évaluation du traitement à 3 mois:
- si absence de bénéfice clinique: arrêt du traitement.

N.B: au cours du traitement sont contre-indiquées toutes les vaccinations à l'aide de vaccin vivant

(polio buccal, fièvre jaune, BCG, varicelle, ROR).

USTEKINUMAB: Stélara:

- Anticorps monoclonal IgG1kappa anti-interleukine (IL)-12/23 entièrement humain produit par une lignée cellulaire murine de myélome en utilisant une technique d'ADN recombinant. anticorps monoclonal qui a une affinité pour la s/u P40 des interleukines 12 et 23 qui empêche leur fixation aux LT. NK .CPA

- Indication:

Stelara est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui n'a pas répondu, ou qui présente une contre-indication, ou qui est intolérant aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie (cf Pharmacodynamie).

- Posologie:

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

L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse après 28 semaines de traitement.

- Mode d'administration :

Stelara est destinée à l'injection sous-cutanée. Lorsque cela est possible, les sites où la peau présente du psoriasis ne doivent pas être utilisés comme sites d'injection.

- Effets indésirables
- Très fréquent: Infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite.
- Fréquent: Cellulite, infection virale des voies respiratoires supérieures.
- Affections psychiatriques : Fréquent : Dépression.
- Affections du système nerveux: Fréquent: Vertiges, céphalée.
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: Fréquent: Douleur pharyngolaryngée, congestion nasale.
- Affections gastro-intestinales: Fréquent: Diarrhée.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Fréquent: Prurit.
- Affections musculosquelettiques et systémiques: Fréquent: Douleur du dos, myalgie.
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration:
- Fréquent: Fatigue, érythème au site d'injection.

- Peu fréquent: Réactions au site d'injection (y compris douleur, gonflement, prurit, induration, hémorragie, ecchymose et irritation).

- Grossesse:

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

Allaitement:

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

RITUXIMAB: mabthera:

- Présentation: ampoules de 100 mg/10ml et 500mg /10ml pour perfusion IV

- Mécanisme d'action:

anticorps monoclonal chimérique murin/humain

obtenu par génie génétique;

Ac monoclonal CD20 diriger contre les Lymphocytes B

Indications reconnues par l'AMM:

Le rituximab est approuvé uniquement pour:

- LNH B folliculaire (stade III-IV) ou agressif à grandes cellules B CD20+
- Polyarthrite rhumatoïde.
- Leucémie lymphoïde chronique.

Indications hors AMM:

1- Lymphomes cutanés B primitifs: 1ères indications en dermatologie.

Lymphome cutané B primitif des centres folliculaires et des zones marginales: • échec de la radiothérapie,

- rechute après traitement,
- refus par le patient de la radiothérapie du cuir chevelu,
- lésions disséminées.

Lymphome cutané diffus à grandes cellules, de type membre inférieur:

- Rituximab en association avec le CHOP pendant 8 cures à 3 semaines d'intervalle

2-Dermatoses bulleuses:

Pemphigus vulgaire: pemphigus résistant ou contre-indiquant les CTC et les immunosuppresseurs.

Pemphigus paranéoplasique

- Pemphigus foliacé
- Épidermolyse bulleuse acquise
- Pemphigoïde bulleuse
- Pemphigoïde des muqueuses

3-Maladie du greffon contre l'hôte

4-Dermatomyosite

5-Lupus érythémateux disséminé:

6-Eczéma atopique:

7-Autres: vasculites, SAPL,...

CONTRE INDICATIONS

1. Grossesse / allaitement
2. âge moins de 18 ans
3. Sensibilisation aux protéines murines
4. hépatite virale B ou C active
5. infection par le VIH (nombre de CD4 <250 / mL)
6. insuffisance cardiaque sévère
7. infection non contrôlée

Bilan pré thérapeutique:

- NFS, plaquettes, CRP, VS, β HCG (si femme en âge de procréer), sérologies hépatites B-C, VIH
- ECG, radiographie pulmonaire \pm échographie cardiaque selon l'examen clinique.

Prémédication

Systématique 30 mn avant la perfusion:

- Paracétamol (1 g en IV);
- Antihistaminique de type dexchlorphéniramine (IV): 1 ampoule de 5 mg
- Méthylprednisolone (40mg IV) (sauf si rituximab associé à une chimiothérapie contenant déjà un glucocorticoïde).

moyens de réanimation disponibles et sous contrôle d'un médecin expérimenté.

Dose et administration

- AMM:
 - 375 mg / m² SC/sem pdt 4 à 8 sem (lymphomes, maladies AI)
 - 2 perfusions de 1000mg à 2 sem d'intervalle
 - Associé à la chimiothérapie : 375 mg / m² SC à J0 du 1er cycle suivi par 500 mg / m² SC à J1 du chaque cycle suivant [6 cycles] (LLC)
- Hors AMM:
 - Injection intra-lésionnelle de 1 à 3 ml, 3 inj/sem pdt 1 à 2 cycles à 4 sem d'intervalle

- Débit de perfusion:

Première perfusion: 50 mg/h ; s'il n'y a de réaction, la vitesse de perfusion pourra être augmentée par paliers de 50 mg/h toutes les 30 mn, jusqu'à un max de 400 mg/h.

Perfusions ultérieures : 100 mg/h, puis augmentée de 100 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un max de 400 mg/h.

Surveillance

- Clinique: pendant la perfusion FC, TA, FR et T° toutes les 15 mn pendant la première heure, puis toutes les heures pendant la durée de la perfusion.

- Biologique: avant chaque perfusion NFS et plaquettes CRP.

AUTRES

- EFALIZUMAB: RAPTIVA*: « retiré »

- Le blocage de la CD11a par l'efalizumab

- prévient l'activation des lymphocytes T et leur adhésion à l'endothélium, diminuant ainsi le recrutement de lymphocytes T activés aux sites inflammatoires.

- L'Efalizumab est en cours d'évaluation chez les patients asthmatiques pour son effet bénéfique sur la réponse inflammatoire aux allergènes.

« Suspendu en 2009 ; par l'Agence Européenne d'Evaluation des Médicaments, suite à la survenue de trois cas de leucoencephalopathie multifocale progressive »

Bilan préthérapeutique avant biothérapie Recommandations européennes (JEADV 2009) :

– Éliminer les contre-indications:

– Absolues: traitement immunosuppresseur associé, hépatite B chronique active, tuberculose, infections localisées, insuffisance cardiaque (NYHA III/IV)

– Relatives: infections récurrentes, patient vivant dans une zone géographique de tuberculose endémique, lupus systémique, sclérose en plaques, cancers et maladies lymphoprolifératives, vaccin vivant, hépatite C, > 200 traitements par PUVA (d'autant plus si ATCD de ciclosporine)

– Examen clinique : Absence d'adénopathies, de cancers cutanés

NFS plaquettes, ASAT, ALAT, créatinémie, CRP

Sérologies VHB, VHC, VIH

IDR (ou Quantiferon®) et radiographie thoracique

Test de grossesse et contraception

LES CYTOKINES:

- Définition:

Substances solubles d'origine cellulaires.

Secrétés par les lymphocytes et les cellules macrophagiques lors des repenses immunitaires ou inflammatoires.

Outil thérapeutique appartenant au domaine de la biotechnologie.

