

■ Revues générales

Médecine personnalisée dans le psoriasis : l'individualisation du traitement selon les comorbidités

RÉSUMÉ : À l'heure de la médecine personnalisée, nos prescriptions s'adaptent dans toutes les pathologies à nos patients. Cela est aussi vrai dans la prise en charge du psoriasis. Cette pathologie inflammatoire s'accompagne de nombreuses comorbidités à dépister et prendre en charge. Ces maladies associées rendent certains traitements difficiles à prescrire. Heureusement, le panel thérapeutique, riche aujourd'hui, permet une individualisation thérapeutique selon le contexte clinique. La sévérité et la forme clinique du psoriasis mais aussi les affections satellites guident nos prescriptions.



N. QUILES
Hôpital Saint-Joseph, MARSEILLE.

Longtemps considéré comme une maladie dermatologique, le psoriasis est aujourd'hui plutôt identifié comme une pathologie inflammatoire générale à expressions multiples.

En 2017, la prise en charge du psoriasis se base encore et surtout sur une évaluation clinique de la sévérité et du type de présentation (plaques, gouttes, pustules...). L'arsenal thérapeutique s'est étoffé et nous permet d'adapter la prise en charge à chaque patient. Ce choix de stratégie thérapeutique personnalisée par le médecin est une démarche complexe qui doit prendre en compte certains éléments de la vie du patient, ses projets (grossesse, voyages...), ses consommations de toxiques (alcool, tabac...), ses antécédents et, bien sûr, l'ensemble des pathologies associées (comorbidités).

Pour toutes ces raisons, la première consultation d'un patient psoriasique est longue. Elle permet d'identifier le parcours du patient, l'histoire de sa maladie, l'historique des différents traitements et

la façon dont il les a vécus, ses antécédents et ses projets ainsi que ses attentes thérapeutiques. Souvent, ce premier bilan permet de dépister des comorbidités à confier au médecin traitant et, si besoin, aux spécialistes d'organes. Bien entendu, la prise en charge doit s'adapter à ces comorbidités. Le dermatologue se retrouve souvent face à des questionnements liés à des pathologies associées non dermatologiques qui vont orienter les prescriptions. Chaque prescription devient ainsi individuelle. La richesse de l'arsenal thérapeutique induit une prescription personnalisée pour chaque malade.

L'objet de cet article est d'illustrer cette individualisation du traitement en abordant la maladie du point de vue des comorbidités.

■ Le rhumatisme psoriasique

Le rhumatisme psoriasique est une atteinte rhumatismale inflammatoire chronique fréquente et sous-diagnostiquée. Elle peut atteindre selon les études

I Revues générales

jusqu'à 30 % des patients psoriasiques dont 50 % présentent une complication destructrice. Pourtant, alors que 15,5 % des malades psoriasiques auraient un rhumatisme psoriasique non diagnostiqué, les données ont montré qu'une prise en charge thérapeutique précoce permet d'obtenir de meilleurs résultats rhumatologiques [1].

La grande majorité (75 %) des patients développent l'atteinte articulaire après l'apparition du psoriasis cutané. Le dermatologue est donc un acteur clé dans le dépistage des symptômes rhumatologiques, comme l'inflammation chronique des articulations. Il s'attachera à rechercher des signes d'appel simples à type d'enthésites (coudes, talons...), de douleurs inflammatoires périphériques ou axiales plutôt nocturnes et de dactylites [2].

Tous les patients présentant un psoriasis cutané sont potentiellement concernés même si les études retrouvent une association plus fréquente avec les atteintes du cuir chevelu, des ongles et des plis [2].

Deux sociétés savantes, le GRAPPA (*Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*) et l'EULAR ont rédigé des recommandations de prescription.

- On écarte les rétinoïdes non indiqués dans cette indication.

- Les sDMARD (*synthetic Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs*) indiqués en rhumatologie sont le méthotrexate et, seulement en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication, la sulfasalazine, le léflunomide (pas d'indication dermatologique) ou la ciclosporine.

- Les bDMARD (*biological DMARD*) sont les anti-TNF α , l'ustékinumab (anti-IL12/23), le sécukinumab et l'ixé-kizumab (anti-IL17). Il est recommandé de prendre en compte les pathologies associées: uvéite (adalimumab, infliximab), maladie de Crohn (adalimumab,

infliximab, certolizumab) et rectocolite ulcéro-hémorragique (adalimumab, infliximab, golimumab).

- Dans les formes arthritiques dites périphériques, il est proposé d'essayer les AINS et/ou les infiltrations de corticoïdes. En cas d'échec ou de facteurs de mauvais pronostic, un traitement systémique est indiqué avec en premier lieu le méthotrexate. Ce n'est qu'en cas d'échec ou d'intolérance que l'on proposera une biothérapie prescrite d'emblée dans les formes sévères. Les inhibiteurs de la phosphodiesterase 4 (PDE4) peuvent être utilisés dans les formes périphériques sans signe de gravité ou en cas de contre-indication aux biomédicaments.

