

TROISIEME JOURNEE DU GROUPE FRANÇAIS DU PSORIASIS

Vendredi 16 octobre 2009

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

Agrément FMC-SFD N° : 100-033

TROISIEME JOURNEE DU GROUPE FRANÇAIS DU PSORIASIS

PROGRAMME

Jeudi 16 octobre 2009 – Musée des Moulages – Hôpital Saint-Louis

SESSION DU MATIN

8h30 – 9h00	ACCUEIL
9h00 – 9h10	Introduction Louis DUBERTRET (Paris)
9h10 – 9h30	Les formes graves de psoriasis Hervé BACHELEZ (Paris)
9h40 – 10h00	Particularités du psoriasis de l'enfant Christine BODEMER (Paris)
10h10 – 10h30	Psoriasis, grossesse et contraception Selim ARACTINGI (Paris)
10h40-11h00	PAUSE
11h00 – 11h20	Psoriasis et éducation thérapeutique Carle PAUL (Toulouse)
11h30 – 12h10	Cas cliniques interactifs Vincent DESCAMPS (Paris) Michel LE MAITRE (Caen)
12h10 – 13h30	DEJEUNER

SESSION DE L'APRÈS-MIDI

13h30 –13h50	Evaluation des risques cardiovasculaires chez un psoriasique Alain SIMON (Paris)
14h00 – 14h20	Utilisation au long cours des traitements anti-psoriasiques Louis DUBERTRET (Paris)
14h30 – 14h50	Les nouvelles cibles thérapeutiques dans le psoriasis Martine BAGOT (Créteil)
15h00 – 15h20	Les biothérapies en pratique Catherine GOUJON (Lyon)
15h30-15h50	PAUSE
15h50 – 17h00	Cas cliniques interactifs (suite) Marie BEYLOT-BARRY (Bordeaux) François AUBIN (Besançon) Catherine GOUJON (Lyon)
17h00	FIN DU CONGRÈS

LES FORMES GRAVES DE PSORIASIS

Hervé Bachelez

Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Louis, Paris

Si le psoriasis dans sa forme en plaques ne menace pas le pronostic vital, il n'en est pas de même pour d'autres formes de la maladie, et pour certaines comorbidités.

Parmi les formes sévères de la maladie, c'est certainement le psoriasis pustuleux généralisé (forme de von Zumbusch) qui comporte le risque vital le plus important, du fait de défaillance cardiocirculatoire, ou de syndrome de détresse respiratoire aiguë. L'impact des traitements immunosuppresseurs ou corticoïdes dans ces situations est difficile à évaluer, mais leur utilisation est justifiée par la gravité de ces atteintes.

En ce qui concerne les psoriasis érythrodermiques, la mortalité directe semble maintenant faible, du fait de la diffusion de l'utilisation des rétinoïdes et surtout des immunosuppresseurs.

Dans toutes ces formes, l'efficacité des traitements biologiques a été documentée sur de petites séries, et une réelle évaluation dans un contexte prospectif est à l'évidence nécessaire.

A côté de la sévérité du psoriasis lui-même, il ne faut pas oublier de détecter et de traiter chez les malades les facteurs de risque cardiovasculaire, qui sont susceptibles d'avoir un impact sur la mortalité par infarctus du myocarde, ce que certaines études épidémiologiques semblent montrer au cours du psoriasis.

L'ensemble de ces éléments plaident en faveur d'une prise en charge globale de ces patients.

LE PSORIASIS : *UN OU DES* PSORIASIS LES PSORIASIS SEVERES DE L'ENFANT

Christine Bodemer

Service de dermatologie, Hôpital Necker. Paris

Centre de référence des maladies génétiques à expression cutanée (MAGEC), Paris.

Il apparaît de plus en plus évident que le psoriasis est une maladie auto-immune qui implique des antigènes qui ne sont pas encore bien répertoriés, et de nombreuses cytokines et récepteurs s'intriquant dans une cascade complexe avec contrôle et rétrocontrôle.