1) interféron: IFN

Utilisation surtout les IFN de type I d'origine recombinant : IFN α et IFN β

Le plus utilisé est IFN α 2a = ROFERON-A

- Présentation: inj en s/c 3 MU /0,5ml
- Propriétés: action antivirale action antiproliférative et immunomodulatrice.
- Indication:
- mélanome malin : TRT adjuvant: 3MU 3x/sem pdt 18mois
- maladie de Kaposi associée au VIH .associée aux anti-retroviraux : 20MU /m2/ j
- carcinomes cutanés basoC: 1,5 a 3MU 3x/sem pdt 3 sem , injperilesionnel
- lymphomes cutanés T: 5-10UM/J
- Infection virales: HPV génitaux après échec des traitements classiques,
- inj de 1-1,5MU intra lésionnel
- Autres: sydhypéréosinophilique, hépatite B chronique
- Leucémies
- Effets secondaires:- synd grippal
- synd dépressif (++ sujet âgés)
- de poussées de psoriasis
- apparition de pathologies inflammatoires et auto-immunes
- Surveillance: clinique ,FNS , bilan hépatique
- 2) Autres cytokines
- INTERLEUKINE 2: IL 2:
- - glycoprotéine produite par les Lym T activés
- - stimule les Lym T cytotoxiques, les macrophages et NK
- - il a été utilisé pour les mélanomes métastasiques (abandonné car faible taux de repense)
- FACTEURS DE CROISSANCE:
- - facteurs stimulant la granulopoïèse : G-CSF; de l'érythropoïèse, érythropoïétine
- - raccourcir la période de l'aplasie et diminuer le risque infectieux
- - utiliser dans la cicatrisation des plaies chroniques.

Conclusion:

- Les inhibiteurs du TNF α et les cytokines ont transformé le pronostic de plusieurs maladies lourdes (des formes réfractaires de polyarthrite rhumatoïde et de

spondylarthropathie, de psoriasis...). De nouvelles indications commencent à émerger dans le domaine des maladies systémiques et les vascularites.

- Dès qu'une nouvelle indication semble intéressante, il est indispensable de débiter rapidement des essais contrôlés versus placebo ou traitement de référence. Enfin, si ces molécules représentent un progrès thérapeutique extraordinaire, il faut rester très vigilant sur leurs effets à long terme en ce qui concerne un éventuel risque d'augmentation des infections et des cancers.

1. Titre du projet : Evaluation de la réponse thérapeutique des malades atteints de psoriasis sous biothérapie.

2. Problématique :

Présentation de la maladie :

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique à médiation immunitaire de la peau .La fréquence est égale entre les hommes et les femmes. Il affecte plus de 125 millions de personnes dans le monde,3 à 5% de la population européennes,2% dans l'afrique, 2 à 3% de la population algérienne.

Présentation de thérapeutique :

La mise en disposition de la biothérapie a permis de proposer aux patients atteints de psoriasis modéré à sévère une alternative aux traitements systémique habituels de psoriasis (dermocorticoide , méthotrexate , cyclosporine) , les biothérapies permettent le control au long cours de psoriasis cutané et des atteintes articulaire chez la majorité des patients , et améliorent significativement la qualité de vie .

3.Objectifs :

A/ L objectif principal :

Evaluer la réponse thérapeutique au traitement biologique

B/ Les objectifs secondaires :

1 /identifier les caractéristiques socio-démographique des malades atteints de psoriasis sous biothérapie

2/ Evaluer Les effets secondaires du traitement

4.Matériel et méthode : le recueil des données se à partir des dossiers des malades archivés au service de dermatologie au niveau de CHU de Tlemcen

- Type d'étude : une étude descriptive retrospective

-définition de la maladie :

1/ définition du psoriasis : le psoriasis est une dermatose érythémato-squameuse d'évolution chronique , de cause inconnue , qui atteint 2 % de la population .

2/ définition de la biothérapie : c'est un traitement immunologique de synthèse qui utilise des anticorps d'origine varié .

-population cible : 11 malades psoriasiques ont été traités par la biothérapie réparties sur 4 hommes et 7 femmes

❖ Critères d'inclusion : les patients atteints de psoriasis .

-Critère de jugement principal : amélioration des symptômes après l'instauration de la biothérapie selon l'étude de champollion.

Etanercept : 12semaines

Remicade :12 semaines

Humira : 8 semaines

-Protocole thérapeutique :

- Remicade : 3 à 7.5 mg/kg IV aux semaines S0 , S2 , S6 puis toutes les 8 semaines (ampoule = 100mg).
- Etanercept : 50 mg par semaine en S/C chez l'adulte , 0.4 mg/kg 2 fois par semaine S/C chez l'enfant (> 4ans) , ampoule =25 ou 50 mg.
- Humira : 40 mg S/C toutes les 2 semaines .

-collecte des données se fait à partir des dossiers

Questionnaire :

Va être autoadministré auprès des parents un questionnaire comportant deux parties :

La tête comportant les renseignements

Le corps comportant des questions ouvertes et semi ouvertes

- Les résultats et discussions :

1 / présentation générale de la population d'étude :(les variables qualitatives et quantitatives) :

Variables étudiées
<i>Age / Sexe / Activité professionnelle</i>
<i>Origine / Obésité / Diabète</i>
<i>HTA / Dylipidémie /Dysthroidie</i>
<i>Pathologie associée / sédentarité</i>
<i>Sport / tabagisme / Ethylisme / Stress</i>
<i>Début de la maladie</i>
<i>Hérédité</i>
<i>Type de lésion</i>
<i>Atteinte unguéale</i>
<i>Atteinte muqueuse</i>
<i>Atteinte articulaire</i>
<i>Surface cutanée atteinte</i>
<i>Traitement par Dermocorticoïdes</i>
<i>Traitement par Cyclosporine</i>
<i>Traitement par Méthotrexate</i>
<i>Molécule utilisée</i>
<i>Effets secondaires</i>

2 / Les données socio-démographiques et économiques :

2.1. Repartition des cas selon l'age :

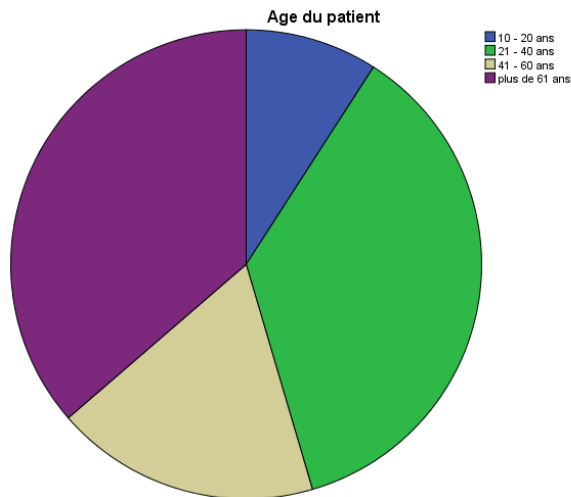


FIGURE 01 :ANALYSE DE L'ÂGE DES MALADES

_ Le psoriasis touche toutes les tranches d'âge , la répartition en 04 classes d'âge montrait que 9.1 % sont âgés entre 10- 20 ans , alors que les 03 autres classes étaient respectivement de 36.6 % pour

les sujets dont l'âge est compris entre 21- 40 ans , 18.2% pour ceux qui sont âgés entre 41 – 60 ans et 36.4 % pour le dernier groupe (plus de 61 ans) .(Fig 01)