- Dans les formes axiales, on peut essayer un AINS et, en cas d'échec, introduire une biothérapie qui sera proposée d'emblée en cas de forme sévère pour le GRAPPA.

- Dans les formes enthésitiques, il n'y a pas de place pour les sDMARD. En cas d'échec des AINS et/ou des infiltrations de corticoïdes locaux, on propose un inhibiteur de la PDE4 en l'absence de critères de gravité, sinon une biothérapie sera prescrite d'emblée [3].

Le diagnostic et la prise en charge restent difficiles, la collaboration avec un rhumatologue est souvent indispensable.

■ L'obésité

Le lien entre psoriasis et surpoids est de plus en plus documenté. Il s'agit de deux maladies inflammatoires dont on ne peut préciser laquelle aggrave l'autre. Quoi qu'il en soit, plus de 30 % des patients souffrant de psoriasis sévère sont aussi obèses, ce qui est une proportion significativement plus élevée que dans la population générale [4].

En 2013, une étude française conduite par ResoPso (29 centres répartis sur le territoire français) retrouvait 21 %

d'obésité et 3,2 % d'obésité morbide chez 2 194 patients psoriasiques. Il existait une association avec la sévérité du psoriasis, le rhumatisme psoriasique, l'hypertension artérielle (HTA), le diabète, les dyslipidémies et les accidents thromboemboliques majeurs [5].

Il a été suggéré aux personnes souffrant de psoriasis de contrôler leur poids pour améliorer la prise en charge de leur maladie mais aussi pour diminuer les risques de complications cardiovasculaires [6]. Une étude danoise récente confirme que les personnes obèses ou en surpoids vivant avec un psoriasis peuvent réduire la sévérité de leurs symptômes en perdant du poids avec une amélioration globale de leur qualité de vie.

Pour les besoins de l'étude, 60 patients ont été suivis. Chacun d'entre eux a perdu une quinzaine de kilos en moyenne en 16 semaines. Les auteurs rapportent une nette amélioration de leur psoriasis pour chacun. Un an plus tard, les résultats étaient toujours encourageants. Les participants ont repris 5 kilos en moyenne, pesant donc 10 kilos de moins que leur poids initial, en maintenant une amélioration de la sévérité du psoriasis et de la qualité de vie [7].

Le traitement du psoriasis chez les patients obèses pose au clinicien le problème de l'adaptation des posologies selon le poids. Sans se lancer dans une analyse exhaustive de la pharmacocinétique chez le sujet obèse, quelques points clés peuvent aider à la prise en charge. La ciclosporine sera prescrite selon le poids idéal et non le poids réel du patient pour ne pas aggraver les risques d'effets secondaires; l'utilisation des dosages des taux plasmatiques non faite en pratique courante en dermatologie pourrait être un recours chez ces patients. L'acitrétine et le méthotrexate accroissent leur toxicité hépatique avec l'augmentation des posologies, et ce d'autant plus en cas de stéatose hépatique de l'obèse. Seul l'infliximab permet une véritable prescription par

kilo de poids. L'ustékinumab propose 2 dosages (45 mg avant 100 kg et 90 mg au-dessus). L'adalimumab, l'éta nercept, l'aprémilast, le sécukinumab, l'ixékizumab ont une posologie unique, ce qui est un facteur d'efficacité variable, difficilement évaluable chez l'obèse.

On se méfiera en outre de la prise de poids possible sous anti-TNF α dans toutes les indications y compris rhumatologiques et dans les maladies inflammatoires du tube digestif (MICI) [8]. Cette prise de poids n'existe pas sous acitrétine, méthotrexate, ciclosporine, ustékinumab, sécukinumab, ixékizumab [9]. On surveillera plutôt une perte de poids sous aprémilast [9].

■ Les pathologies rénales

La notion d'association plus fréquente du psoriasis aux maladies rénales chroniques est une notion récente [10]. Le psoriasis sévère est un facteur de risque indépendant de maladie rénale après ajustement à l'âge, au sexe, aux comorbidités, à la prise de méthotrexate, de ciclosporine ou d'AINS de façon prolongée [10]. La thérapeutique doit s'adapter à une insuffisance rénale.

Les médicaments photosensibilisants utilisés en cas de PUVAthérapie sont néphrotoxiques.

Il n'existe pas de problème de toxicité rénale avec les rétinoïdes mais le produit n'est pas dialysable en cas d'accumulation chez l'insuffisant rénal.

L'élimination du méthotrexate est rénale pure. Sa posologie doit être adaptée avec une diminution de dose de 50 % pour une clairance de la créatine entre 20 et 50 mL/mn. Si la clairance est inférieure à 20, le méthotrexate ne sera pas utilisé. De plus, la prise de méthotrexate ou ciclosporine ou AINS de façon prolongée occasionne des modifications fonctionnelles rénales et peut contribuer à dégrader la fonction rénale [11].

La posologie de l'aprémilast sera diminuée de moitié si la clairance est inférieure à 30 mL/mn.