La diversité des formes cliniques (psoriasis « vulgaire » en grandes plaques, psoriasis érythrodermique, psoriasis inversé, psoriasis et rhumatismes psoriasiques, psoriasis en gouttes, psoriasis pustuleux, psoriasis purement unguéal...) laisse bien suspecter qu'il existe probablement un spectre des « maladies psoriasiques » et qu'il est sans doute préférable de parler *des* psoriasis plutôt qu'évoquer *une* maladie univoque

Ces dernières années, la possibilité de l'utilisation de différents types de biothérapie dans le traitement de psoriasis modérés à sévères, ciblant une étape des mécanismes de physiopathologie compris, est évidemment un progrès considérable. On peut cependant souligner que l'efficacité observée n'est jamais constante, que certains malades répondront à un certain type d'approche thérapeutique ou à une forme de biothérapie mais pas une autre. Finalement un enjeu important sera dans l'avenir d'essayer de définir des critères permettant de prévoir quel type de traitement ou de biothérapie sera le plus adapté à ce patient précis.

Tout ceci suggère à nouveau qu'il n'existe pas une mais des maladies psoriasiques.

Chez l'enfant, le psoriasis est moins fréquent que chez l'adulte. On considère qu'environ 20 % de patients atteints de psoriasis débutent leur première manifestation avant l'âge de 20 ans. Des formes en gouttes sont particulièrement fréquentes chez le petit enfant ou avant l'adolescence, évoluant ou non vers des formes en plaques avec des facteurs antigéniques (infections streptococciques) souvent incriminées. Les psoriasis sévères sont rares mais ils correspondent à un sous groupe particulier du psoriasis, par un début d'atteinte qui peut être extrêmement précoce, dès les premiers mois de vie, par la fréquence des formes pustuleuses et par le caractère très rebelle aux traitements usuels et même aux traitements innovants.

Des formes sévères de psoriasis ont pu s'observer également chez l'enfant associées à des troubles de l'immunité et au cours de déficits immunitaires.

Ces formes sévères de psoriasis de l'enfant posent donc à la fois le problème de leur compréhension plus fine au niveau physiopathologique (recherche de particularité immunologique sous-jacente, recherche de facteurs d'environnement et, en particulier, d'infection dans ces tranches d'âge), le problème de la prise en charge immédiate et de la nécessité précoce de traitements lourds pour une maladie chronique, le problème de l'usage de

biothérapie au long cours, le problème de l'adaptation à l'enfant de traitements qui ont été avant tout étudiés ou en cours d'analyse chez l'adulte.

Elle pose également le problème de diagnostic différentiel avec d'autres troubles de la kératinisation dans les formes de survenue précoce, rares mais possibles, notamment des formes érythrodermiques du nourrisson.

PSORIASIS. GROSSESSE ET CONTRACEPTION

Selim Aractingi, Mathilde Kemula

Service de dermatologie-Allergologie, Hôpital Tenon, Paris

Laboratoire des cellules souches fœtales ; faculté de médecine Pierre et Marie Curie (Univ Paris 6), Inserm 938

La grossesse peut induire de nombreuses modifications cutanées - modifications physiologiques, le développement de dermatoses *de novo* - et/ou influencer des maladies cutanées préexistantes. Parmi celles-ci, l'interaction avec le psoriasis – maladie fréquente et touchant à égalité hommes et femmes à partir de l'âge adulte jeune- est donc particulièrement importante à revoir. Les trois questions qui se posent sont le risque de « transmission » à l'enfant, l'évolution du psoriasis pendant la gestation et les médicaments qui peuvent être utilisés.