2.2.répartition des cas selon le sexe :

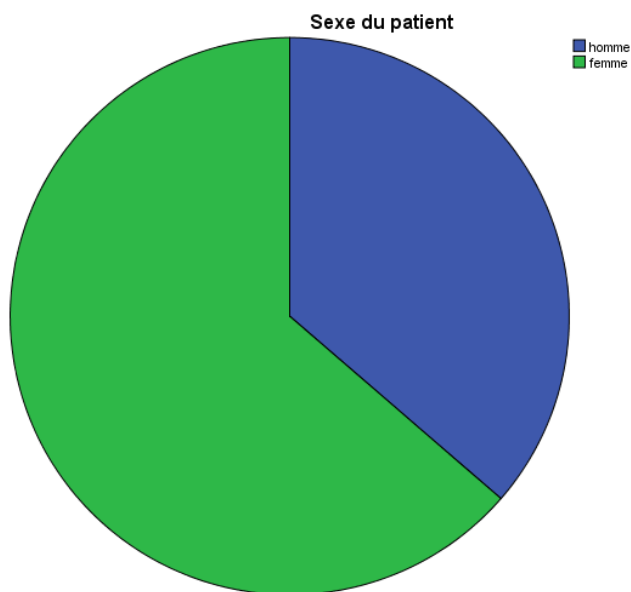


FIGURE 02: ANALYSE DU SEXE DES PATIENTS

Les femmes psoriasiques sont plus nombreux que les hommes (7 femmes pour 4 hommes) , dont le sexe ratio est de 1.75 dans la population étudiée , (Fig 02).

2.3.répartition des cas selon l'activité professionnelle :

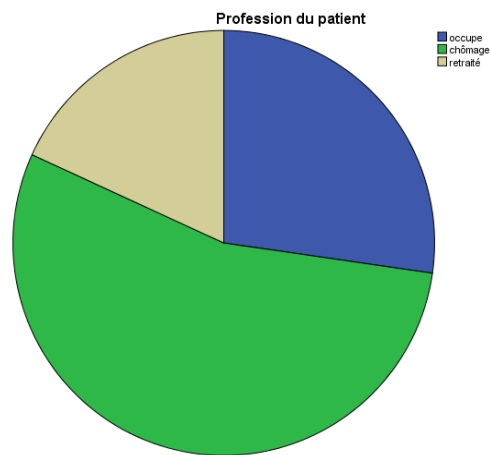


FIGURE 03 :ANALYSE DE LA PROFESSION DES MALADES

_les sujets occupe représentent 27.3% de l'effectif réparties en fonctionnaire , étudiants ..

_ Les patients sans professions étaient plus que la moitié des cas soit 54.5 % .

_Le reste de l'échantillon s'intègre dans la catégorie des retraités soit 18.2% .(Fig 03)

2.4. répartition des cas selon l'origine :

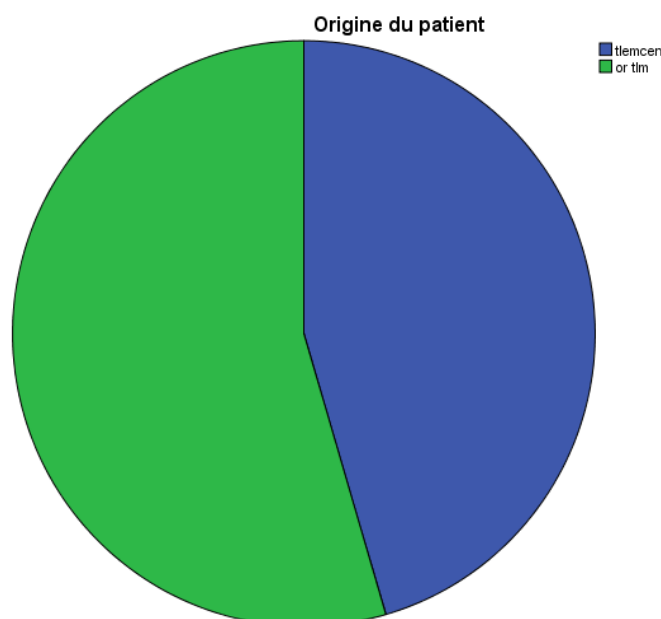


FIGURE 04 :ANALYSE DE L'ORIGINE DES MALADES

_ Plus que la moitié des malades recrutés dans l'étude réside hors de TLEMCEN ils représentent 54.5% , alors que les malades qui résident à TLEMCEN représentent 45.5 % . (Fig 04)

2.5. Répartition selon la notion d'obésité :

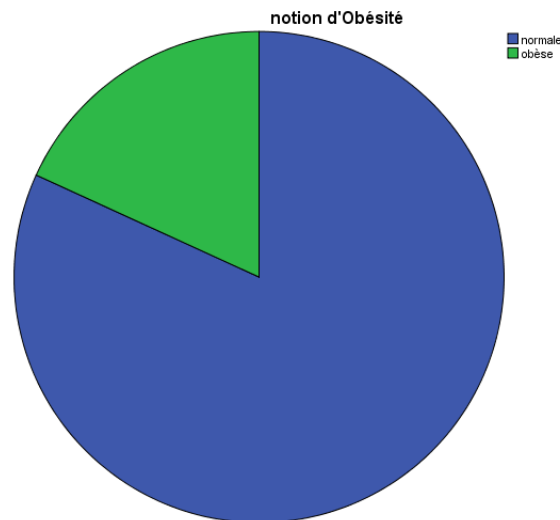


FIGURE 05 :ANALYSE DE L'OBÉSITÉ

La fréquence d'association de l'obésité et la maladie psoriasique est faible (18.2% des patients obèses contre 81.8% qui ont une taille normal.) (Fig 05)

3/ antécédents ,habitudes et mode de vie :

3.1. répartition selon la notion de diabète

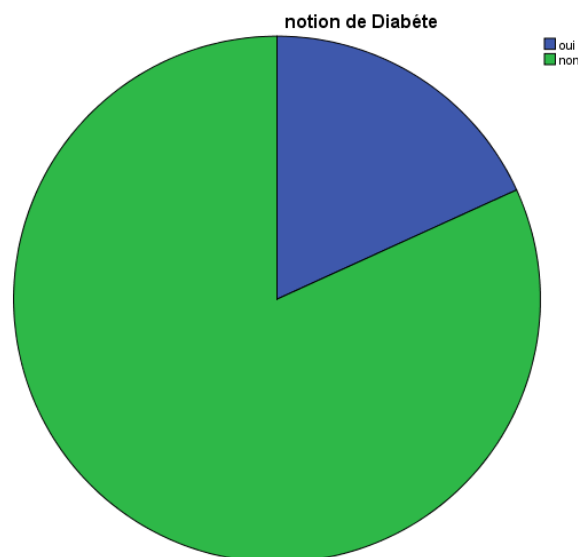


FIGURE 06 : ANALYSE DE DIABÉTE

_ dans la population totale étudiée , les individus diabétiques étaient au nombre de 02 sur 11 malades soit une fréquence de 18.2 % (fig 06)