Il n'existe aucune contre-indication ni adaptation posologique des biothérapies en cas d'insuffisance rénale [12].

■ Les pathologies hépatiques

La présence de la stéatose hépatique varie entre 17 et 60 % dans le psoriasis et augmente en cas de sévérité clinique et d'arthrite associée. Certains auteurs considèrent que la stéatose est un facteur indépendant d'aggravation du psoriasis et de l'athérome par le biais de médiateurs inflammatoires hépatiques. Le risque de NASH (stéatohépatite non alcoolique) et de cirrhose induite est également augmenté par rapport à la population générale en cas de psoriasis [13].

On retrouve dans les psoriasis sévères plus d'anomalies biologiques hépatiques (cytolyse, cholestase) que dans la population générale, et ce, en dehors de tout traitement. La surveillance des cytolyse hépatiques sous acitrétine et méthotrexate est d'autant plus difficile [14]. On retrouve également une incidence plus élevée d'hépatites auto-immunes [15].

Les traitements utilisés dans le psoriasis ne sont pas anodins pour le foie. La toxicité hépatique du méthotrexate a été étudiée dans de nombreuses études qui ont montré qu'un traitement prolongé pouvait induire une fibrose hépatique. De plus, la consommation d'alcool, l'obésité et le diabète, plus fréquents dans le psoriasis, sont associés au risque de fibrose hépatique chez les malades traités par méthotrexate. Quoiqu'il en soit, les travaux les plus récents ne trouvent pas de corrélation entre la dose cumulée et la survenue d'une fibrose hépatique sévère [16].

Les dernières réunions de consensus de surveillance de ce risque de fibrose sont

essentiellement publiées par les rhumatologues. Ils ne recommandent plus de ponction-biopsie hépatique systématique selon la dose de traitement reçue. Le FibroScan* (élastographie impulsionnelle qui évalue la dureté du foie (exprimée en kilopascal : kPa) et l'atténuation ultrasonore (exprimée en décibel par mètre : dB/m) par voie transpariétale) semble être une excellente alternative en prescription annuelle dans le cadre de la surveillance de la survenue de fibrose hépatique des malades traités par méthotrexate [17].

On signale environ 5 % de cytolyse hépatiques sous anti-TNF α ne nécessitant pas d'arrêt thérapeutique car ayant souvent des résolutions spontanées ainsi que quelques cas d'hépatites vraies.

Les études ne retrouvent pas de toxicité hépatique de la ciclosporine, de l'ustékinumab, de l'aprémilast et des anti-IL17 à ce jour [18].

■ Les facteurs cardiovasculaires

Les patients ayant un psoriasis présentent souvent des comorbidités cardiovasculaires. Le syndrome métabolique est la comorbidité la plus fréquemment associée au psoriasis. Il est défini par l'existence d'au moins 3 critères parmi HTA, diabète, augmentation du périmètre abdominal et hyperlipémie. Ce syndrome métabolique est un facteur de risque cardiovasculaire à part entière. On retiendra également que l'intoxication alcoolotabagique et la sédentarité, autres facteurs de risque, sont plus fréquentes dans le psoriasis [18].

Le psoriasis en lui-même constitue un facteur de risque cardiovasculaire indépendant. Plus il est sévère, plus le risque est élevé avec un risque d'accident thromboembolique aigu plus élevé chez le sujet jeune présentant un psoriasis sévère. Cela est probablement en lien avec un état inflammatoire chronique [19].

I Revues générales

En cas de psoriasis sévère, le risque cardiovasculaire est de 40 % contre 26 % chez des témoins non malades. Ce risque d'accident thromboembolique est lié à une physiopathologie commune à l'athérosclérose et au psoriasis, celle de la réponse immuno-inflammatoire systémique [18]. Le lien avec les traitements du psoriasis est plus difficile à établir.

Les traitements par photothérapie n'ont pas d'impact retrouvé sur les comorbidités cardiovasculaires mais des études sont en cours sur l'UVB-thérapie et son impact sur l'inflammation vasculaire [18].

L'acitrétine peut aggraver une dyslipidémie quand la ciclosporine a pour effet secondaire un risque d'hypertension artérielle.

Des études récentes semblent montrer que le méthotrexate diminue le risque cardiovasculaire dans le psoriasis, probablement en diminuant l'inflammation [18]. On attend confirmation des données des registres.

Le TNF α est identifié comme pro-athérogène. En 2016, pour la première fois, des auteurs suggèrent que le traitement du psoriasis par des traitements biologiques – et notamment par les anti-TNF α – est susceptible de diminuer la progression de l'athérosclérose coronarienne asymptomatique [20].

En ce qui concerne le blocage des voies IL12/IL23 et IL17, les événements cardiovasculaires sont surveillés du fait d'un rôle double, protecteur et inducteur, sur la plaque d'athérome chez la souris.

Dans le registre danois DermBio, le risque cardiovasculaire est estimé à 3,49 pour 1 000 patients-années pour les anti-TNF α (959 patients) [21].