De manière résumée, un enfant de mère ou de père ayant un psoriasis a 8 à 15% de risque d'avoir un psoriasis. Surtout, la grossesse semble majoritairement avoir un rôle favorable sur la maladie : 56 à 63% des femmes atteintes rapportent une amélioration alors qu'une aggravation n'est notée que par 23 à 26% des personnes. Il y a même une corrélation entre l'amélioration (mesurée en baisse du BSA) et le taux d'estradiol ou le ratio estrogènes/progestérone. Les mécanismes de l'influence favorable de la grossesse sont mal connus mais, outre le rôle hormonal, ils pourraient être liés aux modifications immunes per-gestationnelles avec switch Th2 et/ou rôle des TReg. Il y a par contre des poussées en *post partum* observées chez 87% des femmes. Une maladie pustuleuse aiguë très rare, appelée impétigo herpétiforme, peut survenir dans la grossesse. La nosologie de cette entité reste discutée mais plusieurs auteurs la considèrent comme une poussée de psoriasis pustuleux. Elle s'accompagne parfois d'hypocalcémie mais la plupart de celles-ci sont en fait secondaires à une hypoalbuminémie inflammatoire. A l'exception de cette forme à part, il importe aussi de rappeler que la présence de psoriasis n'affecte pas le cours de la grossesse et ne s'accompagne pas de morbidité fœtale ni maternelle.

Enfin, de nombreux traitements sont contre indiqués. Seuls sont autorisés les dermocorticoïdes et les UVB.

PSORIASIS ET EDUCATION THERAPEUTIQUE

Carle Paul

Service de Dermatologie, CHU de Toulouse
Et Université Paul Sabatier

Il est établi que l'éducation thérapeutique fait partie intégrante de la prise en charge de toute maladie chronique. En dermatologie, le bénéfice d'un programme structuré d'éducation thérapeutique a été démontré par les dermatologues allemands au début des années 2000 dans la dermatite atopique. Dans les autres maladies dermatologiques, il existe actuellement une prise de conscience par les patients et par les médecins de l'importance de l'éducation thérapeutique. Les maladies dermatologiques ont un impact majeur sur la qualité de vie et l'approche pharmacologique ne constitue pas une réponse univoque aux besoins des patients. Jusqu'il y a peu de temps, aucun programme d'éducation thérapeutique n'avait été développé ni évalué en France dans le psoriasis. Très récemment, une étude française menée dans 6 centres universitaires français a évalué l'intérêt d'un programme d'éducation thérapeutique dans le psoriasis. Cette étude a montré que le programme permettait d'améliorer le niveau de connaissance et la qualité de vie des patients. Une étude de même nature a été réalisée à Amsterdam en 2004 chez 330 patients atteints de psoriasis, et a montré l'apport de l'éducation thérapeutique dans la maladie.

Ces résultats incitent à poursuivre le développement et la standardisation de la pratique de l'éducation thérapeutique dans le psoriasis. Les prochaines étapes sont constituées par l'élaboration concertée de documents de références par les patients et par les équipes impliquées dans l'éducation thérapeutique. Le rôle des associations de patients est essentiel pour contribuer au développement de cette activité. La mobilisation des dermatologues est nécessaire pour participer à la généralisation de l'éducation thérapeutique dans le psoriasis.

Références :

- 1-Ortonne JP, Magar Y, Moreau Y, et al. Besoins éducatifs des patients atteints de psoriasis: une étude qualitative. Education du Patient et Enjeux de Santé 2007; 25 : 90-96.
- 2- de Korte J, Van Onselen J, Kownacki S, Sprangers MA, Bos JD. Quality of care in patients with psoriasis: an initial clinical study of an international disease management programme. J Eur Acad Dermatol Venereol 2005 ; 19 : 35-41.