3.2. Répartition des cas selon la notion d'hta :

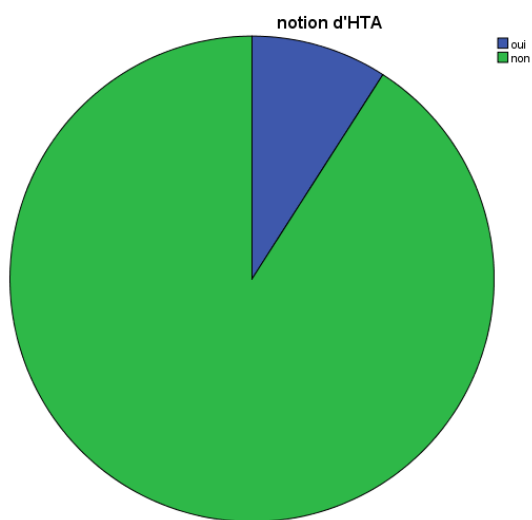


FIGURE 07 :ANALYSE DE HTA

_ Notre étude a montré que la fréquence des malades psoriasiques et sous biothérapie ayant l'HTA représentent 9.1% , par contre la majorité des malades 90.1% ne la présentent pas .(Fig 07)

3.3..répartition selon la notion de dyslipidémie :

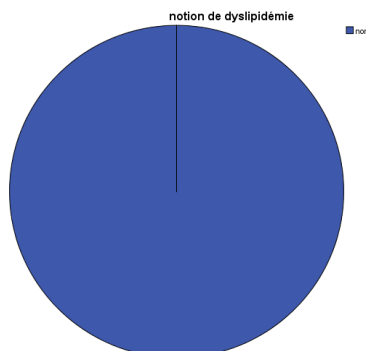


FIGURE 08 : ANALYSE DE LA DYSLIPIDÉMIE

_ on a constaté qu' il n'y'a pas des malades qui représentent des troubles dyslipidémique dans notre popultion d'étude.(Fig 08)

3.4. répartition selon la dysthyroidie

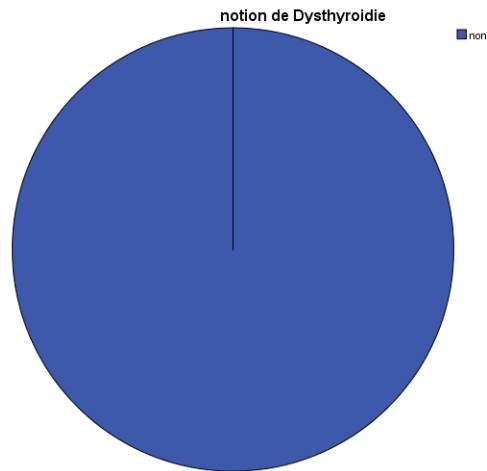


FIGURE09 : ANALYSE DE LA NOTION DE DYSTHYTOÏDIE

Il n'y'a pas une notion de dysthyroidie dans notre popultion d'étude (Fig 09)

3.5. répartition selon la présence d'autre pathologie

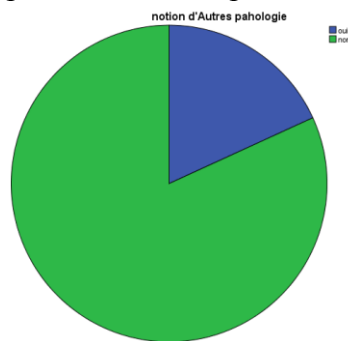


FIGURE 11 :NALYSE DE L'ASSOCITION A AUTRE PATHOLOGIE

_ Dans notre population d'étude ,il semble qu'il y'a d'autres pathologies qui sont associés au psoriasis autres que diabète , HTA ,... avec une fréquence de 18.2 %.(Fig 11)

3.7. .repartition selon la notion de sédentarité

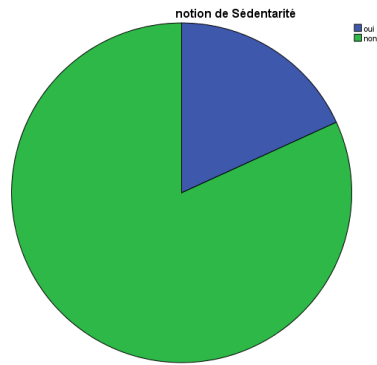


FIGURE 12 ANALYSE DE LA SÉDENTARITÉ

_ dans la population étudiée , les sujets sédentaires représentent 18.2% .(Fig 12)

3.8.répartition selon la notion de sport



FIGURE 14 :ANALYSE DE LA NOTION DE SPORT

_ Dans notre population d'étude il n'y'a pas des malades qui exercent des activités sportives (Fig 13 , Tab 14)

3.9. répartition selon la notion de tabagisme

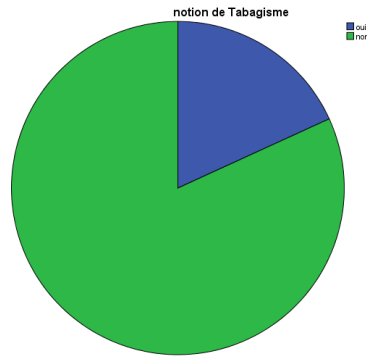


FIGURE14 :ANALYSE DE L NOTION DE TABAGISME

_ Ce tableau représente la distribution des cas selon l'habitude de tabagisme , alors on a constaté que les malades fumeurs présentent 18.8% , les non-fumeurs présentent 81.8% dans notre population d'étude .(Fig 14 , Tab 15)

3.10.répartition selon les habitudes éthyliques

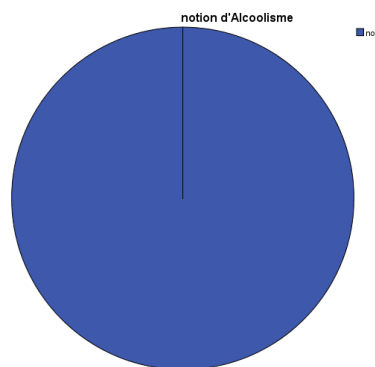


FIGURE 15 :ANALYSE DE LA NOTION D'ALCOOLISME

_ la relation entre la consommation éthylique et le psoriasis est difficile à constater vue le contexte socioculturel de notre population algérienne , c'est pour cela il est impossible d'avoir une vision nette sur cette addiction par conséquent on a constaté qu' aucun malade n'est alcoolique .(Fig 15, Tab 16)

3.12.répartition selon la notion de stress

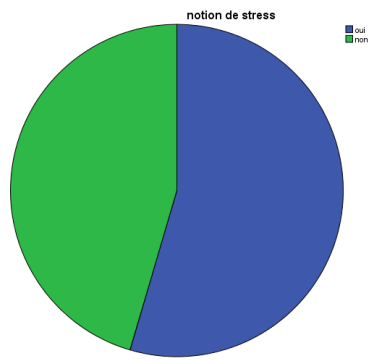


FIGURE 16 :ANALYSE DE LA NOTION DE STRESS

_ Dans notre étude on a remarqué que le retentissement psychique sur la maladie constitue une grande partie avec une fréquence 54.5% .(Fig 16,)

3.13. Répartition selon la date de début de la maladie

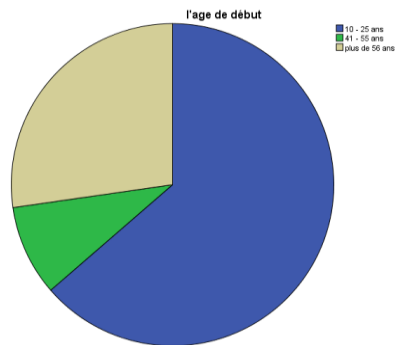


FIGURE 17 : ANALYSE DE L'ÂGE DE DÉBUT DE LA MALADIE

_ L'apparition de la maladie est généralement précoce et survient avant 30 ans ,c'est pourquoi on a subdivisé la population en tranches d'âge représentés sur(la Fig 15 Tab 10), un pic est observé entre 10 – 25 ans 63.6% .(Fig 17,)