En ce qui concerne les anti-IL17, on rapporte pour le sécukinumab 0,37 évé-

nements pour 100 patients-années [22] et pour l'ixékizumab 0,7 pour 100 patients-années [23]. Pour l'ustékinumab, les données des registres PSOLAR sont rassurantes au niveau de la survenue de MACE (*Major adverse cardiac events*) avec 0,32 événements cardiovasculaires majeurs pour 100 patients-années [24].

Aucune alerte cardiovasculaire n'a été relevée dans les études ESTEEM en ce qui concerne l'aprémilast [25].

Les données à long terme manquent encore et les études observationnelles et de registres seront utiles à l'évaluation de ce risque à long terme pour l'ensemble des traitements.

En pratique, un bilan cardiovasculaire sera surtout préconisé chez les hommes fumeurs avec antécédents familiaux ou personnels et facteurs de risque associés. Chaque fois que nécessaire, une prise en charge adaptée des facteurs de risque sera proposée dans la démarche thérapeutique quel que soit le patient.

■ Le risque infectieux

Le psoriasis en lui-même ne constitue pas un facteur de risque infectieux. La prescription des traitements jouant sur l'immunité devra s'accompagner de la recherche soigneuse et exhaustive d'un état infectieux aigu ou chronique préexistant. Il n'existe pas de surrisque infectieux avec l'acitrétine, la ciclosporine et le méthotrexate.

Le dépistage d'une tuberculose latente avant la prescription d'anti-TNF α est indispensable. Même après prescription d'un traitement prophylactique selon les recommandations de l'Afsaps, l'apparition d'une tuberculose sera surveillée. Parmi les anti-TNF α , on privilégie les traitements ayant un plus faible risque tuberculeux, comme l'éta-nercept, dans les populations à risque (patients exposés en prison, voyageant

souvent en pays d'endémie, personnel soignant...) [26]. Toujours dans ces populations, on discutera également la prescription de l'ustékinumab en raison du côté rassurant des registres notant le faible risque tuberculeux [26]. Par ailleurs, les premiers résultats des études étant rassurants, on pourra discuter la prescription de l'aprémilast [25] et des anti-IL17 bien qu'il y ait peu de recul avec ces derniers médicaments mis sur le marché. L'intervention d'un avis infectiologue est la bienvenue.

Le bilan préthérapeutique est une bonne occasion de faire le point sur le statut des patients en ce qui concerne les vaccins obligatoires. Les vaccins vivants contre-indiqués durant la prescription des immunosuppresseurs seront à programmer avant la mise sous traitement selon le statut sérologique du malade si nécessaire. Une vaccination anti-pneumococcique complète est fortement conseillée avant la prescription d'immunosuppresseurs. Chez la femme, un frottis du col utérin est conseillé. On discutera au cas par cas de la vaccination contre le papillomavirus.

En cas d'infection HIV, d'hépatite B et d'hépatite C, un traitement spécifique de l'infection avant la mise en place du traitement systémique du psoriasis sera discuté avec les spécialistes. Dans ces infections chroniques, la photothérapie et l'acitrétine seront souvent proposées en première intention. Mais le méthotrexate voire les biothérapies, avec prudence selon les statuts de la maladie infectieuse chronique, peuvent être discutés avec les spécialistes au cours d'une réflexion multidisciplinaire approfondie [27].

Sous anti-TNF α , le risque infectieux induit est plus important durant les 18 premiers mois de traitement. La plupart des infections sont pulmonaires et cutanées [18].

Sous anti-IL17, il existe un surrisque de candidoses orales, œsophagiennes (2 à

4 %) et cutanées, sensibles aux traitements classiques et ne nécessitant pas d'arrêt thérapeutique pour la prise en charge [18].

■ Le risque néoplasique

Il faut distinguer le risque de néoplasie associé au psoriasis, non identifié avec certitude à ce jour, du risque d'aggravation par les toxiques et les traitements du psoriasis. On retrouve un risque de néoplasie lié aux toxiques avec 2 fois plus d'intoxication par tabac et alcool chez les psoriasiques que dans la population générale [28].

Une cohorte californienne de 5 889 patients psoriasiques traités par traitements systémiques a été suivie de 1988 à 2011. Il est à noter que 97 % des patients étaient sous anti-TNF α . Le taux d'apparition d'un cancer est comparable entre les différents traitements biologiques. L'augmentation du taux de cancers cutanés hors mélanome était de 42 % surtout en raison de l'apparition de carcinomes épidermoïdes cutanés. Cette augmentation était déjà connue avec les anti-TNF α dans d'autres indications. Ce risque augmente dans le psoriasis, comme attendu, en cas de photothérapie préexistante. Les auteurs ne rapportent pas de différence en ce qui concerne les lymphomes, les mélanomes et les autres néoplasies [28].

Ce surrisque de cancers cutanés avec les biothérapies quelle que soit leur indication rend donc indispensable une surveillance cutanée chez les patients qui reçoivent ces traitements [28].

Il persiste un doute sur un surrisque de lymphomes T épidermotropes (erreur de diagnostic initial entre psoriasis et lymphome?) [18].