TESTER L'ATHEROSCLEROSE INFRACLINIQUE, UNE NOUVELLE OPPORTUNITE POUR LA PREVENTION CARDIOVASCULAIRE

Alain Simon

Service de Prévention des Maladies Cardiovasculaires, HEGP, AP-HP, Faculté de Médecine René Descartes, Paris

Position du problème

Malgré leur importance étiologique dans l'athérosclérose, les facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels prédisent mal un futur accident coronarien ; en témoigne le chevauchement à plus de 80% de leur courbe de distribution (histogramme) des sujets qui meurent de maladie coronaire et de ceux qui n'en meurent pas. Détecter la maladie artérielle sous-jacente, même infraclinique, est une alternative proposée qui pourrait améliorer la prédiction de futur accident cardiovasculaire.

Méthodes

A partir des données des études prospectives d'athérosclérose infraclinique publiées dans la littérature, nous avons calculé l'incidence annuelle d'accident coronarien au décours de la détection non invasive des marqueurs d'athérosclérose suivants : épaisseur intima-media et plaque carotidienne par ultrasons, calcifications coronariennes par scanner ultrarapide, vitesse d'onde de pouls aortique par enregistrement mécanographique des pouls carotidien et fémoral, index de pression systolique cheville/bras par mesure Doppler de la pression tibiale et humérale.

Résultats

Nous avons observé une relation dose/réponse entre l'importance de l'athérosclérose et l'incidence annuelle ultérieure d'accident coronarien. L'incidence était très faible (< 1% par an) en l'absence d'athérosclérose quelque soit le test utilisé. Elle dépassait 1% par an en présence d'athérosclérose et augmentait graduellement et parallèlement à l'importance de l'athérosclérose, pour atteindre un maximum de 3% par an en présence de calcifications coronaires massives. La relation entre la maladie artérielle clinique - comme l'angor, l'accident ischémique transitoire, l'accident vasculaire cérébral ou l'infarctus du myocarde - et l'incidence annuelle ultérieure d'accident coronarien rapportée dans la littérature (de 3 à 8 % par an) était en parfaite continuité avec la courbe dose/réponse de l'athérosclérose infraclinique.

Commentaires

La détection de maladie artérielle sous-jacente, même infraclinique, apparaît donc comme le meilleur test actuel de dépistage d'un futur accident coronarien. Un test d'athérosclérose positif permet d'identifier un individu à haut risque cardiovasculaire et de renforcer son traitement de réduction de risque. A l'inverse, un test d'athérosclérose négatif pourrait peut-être permettre d'identifier un individu à bas risque cardiovasculaire ne nécessitant pas de traitement médicamenteux cardiovasculaire, mais cette attitude n'est pas encore suffisamment validée pour être introduite dans les recommandations actuelles de prévention cardiovasculaire.

UTILISATION AU LONG COURS DES TRAITEMENTS ANTI-PSORIASIQUES

Louis Dubertret

Service de Dermatologie, Hôpital Saint Louis, Paris

Le psoriasis bénéficie d'une offre thérapeutique de plus en plus large, ce qui permet de faire face de façon efficace à la demande de la plupart de nos patients dans le court terme. Reste le problème le plus difficile : le traitement d'entretien au long ou au très long cours. C'est à ce niveau que se pose de façon aiguë les problèmes de maintien de l'efficacité, de la commodité et de la tolérance. Nous ne disposons que de très peu d'études de cohorte concernant les traitements d'entretien. Ces études de cohorte, nécessaires, seraient de toute façon insuffisantes car elles ne peuvent prendre en compte les susceptibilités individuelles et ce sont des individus que nous traitons. Il est donc utile de réfléchir ensemble sur les problèmes liés à l'utilisation au long cours des différents traitements de psoriasis.

Certains patients n'ont pas besoin de traitement d'entretien soit parce qu'ils souffrent de poussées discontinues, soit parce qu'ils ne souhaitent être blanchis qu'à certains moments de l'année ou dans certaines occasions.

D'autres patients se contentent d'un traitement de fond permettant une amélioration incomplète mais souhaite pouvoir y ajouter, en cas de besoin social ou en cas de poussée, un traitement plus puissant.