3.14. Répartition selon l notion d'hérédité

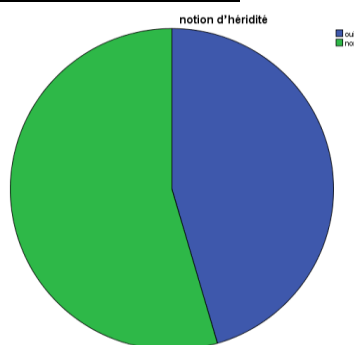


FIGURE18 :ANALYSE DE NOTION D'HÉRIDITÉ

_ Dans notre série , 45.5 % soit 5 patients ont des antécédants de psoriasis dans la famille et 54

.5% qui ne l'ont pas .(FIg 18, Tab 19)

4 / le type de lésion dermatologique

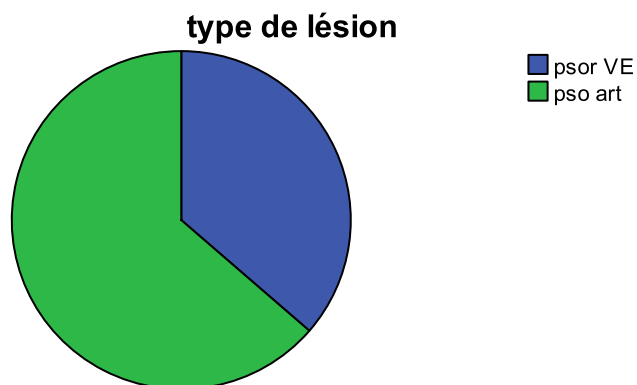


FIGURE17 ANALYSE SELON LE TYPE DE LÉSION

_ D'après nos résultats , la forme de psoriasis la plus fréquente dans notre population est le psoriasis arthropatique avec une fréquence de 85.3 % , et une fréquence de 33.3 % des patients qui sont atteints de psoriasis vulgaire étendu .

4.6.Répartition selon la notion d'une atteinte unguéale

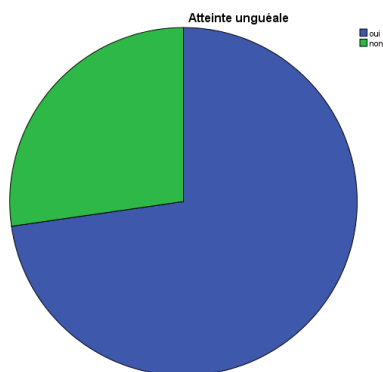


FIGURE 18 : ANALYSE DE L'ATTEINTE UNGUÉALE

Dans notre population d'étude l'atteinte unguéale est très fréquente 72.2% des malades par ailleurs il y'a un faible pourcentage 27.3% des malades sans atteinte unguéale.

4.7. Répartition selon la notion d'une atteinte muqueuse

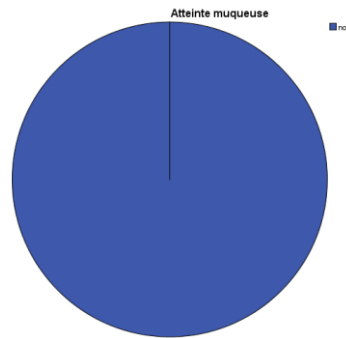


FIGURE 19 :ANALYSE DE L'ATTEINTE MUQUEUSE

_ Aucun malade a une atteinte muqueuse d'après notre étude .

4.8. Répartition selon la notion d'une atteinte articulaire

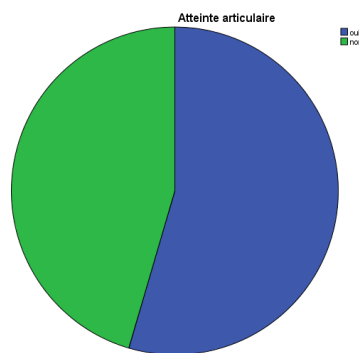


FIGURE 19 :ANALYSE DE L'ATTEINTE ARTICULAIRE

Dans notre population d'étude environ 54.5% des malades psoriasiques développent une atteinte articulaire.

4.9. Répartition selon la surface cutanée atteinte

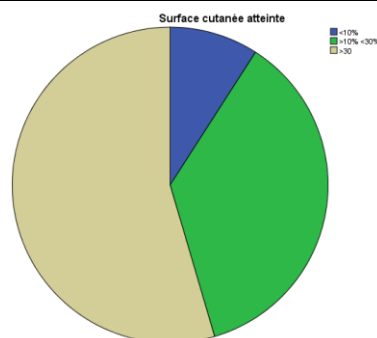


FIGURE 20 : ANALYSE DE LA SURFACE CUANÉE ATTEINTE

_ D'après nos résultats , on a trouvé qu'il y'a 54.5% des malades ont une atteinte cutanée plus de 30% , 36.4% ont une atteinte entre 10% et 30% puis 9.1% des malades ont une atteinte moins de 10%.

5/ les médicaments prises avant l biothérapie

5.1. répartition selon la notion de dermocorticoides

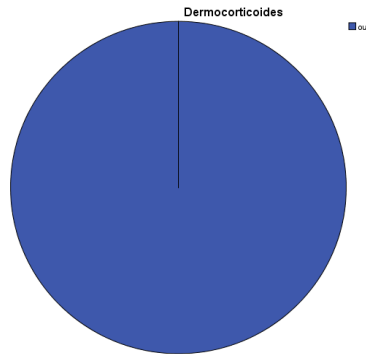


FIGURE 21: L'ANALYSE DE TRAITEMENT PAR LES DERMOCORTICOIDES

Touts les malades ont été traités par les dermocorticoides dans notre étude .

5.2. répartition selon la notion de cyclosporine

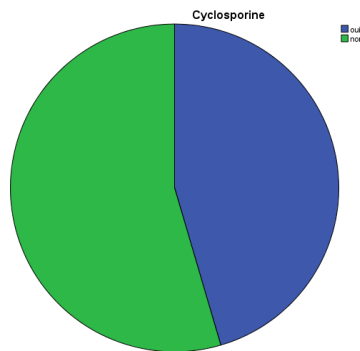


FIGURE 22 :ANALYSE DE TRAITEMENT PAR CYCLOSPORINE

_ 45.5% des malades dans notre population d'étude ont été traités par la cyclosporine

5.3. répartition selon la notion du méthotrexate

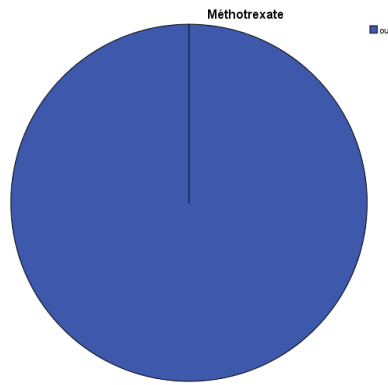


FIGURE 23 :ANALYSE DE TRAITEMENTS PAR METHOTREXATE

_ Touts les malades ont étés traités par le methotrexate dans notre étude .