L'acitrétine est souvent le traitement de première intention en cas de cancer associé car ce traitement n'entraîne en monothérapie aucun risque néoplasique.

Méthotrexate et ciclosporine à fortes doses sont associés à un surrisque de cancers mais le méthotrexate peut être prescrit en général avec l'accord des oncologues en cas d'antécédent ou de cancer actif si nécessaire.

La prescription de photothérapie et de ciclosporine ne pose de problème qu'en cas d'antécédent de cancer cutané.

Les biologiques restent contre-indiqués en cas d'antécédents de cancers de moins de 5 ans mais, en pratique, le recul rend les habitudes plus souples, avec certaines prescriptions discutées en RCP avec les oncologues [29].

Il n'existe pas d'alerte avec l'apremilast qui ne présente aucune contre-indication en cas d'antécédent de cancer ou de cancer actif [25].

■ Les troubles psychiatriques

Pour l'OMS, la dépression est la première cause d'incapacité dans le monde. Plusieurs études ont montré que l'inflammation systémique de bas grade, non symptomatique (mesurée par la CRP et l'IL6, notamment) était associée aux symptômes neurovégétatifs (troubles du sommeil, fatigue et troubles de l'appétit...) thymiques et cognitifs de la dépression [30]. Sur le plan thérapeutique, d'autres travaux montrent que le traitement de la dépression par des psychotropes est associé à une baisse de l'inflammation, notamment des cytokines pro-inflammatoires IL6, TNF α , IL1RA... [31]. Comme dans l'obésité, il semble que dépression et psoriasis puissent être liés par l'inflammation chronique.

Quelle que soit sa sévérité, le psoriasis s'accompagne de troubles de l'humeur. Une étude anglaise concernant 607 patients porteurs de psoriasis, dont 56,2 % sous biothérapies, recensait 9,9 % de troubles dépressifs majeurs dont 35 % présentaient des idées sui-

cidaires. Dans cette cohorte, 13,3 % de l'ensemble des patients présentaient des symptômes d'anxiété. Les symptômes d'anxiété et les dépressions étaient plus marqués chez les femmes avec rhumatisme psoriasique, antécédents d'anxiété ou dépression et forme clinique sévère. Le risque d'anxiété est plus marqué en cas de traitement topique isolé et d'origine asiatique. [32].

Ces chiffres récents, pourtant plus bas que ceux rapportés dans les études précédentes, plaident clairement en faveur de la nécessité d'un dépistage [33]. Ces troubles de l'humeur aggravent les addictions (tabac, alcool...), elles-mêmes facteurs d'aggravation du psoriasis. L'alcoolisme est lié à un psoriasis plus sévère, plus étendu et plus inflammatoire, et on retrouve 37 % de fumeurs chez les personnes atteintes de psoriasis contre 13 % dans la population générale [34]. Les troubles du sommeil, souvent liés aux troubles de l'humeur, sont aggravés par le prurit.

Classiquement, il est connu que les rétinoides causent des fluctuations de l'humeur et des symptômes de dépression. Aucune étude n'évalue les effets de la ciclosporine et du méthotrexate sur cette comorbidité.

Une étude a été menée chez 60 patients obèses résistants aux antidépresseurs sur 12 semaines. Ces patients ont reçu un traitement par l'infliximab (injections de 5 mg/kg à T0, S2, S6). Durant cette période, seuls les patients présentant, avant traitement, des signes systémiques d'inflammation ont vu une amélioration de leurs symptômes psychiatriques par le traitement. Globalement, 60 % des patients qui ont des taux initiaux de CRP supérieurs à 5 mg/L répondent à l'infliximab contre 30 % dans le groupe placebo. Pour information, il s'agit de ceux présentant par ailleurs l'obésité la plus sévère [35].

Les anti-TNF α et l'ustékinumab semblent améliorer les troubles de

I Revues générales

POINTS FORTS

- Les comorbidités associées au psoriasis diminuent la qualité et l'espérance de vie de nos patients. Leur prise en compte est indispensable, au jour de la médecine personnalisée, dans l'individualisation du traitement. Le dermatologue a un rôle de dépistage et de coordination de la prise en charge.
- Cette prescription adaptée à la pathologie dans sa globalité permettra d'optimiser nos prises en charge.

l'humeur associés au psoriasis [36]. En ce qui concerne les anti-IL17, le brodalumab, non encore prescrit en France, a été adopté par la FDA aux États-Unis avec un plan de gestion du risque suicidaire en raison de l'augmentation de leur nombre dans les études. Il ne semble pas s'agir d'un effet de classe puisque les données poolées des études pour le sécukinumab et l'ixékizumab sont rassurantes.

Une alerte a été lancée après la mise sur le marché sur l'aggravation possible des troubles de l'humeur par l'aprémilast rendant indispensables l'évaluation des patients avant la mise sous traitement ainsi qu'un suivi spécifique.