Enfin, certains patients ont besoin d'un traitement continu.

Parmi les traitements locaux l'hydratation cutanée est plébiscitée par les patients. Reste à trouver, parmi les traitements hydratants, les plus efficaces.

L'Anthraline[®] peut être utilisée indéfiniment mais c'est un traitement malcommode.

On connaît tous les effets secondaires de la corticothérapie locale au long cours. Il s'agit vraiment d'un traitement d'attaque.

Les dérivés de la vitamine D peuvent être utilisés à la demande sans protocole très précis mais ils ne donnent satisfaction au long cours que dans 20 % des cas environ.

L'association des corticoïdes locaux et des dérivés de la vitamine D augmente l'efficacité de chacun d'entre eux et diminue le risque d'effets secondaires des corticoïdes. Cette association, prescrite selon de nombreuses modalités, est utilisée fréquemment au très long cours dans des psoriasis localisés ou pour renforcer l'efficacité d'un traitement systémique.

La PUVA est strictement limitée dans le temps. Ce n'est qu'un traitement d'attaque éventuellement potentialisé par les rétinoïdes.

Les UVB sont à utiliser comme le soleil. Ils en ont les mêmes limites d'utilisation à évaluer individuellement. Dans certains pays ils sont utilisés en traitement d'entretien, au très long cours, habituellement associés aux rétinoïdes à petites doses.

Les rétinoïdes, lorsqu'ils sont efficaces (PASI 90 pour 40% des patients, étude Roche1670/11/87/R10), sont le traitement idéal du psoriasis au très long cours (plus de 30 ans de traitement continu). Les effets secondaires sont faciles à gérer. Ils peuvent être associés à tous les autres traitements.

Le méthotrexate est devenu très facile à surveiller par des méthodes non invasives. La durée d'utilisation est fonction de la tolérance et peut atteindre de très nombreuses années.

La Ciclosporine n'est tolérée au delà de 5 ans que par 5% des patients. Elle est donc surtout utilisée par cures courtes (6 à 8 mois) répétées. Utilisable chez la femme enceinte, elle est très appréciée par les femmes jeunes. Les traitements biologiques doivent faire la preuve de leur intérêt au long cours. Enbrel[®] semble avoir un profil intéressant. Humira[®] voit son efficacité diminuer de 10% chaque année. Remicade[®] est utile pour des situations de crise sur des durées habituellement courtes. Raptiva est là pour nous rappeler l'obligation de la pharmacovigilance. Amevive[®] est là pour nous rappeler qu'un médicament parfait pour 10% des patients peut disparaître pour des raisons économiques. Quand au passionnant Stelara[®], il est à peine né et mérite toute notre attention. Il faut rappeler enfin, d'une part, l'alternance thérapeutique comme moyen de diminuer les toxicités cumulatives et, d'autre part, l'association de petites doses de différents traitements, couramment utilisée en rhumatologie, rarement utilisée en dermatologie, comme moyen d'augmenter le rapport efficacité/toxicité.