6 / Molécule utilisé dans le traitement biologique

6.1 Répartition selon la molécule utilisée

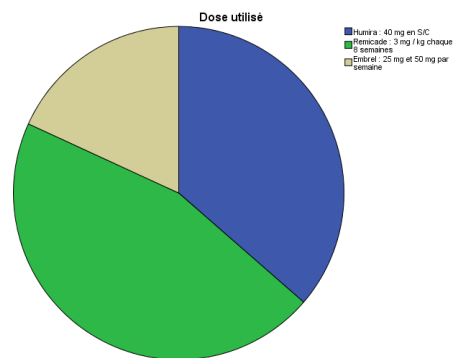


FIGURE 24 :ANALYSE DE LA MOLÉCULE BIOLOGIQUE UTILISEE DANS LE TRAITEMENT DU PSORIASIS

_ On voit sur cette analyse que la molécule la plus utilisée dans notre population d'étude est la Remicade 45.5 % , puis Humira avec un pourcentage de 36.4% et finalement la moins utilisée c'est l'Embrel 18.2 %.

7/ les effes secondaires :

7.1.Répartition selon l'association aux effets secondaires

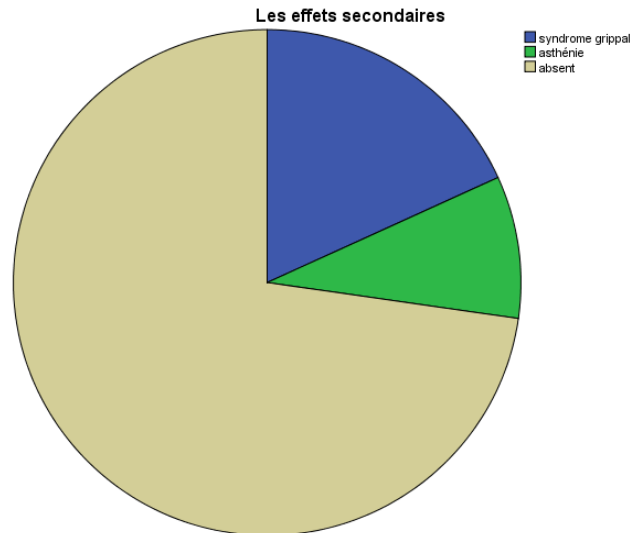


FIGURE 25 :ANALYSE DES EFFETS SEÇONDAIRES

Seulement 27.3% des malades qui présentent des effets secondaires, dont 18.2 % ont un syndrome grippale et 9.1% ont une asthénie.72.7% ne présente aucun effet secondaire.

8/ réponse aux traitements

8.1. répartition selon la réponse aux traitements

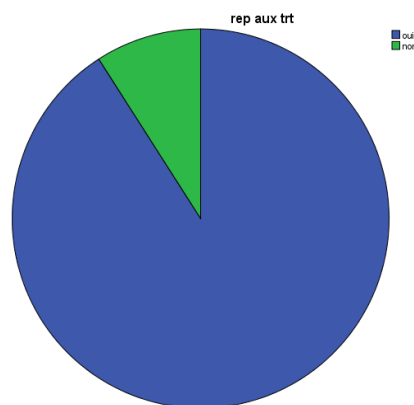


FIGURE 26 :ANALYSE DE REPONSE AU TRAITEMENT

Dans notre population d'étude tout les malades repondent très bien aux traitement sauf un .

Discussion :

Le psoriasis constitue un motif principale de consultation en dermatologie. L'observance des traitements topiques dans le psoriasis est très faible. La biothérapie est le traitement indiqué dans la prise en charge des psoriasis modérés à sévères après échec, contre indication ou intolérance à un traitement systémique. Tous les malades répondent très bien aux traitements sauf un.

Notre étude a concerné 11 patients psoriasiques des 2 sexes (sexe ratio 2,2) , âgés de 10 ans à 61 ans .Il s'agit donc d'un échantillon relativement faible par rapport à la population de psoriasiques dans le monde , puisque leurs nombre est estimé à 125 millions .

les données sur leur nombre dans la population de Tlemcen ne sont pas disponibles , néanmoins de plus en plus de patients psoriasiques bénéficient de soins dans le service de Dermatologie de CHU de Tlemcen .

Selon une étude qui a été réalisée par le **Groupe de Réflexion Maghrébine (2011)** dans les pays de Maghreb (Algérie , Tunisie et Maroc) , l'incidence rapportée du psoriasis est plus élevée chez les hommes (58%) que les femmes (42%) . En Turquie ils ont constaté que le sexe féminin était le plus touché par le psoriasis avec un sexe ratio de 0,8 , Au moyen orient ; la proportion entre sexe masculin et féminin était la même avec un SR de 1.02 , Tandis qu'en Corée en 2010 ,la prédominance masculine était nette et un SR 1, notre étude a constaté une prévalence de (63.3%) chez les femmes versus (36.4%) chez les hommes .

Le psoriasis touche toutes les tranches d'âge dans notre population et apparait de manière précoce , (9.1%) entre (10 à 20 ans) , (18.2%) entre (41 à 60 ans) avec deux pics (36.4%) entre (21 à 40 ans et plus de 61 ans) .Selon des études européennes, l'âge moyen d'apparition de la maladie est de 27 ans (**Dereure et al.,2003**). (30%) des psoriasis débutent à l'âge de 16 ans ,(10%) avant 10 ans , (6.5%) avant 5 ans et (2%) avant 2 ans (**Suranbeck et al.,**)

L'obésité et psoriasis semblent liés , mais la nature exacte de leurs liens restent énigmatique. Une récente étude norvégienne apporte un nouvel éclairage sur cette question et confirme l'importance des règles hygiéno-diététiques dans la prévention et la prise en charge du psoriasis . Cependant , plusieurs études en France ont mis en évidence une augmentation de l'obésité chez les personnes atteintes de psoriasis , dans notre population d'étude le taux de l'obésité était pas aussi important avec un taux de 18.2%.

Le rôle de stress dans le déclenchement de la maladie psoriasique ou dans la survenue des poussées est connu de longue date , il a été retrouvé chez (54.5%) de notre population d'étude .Les facteurs environnementaux semblent impacter la survenue de cette dermatite dans notre population pour cause le stress ,sédentarité , l'obésité , tabagisme . .

Les patients japonais psoriasiques ont aussi montré une fréquence accrue d'hypertension

Une autre étude allemande produite sur une base de donnée avec un échantillon

Beaucoup plus important de 42.461 patients suivis pour une dermatose d'ordre général dans lequel 2.941 avec le psoriasis ; ils ont rapporté qu'après l'ajustement pour l'âge et le sexe, un taux

d'hypertension qui est augmenté chez les psoriasiques , En revanche dans notre population d'étude l'HTA , les maladies métaboliques (diabète , dyslipidémie , obésité) et toutes autres pathologies , sont relativement faibles avec absence de la dysthyroïdie .

Le psoriasis peut survenir de la naissance à un âge avancé. La détermination précise de l'âge d'apparition dans les études est un sérieux problème car les chercheurs s'appuient généralement sur le rappel des patients, ce qui peut ne pas être fiable .

En dépit de ces problèmes avec détermination précise, de nombreuses grandes études montrent que l'âge d'apparition du psoriasis a une distribution bimodale, avec un pic dans la vie de jeune adulte (fin de l'adolescence à 20 ans), puis de nouveau plus tard dans la vie adulte (50 et 60 ans) .