Les maladies inflammatoires du tube digestif (MICI)

Psoriasis et maladie de Crohn sont deux affections inflammatoires chroniques, polygéniques, impliquant des facteurs communs de l'immunité autour du Th17 associés à des cofacteurs environnementaux. La prévalence du psoriasis est augmentée chez les patients présentant une MICI (RR = 1,6; IC : 1,4-2) et leurs parents du premier degré [37]. On note approximativement 2 fois plus de maladies de Crohn et de rectocolites hémorragiques (RCH) dans le psoriasis [38]. Le risque de développer une maladie de Crohn quand on a un psoriasis est multiplié par 3, celui d'avoir un psoriasis en cas de maladie de Crohn est multiplié par 7.

Ainsi, 7 à 11 % des patients atteints par la maladie de Crohn développeront un psoriasis [39].

Des études montrent que le taux de vitamine A par l'intermédiaire de la promotion de FOXP3 des lymphocytes T peut réduire l'activité des MICI. Certains rétinoïdes, en raison de leur action sur la vitamine A, présentent un risque théorique d'aggravation des MICI. Cette allégation n'est pas retrouvée dans une étude française cas-contrôle portant sur 7 593 MICI exposées à de l'isotrétinoïne, rétinoïde prescrit dans l'acné. Il n'existe pas d'étude retrouvée sur ce risque concernant l'acitrétine et les MICI [40].

Le méthotrexate peut être un traitement de la maladie de Crohn (40 % de rémission sans corticoïdes à 4 semaines) avec moins d'efficacité dans la RCH. A contrario, la ciclosporine est plus utilisée dans les poussées de RCH que dans la maladie de Crohn (Getaid, Groupe d'étude thérapeutiques des affections inflammatoires du tube digestif).

En cas de MICI associée au psoriasis, le rémicade et l'adalimumab seront les anti-TNF α de choix, l'éta nercept n'ayant que peu d'action dans ces pathologies.

L'ustékinumab a obtenu une AMM dans la maladie de Crohn le 11 novembre 2016. Son induction se fait en fonction du poids à une dose de 6 mg/kg en IV dans cette indication. Pour la maintenance, le dosage accepté est de 90 mg toutes les

8 semaines ou toutes les 12 semaines à l'appréciation du médecin.

La prescription d'anti-IL17 s'accompagne d'un risque faible de déclencher une poussée de MICI chez des patients identifiés ou non comme porteurs estimée à 0,05 à 0,7 % patients-années sous sécukinumab et ixékizumab. La présence d'une MICI est une précaution d'emploi et il semble judicieux, étant donné l'arsenal thérapeutique à notre disposition, de ne pas proposer cette classe thérapeutique en première intention chez les patients porteurs d'une association psoriasis/MICI.

L'aprémilast présente des effets secondaires à type de diarrhée précoce à signaler à tous les patients et notamment à ceux porteurs de maladies inflammatoires du tube digestif bien qu'aucune poussée n'ait été signalée.

Le psoriasis est également associé à une fréquence accrue des marqueurs de la maladie cœliaque. Ainsi, les patients atteints de psoriasis devraient être interrogés sur d'éventuels symptômes de cette pathologie. Les patients ayant des symptômes digestifs et dont les anticorps anti-transglutaminases sont positifs peuvent bénéficier d'un régime pauvre en gluten après bilan gastro-entérologique [41].

Les uvéites

L'incidence des uvéites est augmentée chez les patients psoriasiques, corrélée au degré de sévérité du psoriasis et concerne 2 % des patients [42]. Cette association est plus fréquente chez les hommes, lors d'un début tardif de la maladie, en présence d'un rhumatisme psoriasique surtout dans les formes axiales, associée à un psoriasis pustuleux et à un typage HLA-B27 positif. En l'absence de traitement spécifique, il existe un risque d'hypopion, de synéchies de la chambre postérieure et de vascularite rétinienne. Il est recommandé

de rechercher des symptômes oculaires chez les patients psoriasiques, et d'examiner la peau et les articulations de tous les patients atteints d'uvéïte.

Le traitement ophtalmologique de première intention repose sur l'utilisation de corticoïdes par voie locale ou orale, plus rarement en injection intra-oculaire. La corticothérapie intraveineuse peut permettre de contrôler des situations d'urgence. En seconde intention, les immunosuppresseurs sont indiqués. Le méthotrexate est bien toléré mais peu efficace. L'azathioprine, la cyclophosphamide et le chlorambucil sont des traitements ophtalmologiques non indiqués dans le psoriasis.

Le traitement des uvéïtes non infectieuses comporte également l'interféron (IFN), les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) ainsi que les anticorps monoclonaux et les protéines de fusion (anti-TNF α , anakinra, tocilizumab, rituximab). L'IFN permet d'induire une rémission prolongée, se maintenant après l'arrêt du traitement, chez 20 à 40 % des patients. Les effets secondaires (syndrome pseudo-grippal, effets psychiatriques) limitent son utilisation.