LES NOUVELLES CIBLES THERAPEUTIQUES DANS LE PSORIASIS

Martine Bagot

Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Louis, Paris
et Inserm U976

L'interleukine (IL)-12 et l'IL-23 jouent un rôle central dans le développement et l'entretien du psoriasis. Des études cliniques ont été réalisées avec deux anticorps monoclonaux humains dirigés contre la sous-unité p40, ustekinumab et ABT-874. L'ustekinumab a été testé en double aveugle contre placebo chez 320 malades ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère. A la semaine 12, le PASI 75 était atteint par respectivement 52% et 59% des malades ayant reçu une injection unique de 45 mg et 90mg d'ustekinumab. 67% et 81% des malades ayant reçu une injection hebdomadaire de 45 mg et 90mg pendant 4 semaines atteignaient le PASI 75 vs 2% pour le placebo. 52% des malades ayant reçu des injections de 90mg toutes les semaines pendant 4 semaines atteignaient PASI 90. Des événements indésirables sévères étaient notés chez 4% des malades traités par ustekinumab vs 1% des malades recevant le placebo. L'amélioration induite peut être maintenue avec des injections espacées de 12 semaines sans toxicité majeure. L'ABT-874 a été testé dans une étude de phase 2 chez 180 malades ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère. A la semaine 12, le PASI 75 était atteint par 63% des malades ayant reçu une injection de 200 mg, et 90% des malades ayant reçu une injection hebdomadaire de 200 mg pendant 4 semaines. Aucun effet secondaire grave n'a été observé. Ces études montrent l'efficacité spectaculaire des anticorps anti-IL12/23.

De nouvelles cibles thérapeutiques vont apparaître dans les prochaines années, comme les anticorps anti-IL17, susceptibles de bloquer l'effet des Th17. Les anticorps anti-IL-22 et anti-IL-21 pourraient inhiber l'effet des lymphocytes sur la prolifération kératinocytaire. Enfin, l'anti-interféron alpha serait susceptible d'inhiber l'effet inducteur des cellules plasmacytoïdes au stade très précoce du psoriasis.

LES BIOTHERAPIES EN PRATIQUE

Catherine Goujon

Service d'Immunologie Clinique, Centre Hospitalier Lyon Sud, Pierre-Bénite

Les biothérapies dans le psoriasis ont modifié le comportement du patient qui, très informé par internet va consulter directement le service hospitalier, court-circuitant médecin généraliste et dermatologue. Ces nouveaux comportements imposent au dermatologue de rester au centre du système de soins, aussi bien pour poser l'indication de biothérapie que pour exercer la surveillance des éventuels effets secondaires de ces nouveaux traitements.

Cet exposé propose de commenter les éléments nécessaires à la prise de décision d'une biothérapie, (contre-indication, échec ou intolérance aux traitements conventionnels). La sévérité du psoriasis est évaluée sur la surface atteinte, la qualité de vie et le score PASI. Le bilan à réaliser ensuite comporte une recherche d'antécédents de malignité, de syndrome de démyélinisation, et d'infections dont la tuberculose ; un bilan hépatique et sanguin, un dosage d'anticorps antinucléaires ainsi qu'une recherche de tuberculose latente sont pratiqués. D'autres orientations sont faites en fonction du contexte personnel. Toute tuberculose latente doit être traitée pendant 3 mois dont au moins 3 semaines avant d'initier la biothérapie.

L'initiation du traitement a lieu à l'hôpital et le renouvellement se fait au cabinet du dermatologue à un intervalle de 6 ou 12 mois, fonction du type de biothérapie, avec information conjointe du médecin généraliste. Ce triumvirat - médecin hospitalier, dermatologue et médecin généraliste - permet la gestion du risque lié aux biothérapies : risque infectieux à court et moyen terme et survenue de cancers cutanés chez les patients ayant été exposés à de fortes doses d'UV.

L'incertitude concernant les risques à long terme nous incite à surveiller régulièrement les patients et à discuter éventuellement d'autres stratégies thérapeutiques dont notamment un retour aux traitements conventionnels.

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

**ABBOTT, GALDERMA INTERNATIONAL, JANSSEN-CILAG, LABORATOIRES GENEVRIER,
LEO, NORDIC PHARMA, NOVARTIS, SCHREING-PLOUGH, WYETH**

POUR AVOIR ACCES AUX DIAPORAMAS DE CETTE JOURNEE ET DES PRECEDENTES
JOURNEES, IL SUFFIT DE VOUS INSCRIRE SUR LE SITE DU GROUPE FRANÇAIS DU
PSORIAISIS : <http://www.psoriasis-international.org/gfp>

L'AUTORISATION D'ACCES VOUS SERA ACCORDEE PAR RETOUR DE COURRIEL.