Beaucoup d'auteurs ont par ailleurs remarqué une distribution bi, voire tri modale de l'âge de survenue du psoriasis, avec un premier pic entre 12 et 27 ans et un deuxième pic entre 50 et 60 ans, le premier pic pouvant parfois se décomposer aux deux extrêmes, l'un à la puberté et l'autre vers 30 ans.

Ce type I apparait avant l'âge de 40 ans et il représente plus de 75% des cas. Les patients atteints de ce type de psoriasis ont tendance à avoir une maladie plus grave que ceux de type II de la maladie.

Cette distribution est superposable avec nos malades dont on a objectivé deux pics un (63.6%) entre (10 à 25 ans) et l'autre (27.3%) plus de 50 ans.

Le psoriasis est une maladie dite "multifactorielle" ou "complexe" c'est-à-dire une maladie due, dans des proportions encore mal connues, à des facteurs génétiques et à des facteurs environnementaux.

L'étiologie de cette maladie reste encore mal connue.

La difficulté de l'analyse de ce type de maladie résulte de la complexité de l'hérédité exprimée par de nombreuses variations de l'expression phénotypique, de l'hétérogénéité génétique et des interactions entre facteurs génétiques et l'environnement.

Ceci n'entraîne donc pas une corrélation simple entre le phénotype et la constitution génétique.

Des observations répétées sur la prédisposition miliale chez les patients atteints de psoriasis ont été observées depuis de nombreuses années.

Dans notre modeste série ; on a noté la présence facteur héréditaire dans 45.5 % des cas qui se rapprochait ainsi de la majorité des études internationales qui l'ont estimé aux alentours de 30 % des cas légèrement supérieur par rapport à Hammadi et al.2010 sur sa série de 251 cas de psoriasis où le facteur héréditaire représentait 23,8 %.

Cette nouvelle famille de médicaments intervient sur des étapes très spécifiques de l'inflammation, l'étude de C. Paul*, M. Lahfa*, N. Meyer* a montré que vu l'amélioration très importante des connaissances sur la pathogénie des rhumatismes inflammatoires au cours des vingt dernières années et l'identification de cibles précises impliqués dans l'inflammation articulaire, a permis de développer des thérapeutiques ciblés d'origine biologique. Les anti-TNF ont été les premières biothérapies disponibles dans le psoriasis arthropatique. Ainsi que la biothérapie est indiquée dans les formes graves de psoriasis, après échec, contre indication ou intolérance aux traitements systémiques.

Dans notre étude le psoriasis arthropatique est le plus fréquent (58.3%), le psoriasis vulgaire étendu représente (33.3%) ainsi que l'association de l'atteinte unguéale et articulaire avec le psoriasis concernent une grande partie de notre population d'étude respectivement (72.7%) et (54.5%).

Les manifestations cliniques du psoriasis sont hétérogènes, allant d'une seule petite plaque à une atteinte très étendue voire erythrodermique.

En ce qui concerne la surface cutanée ; dans une étude des patients psoriasiques choisis parmi la population américaine par composition aléatoire, 57,4% avaient moins de 1% de SCA, 26,4% avaient 1-2% SCA, 12,6% avaient SCA 3-10% et 3,6% rapporté plus de 10% de SCA touchés par cette maladie

La plus grande partie de notre population d'étude (54.5%) présente plus de 30 % de surface cutanée atteinte , (36.4%) présente une surface cutanée atteinte entre 10 à 30% et (9.1%) présente moins de 10% .

Par ailleurs, on a constaté que tous les patients dans notre étude avaient pris des traitements avant de commencer la biothérapie notamment les dermocorticoïdes, cyclosporines et méthotrexates.

la biothérapie était indiquée en deuxième ou troisième intention ,après l'échec d'un ou de plusieurs traitements conventionnels. Selon l'étude de PHOENIX II ,infiximab était la biothérapie la plus utilisée (58%) puis l'etanercept (34%)et l'adalimumab(16%).

dans notre étude la molécule la plus utilisée est la Remicade (45.5%) , secondairement l'Humira (36.4%) et finalement l'Embreli (18.2%).mais nous ne pouvons pas juger vu la taille de l'échantillon.

selon l'étude PHOENIX II , la fréquence des évènements indésirables sous biothérapie varie de 69 à 82%,les effets secondaires les plus fréquents sont les réaction aux perfusions (3à 20%),les céphalées(9%)et les infections respiratoires hautes (27 à 31%).la fréquence des évènements indésirables graves varie selon cette étude de 2.9 à 6%.la fréquence des infections graves varie selon l'étude de 0.5 à %.

Par exemple, La tuberculose est devenue plus rare sous infiximab, depuis le dépistage systématique pré-infiximab ,et les syndromes lupiques clinico-biologique ont été rapportés chez 0 à 0.7% des patients, une élévation des enzymes hépatiques a été rapportée chez 0 à 34% des patients.

Dans notre étude,ceux –ci apparaissent plus fréquemment dans le traitement par l'infiximab avec au premier plan les événements infectieux(18.2%).en revanche(72.2%)des patients ne présentent aucun effets indésirable

Dans notre échantillon, nous ne pouvons pas porter des conclusions vu la taille de l'échantillon et le survenu des effets secondaires au long terme.

Conclusion :

_La mise à disposition des biothérapie a permis de proposer aux patients atteints de psoriasis modéré à sévère une alternative aux traitements systémiques habituels du psoriasis dont les dermocorticoïdes , méthotrexates, la cyclosporine qui ont des limites importantes du fait de leur toxicité spécifique d'organe.les biothérapies permettent un contrôle au long cours du psoriasis cutané et et des atteintes articulaires chez la majorité des patients, et améliorent significativement la qualité de vie.

_Leur tolérance, satisfaisante dans l'ensemble (absence de toxicité cumulative rénale ou hépatique) doit être appréciée sur le long terme.

Bibliographie et références :

- [1] Stas P, Lasters I. Immunogénicité de protéines d'intérêt thérapeutique : les anticorps monoclonaux thérapeutiques. *Med Sci (Paris)* 2009;25:1070-7.
- [2] Nicolas JF, Chamchick N, Thivolet J, Wijdenes J, Morel P, Revillard JP. CD4 antibody treatment of severe psoriasis. *Lancet* 1991;338:321.
- [3] Prinz J, Braun-Falco O, Meurer M, Daddona P, Reiter C, Rieber P, et al. Chimaeric CD4 monoclonal antibody in treatment of generalised pustular psoriasis. *Lancet* 1991;338:320-1.
- [4] Bendtzen K, Ainsworth M, Steenholdt C, Thomsen OO, Brynskov J. Individual medicine in inflammatory bowel disease: monitoring bioavailability, pharmacokinetics and immunogenicity of anti-tumour necrosis factor-alpha antibodies. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:774-81.
- [5] Ebert EC, Das KM, Mehta V, Rezac C. Non-response to infliximab may be due to innate neutralizing anti-tumour necrosis factor-alpha antibodies. *Clin Exp Immunol* 2008;154:325-31.
- [6] Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L, et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:921-6.
- [7] Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1552-63.
- [8] Ducourau E, Mulleman D, Paintaud G, Miow Lin DC, Lauferon F, Ternant D, et al. Antibodies toward infliximab are associated with low infliximab concentration at treatment initiation and poor infliximab maintenance in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R105.
- [9] Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
- [10] Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut* 2007;56:1226-31.
- [11] Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, Falchuk KR, Peppercorn MA, Michetti P. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2003;124:917-24.
- [12] Loftus EV Jr, Pan X, Zurawski P, Mulani P, Chao J. Adalimumab real-world dosage patterns and predictors of weekly dosing: patients with Crohn's disease in the United States. *J Crohns Colitis* 2011;5:550-4.
- [13] Adisen E, Aral A, Aybay C, Gurer MA. Anti-infliximab antibody status and its relation to clinical response in psoriatic patients: A pilot study. *J Dermatol* 2010;37:708-13.
- [14] Bendtzen K, Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, Mayer L, Travers S, Diamond RH, et al. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:542-53.
- [15] Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, et al. Infliximab induction therapy