Les anti-TNF α (infliximab, adalimumab) représentent une alternative thérapeutique attractive dans les uvéïtes sévères résistantes aux immunosuppresseurs. Ils sont efficaces la plupart du temps (> 90 % des cas) et rapidement mais leur action est souvent suspensive. Les anti-TNF α sont utilisés de façon prolongée ou dans l'attente de l'efficacité d'un autre immunosuppresseur, une fois l'inflammation oculaire contrôlée [43].

■ Conclusion

Le choix thérapeutique dans la prise en charge du psoriasis doit être le résultat d'un échange éclairé entre le médecin et le malade. La décision s'appuie sur une discussion prenant en compte les attentes du médecin et du patient en

fonction de critères subjectifs (qualité de vie...) et objectifs (PASI, BSA, PGA...). Seul le partage d'un même objectif sera le garant d'une observance et d'un résultat satisfaisants pour tous. Aujourd'hui, au début 2018, l'arsenal thérapeutique permet une réelle individualisation des prescriptions. Les données des registres, rassurantes pour la plupart, permettent d'asseoir les arguments de décision. Cette prise en compte des comorbidités est l'occasion de travailler en équipe multidisciplinaire pour les prises en charge complexes, dans une démarche dynamique et volontaire.

Tous les ans, de nouvelles comorbidités, ressortent comme possiblement associées au psoriasis. À l'heure de la mise sous presse, cet article est probablement déjà incomplet mais il met en avant le fait que la personnalisation du traitement du psoriasis est aujourd'hui possible et qu'elle fait du dermatologue un coordonnateur d'un parcours de soins de santé chronique, au centre d'une médecine personnalisée. La personnalisation du traitement des patients porteurs d'un psoriasis est aujourd'hui indispensable.

BIBLIOGRAPHIE

- VILLANI AP, ROUZAUD M, SEVRAIN M *et al.* Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2015;73:242-248.
- GLADMAN DD, CHANDRAN V. Review of clinical registries of psoriatic arthritis: Lessons learned : Value for the future? *Curr Rheumatol Rep*, 2011;13:346-352.
- GOSSEC L, COATES LC, DE WIT M *et al.* Management of psoriatic arthritis in 2016: a comparison of EULAR and GRAPPA recommendations. *Nat Rev Rheumatol*, 2016;12:743-750.
- MILLER IM, ELLERVIK C, YAZDANYAR S *et al.* Meta-analysis of psoriasis, cardiovascular disease, and associated risk factors. *J Am Acad Dermatol*, 2013;69:1014-1024.
- GNOSSIKE P, SIGAL ML, BEAUCHET A *et al.* (2013, December). Obésité et psoriasis

en France. In: *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* (Vol. 140, No. 12S1, pp. 372-373).

- CHEN YJ, WU CY, SHEN JL *et al.* Psoriasis independently associated with hyperleptinemia contributing to metabolic syndrome. *Arch Dermatol*, 2008;144:1571-1575.
- JENSEN P, CHRISTENSEN R, ZACHARIAE C *et al.* Long-term effects of weight reduction on the severity of psoriasis in a cohort derived from a randomized trial: a prospective observational follow-up study. *Am J Clin Nutr*, 2016;104:259-265.
- MAHÉ E, REGUIAI Z, BARTHELEMY H *et al.* Evaluation of risk factors for body weight increment in psoriatic patients on infliximab: a multicentre, cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28:151-159.
- JENSEN P, SKOV L. Psoriasis and Obesity. *Dermatology*, 2017 Feb 23. doi: 10.1159/000455840
- CHI CC, WANG J, CHEN YF *et al.* Risk of incident chronic kidney disease and end-stage renal disease in patients with psoriasis: A nationwide population-based cohort study. *Dermatol Sci*, 2015;78:232-238.
- NAST A, GISONDI P *et al.* European-S3 guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris Update 2015. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:2277-2294.
- SAOUGOU I, PAPAGORAS C, MARKATSELI TE *et al.* A case report of a psoriatic arthritis patient on hemodialysis treated with tumor necrosis factor blockin-gent and a literature review. *Clin Rheumatol*, 2010;29:1455-1459.
- VAN DER VOORT EA, KOEHLER EM, NIJSTEM T *et al.* Increased Prevalence of Advanced Liver Fibrosis in Patients with Psoriasis: A Cross-sectional Analysis from the Rotterdam Study. *Acta Derm Venereol*, 2016;96:213-217.
- FINET A, VIGUIER M, CHAZOULLÈRES O *et al.* Liver test abnormalities in patients admitted for severe psoriasis: prevalence and associated risk factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016;30:1742-1748.
- JENSEN P, EGEBERG A, GISLASON A *et al.* Increased Risk of Autoimmune Hepatitis in Patients with Psoriasis: A Danish Nationwide Cohort Study. *J Invest Dermatol*, 2016;136:1515-1517.
- SCHIANO TD, KUAN SF, HANAUER SB *et al.* Hepatic effects of long-term methotrexate use in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 2000;95:3150-3156.