- for patients with severe plaque- type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:534-42.
- [18] Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, Guzzo C, et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:31e1-15.
- [19] Zhu C, Shankar N, Yeilding N, Szapary P, Zhou H, Davis HM. Immunogenicity assesement of ustekinumab in phase 3 studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. 19th Annual congress of the European Academy of Dermatology and Venereology;6-10/10/2010;Gothenburg2010. p. P563.
- [20] Svenson M, Geborek P, Saxne T, Bendtzen K. Monitoring patients treated with anti-TNF-alpha biopharmaceuticals: assessing serum infliximab and anti-infliximab antibodies. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1828-34.
- [21] Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Wolbink GJ, de Vries N, Tak PP, et al. Anti-adalimumab antibodies in rheuma- toid arthritis patients are associated with interleukin-10 gene polymorphisms. *Arthritis Rheum* 2009;60:2541-2.
- [22] Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate- to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005;366:1367-74.
- [23] Tying S, Gordon KB, Poulin Y, Langley RG, Gottlieb AB, Dunn M, et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etaner- cept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 2007;143:719-26.
- [24] Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin- 12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008;371:1665-74.
- [25] Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008;371:1675-84.
- [26] Quiniou JB, Griffiths CEM, Gordon K, Szapary P, Li S, Fakharzadeh S, et al. Reprise Du Traitement Par L'Ustekinumab après son interruption : Résultats des essais cliniques de phase III, PHOENIX 1 et ACCEPT, menés chez des patients atteints de psoriasis modéré à sévère. *Ann Dermatol Venereol* 2011;138:A236.
- [27] Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D'Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long- term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:601-8.
- [28] Radstake TR, Svenson M, Eijsbouts AM, van den Hoogen FH, Enevold C, van Riel PL, et al. Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1739-45.
- [29] Bartelds GM, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, Lems WF, Twisk JW, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA* 2011;305:1460-8.
- [30] de Vries MK, van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT, Aarden LA, Stapel SO, Peters MJ, et al. Immunogenicity does
- [31] Dore RK, Mathews S, Schechtman J, Surbeck W, Mandel D, Patel A, et al. The immunogenicity, safety, and efficacy of etanercept liquid administered once weekly in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:40-6.
- [32] Xu Z, Seitz K, Fasanmade A, Ford J, Williamson P, Xu W, et al. Population pharmacokinetics of infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *J Clin Pharmacol* 2008;48:681-95.

- [33] Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:106-15.
- [34] Lecluse LL, Driessen RJ, Spuls PI, de Jong EM, Stapel SO, van Doorn MB, et al. Extent and clinical consequences of antibody formation against adalimumab in patients with plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2010;146:127-32.
- [35] Gniadecki R, Kragballe K, Dam TN, Skov L. Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2011;164:1091-6.
- [36] Noiles K, Vender R. Biologic survival. *J Drugs Dermatol* 2009;8:329-33.
- [37] Mehren CR, Gniadecki R. Dose-creep of infliximab during psoriasis treatment: an observational study. *Acta Derm Venereol* 2011 Nov 1. doi:10.2340/00015555-1230. [Epub ahead of print]
- [38] Jamnitski A, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Hart MH, Dijkmans BA, Aarden L, et al. Patients non-responding to etanercept obtain lower etanercept concentrations compared with responding patients. *Ann Rheum Dis* 2012;71:88-91.
- [39] Papp K, Crowley J, Ortonne JP, Leu J, Okun M, Gupta SR, et al. Adalimumab for moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety of retreatment and disease recurrence following withdrawal from therapy. *Br J Dermatol* 2011;164:434-41.
- [40] Gordon KB, Gottlieb AB, Leonardi CL, Elewski BE, Wang A, Jahreis A, et al. Clinical response in psoriasis patients discontinued from and then reinitiated on etanercept therapy. *J Dermatolog Treat* 2006;17:9-17.
- [41] Moore A, Gordon KB, Kang S, Gottlieb A, Freundlich B, Xia HA, et al. A randomized, open-label trial of continuous versus interrupted etanercept therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:598-603.
- [42] Ortonne JP, Taieb A, Ormerod AD, Robertson D, Foehl J, Pedersen R, et al. Patients with moderate-to-severe psoriasis recapture clinical response during re-treatment with etanercept. *Br J Dermatol* 2009;161:1190-5.
- [43] Davies R, Galloway JB, Watson KD, Lunt M, Symmons DP, Hyrich KL. Venous thrombotic events are not increased in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1831-4.
- [44] Petitpain N, Gambier N, Wahl D, Chary-Valckenaere I, Loeuille D, Gillet P. Arterial and venous thromboembolic events during anti-TNF therapy: a study of 85 spontaneous reports in the period 2000-2006. *Biomed Mater Eng* 2009;19:355-64.
- [45] Makol A, Grover M, Guggenheim C, Hassouna H. Etanercept and venous thromboembolism: a case series. *J Med Case Reports* 2010;4:12.
- [46] Korswagen LA, Bartelds GM, Krieckaert CL, Turkstra F, Nurmohamed MT, van Schaardenburg D, et al. Venous and arterial thromboembolic events in adalimumab-treated patients with antiadalimumab antibodies: a case series and cohort study. *Arthritis Rheum* 2011;63:877-83
- [47] .Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L, et al. Anti-infliximab and anti-adalimumab antibodies in relation to response to adalimumab in infliximab.

La fiche d'exploitation:

1/ identité :

- Non et prénom
- Age
- Sexe
- Profession
- Origine

2 / les antécédants personnels :

- Obésité :oui non
- Diabète :oui/non
- HTA :oui/non
- Dyslipidémie :oui/non
- Dysthyroidie :oui/non
- Polymédications :oui/non

3/ Habitudes et mode de vie

- Sédentarité :oui/non
- Sport :oui/non
- Tabagisme :oui/non
- Alcoolisme :oui/non

4/ psoriaisis

- L'age de début
- L'hérédité :
- Les formes cliniques :
 - Psoriasis VE :
 - Psoriasis L :

- Psoriasis Arthro :
- Psoriasis Pust :
- Psoriasis Eryt :
- Atteinte unguéale :
- Atteinte muqueuse :
- Atteinte articulaire :
- Surface cutanée atteinte : SCA =

1 /<10%

2 />10% <30%

3 />30

Traitement par :

- Dermocorticoïdes : oui / non
- Cyclosporine : oui / non
- Méthotrexate : oui / non
- 5/La biothérapie :
- Molécule utilisée :

Humira : 40 mg en S/C

Remicade : 3 mg / kg chaque 8 semaines

Embrel : 25 mg et 50 mg par semaine

- Les effets secondaires :
- La réponse au traitement