I Revues générales

17. LAHARIE D, ZERBIB F, ADHOUTE X *et al.* Diagnosis of liver fibrosis by transient elastography (FibroScan) and non-invasive methods in Crohn's disease patients treated with methotrexate. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006;23:1621-1628.
18. TAKESHITA J, GREWAL S, LANGAN SM *et al.* Psoriasis and comorbid diseases: Implications for management. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:393-403.
19. DAVE J, AHLMAN MA, LOCKSHIN BN *et al.* Vascular inflammation in psoriasis localizes to the arterial wall using a novel imaging technique. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:1137-1138.
20. HJULER KF, BÖTTCHER M, VESTERGAARD C *et al.* Association Between Changes in Coronary Artery Disease Progression and Treatment With Biologic Agents for Severe Psoriasis. *JAMA Dermatol*, 2016;152:1114-1121.
21. AHLEHOFF O, SKOV L, GISLASON G *et al.* Cardiovascular outcomes and systemic anti-inflammatory drugs in patients with severe psoriasis: 5-year follow-up of a Danish nationwide cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:1128-1134.
22. VAN DE KERKHOFF PC, GRIFFITHS CE, REICH K *et al.* Secukinumab long-term safety experience: A pooled analysis of 10 phase II et III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *JAAD*, 2016;75:83-98.e4
23. GORDON KB, COLOMBEL JF, HARDIN DS. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*, 2016 Nov 24;375:2102.
24. PAPP K, GOTTLIEB AB, NALDI L *et al.* Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol*, 2015;14:706-714.
25. PAUL C, CATHER J, GOODERHAM M *et al.* Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). *Br J Dermatol*, 2015;173:1387-1399.
26. TUBACH F, SALMON D, RAVAUD P *et al.* Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: the three-year prospective French research axed on tolerance of biotherapy s registry. *Arthritis Rheum*, 2009;60:1884-1894.
27. MENON K, VAN VOORHEES AS, BEBO BF *et al.* Psoriasis in patient with HIV infection: from the medical board of the national psoriasis foundation. *J Am Acad Dermatol*, 2010;62:291-299.
28. ASGARI M, RAY GT, GEIER JL *et al.* Malignancy rates of a large cohort of patients with systematically treated psoriasis in a managed care population. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:632-638.
29. BRAUCHLI YB, JICK SS, MIRET M *et al.* Psoriasis and risk of incident cancer. An inception cohort study with a nested case control analysis. *J Invest Dermatol*, 2009;129:2604-2612.
30. ZALLI A, JOVANOVA O, HOOGENDIJK WJ *et al.* Low-grade inflammation predicts persistence of depressive symptoms. *Psychopharmacology (Berl)*, 2016;233:1669-1678.
31. DAHL J, ORNSTAD H, AASS HC *et al.* The plasma levels of various cytokines are increased during ongoing depression and are reduced to normal levels after recovery. *Psychoneuroendocrinology*, 2014;45:77-86.
32. LAMB RC, MATCHAM F, TURNER MA *et al.* Screening for anxiety and depression in people with psoriasis: a cross-sectional study in a tertiary referral setting. *Br J Dermatol*, 2017;176:1028-1034.
33. DOWLATSHAHI EA, WAKKEE M, ARENDS LR *et al.* The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*, 2014;134:1542-1551.
34. KIMBALL AB, GLADMAN D, GELFAND JM *et al.* National psoriasis foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol*, 2008;58:1031-1042.
35. RAISON C, RUTHERFORD RE, WOOLWINE BJ *et al.* A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression. *JAMA Psychiatry*, 2013;70:31-41.
36. FLEMING P, ROUBILLE C, RICHER V *et al.* Effect of biologics on depressive symptoms in patients with psoriasis: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:1063-1070.
37. MAKREDES M, ROBINSON D, BALA M *et al.* The burden of autoimmune disease: a comparison of prevalence ratios in patients with psoriatic arthritis and psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2009;61:405-410.
38. AUGUSTIN M, REICH K, GLAESKE G *et al.* Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol*, 2010;90:147-151.
39. GULLIVER W. Long term prognosis in patient with psoriasis. *Br J Dermatol*, 2008;159 Suppl 2:2-9.
40. LEE SY, JAMAL MM, NGUYEN ET *et al.* Does exposure to isotretinoin increase the risk for the development of inflammatory bowel disease? A meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2016;28:210-216.
41. BHATIA BK, MILLSOP JW, DEBBANEH M *et al.* Diet and psoriasis, part II: Celiac disease and role of a glutenfree diet. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:350-358.
42. GELFAND JM, KIMBALL AB, MOSTOW EN *et al.* Patient-reported outcomes and healthcare resource utilization in patients with psoriasis treated with etanercept: continues versus interrupted treatment. *Value Health*, 2008; 11:400-407.
43. FEURER E, BIELEFELD B, SAADOUN D *et al.* Uvéïtes et biothérapies. *La Revue de Médecine Interne*, 2015;36:107-116.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants : AbbVie, Celgène, Janssen, Lilly, Leo Pharma, Novartis, Pfizer.