



HAL
open science

Psoriasis et anti-IL-23 : de la physiopathologie aux traitements

Estelle Denise Larroque

► **To cite this version:**

Estelle Denise Larroque. Psoriasis et anti-IL-23 : de la physiopathologie aux traitements. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03759672

HAL Id: dumas-03759672

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03759672>

Submitted on 24 Aug 2022

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

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

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2022

Thèse n°83

THESE POUR L'OBTENTION DU
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par LARROQUE Estelle, Denise

Née le 06/10/1997 à Pessac

Le 11 juillet 2022

**PSORIASIS ET ANTI-IL-23 :
DE LA PHYSIOPATHOLOGIE AUX TRAITEMENTS**

Sous la direction de : Katia BONIFACE

Membres du jury :

Mme MAMANI MATSUDA Maria, Professeur des universités
Mme BONIFACE Katia, Professeur des universités
M. SENESCHAL Julien, Professeur des universités et praticien hospitalier
Mme ELAZEM Charlotte, Pharmacienne d'officine
Mme BESSAC Marianne, Pharmacienne d'officine

Présidente
Directrice
Examinateur
Examinatrice
Examinatrice

SERMENT DE GALIEN

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

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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

Remerciements

Madame Maria MAMANI MATSUDA,

Tout d'abord, merci de m'avoir fait découvrir l'immunologie à travers mes études de pharmacie. Vos cours m'ont inspirée et dirigée à faire une thèse en lien avec ce sujet. Enfin, merci d'avoir accepté de présider cette thèse.

Madame Katia BONIFACE,

Merci pour votre patience, vos conseils et vos encouragements tout au long de l'écriture. Merci pour tout le temps que vous avez consacré à m'accompagner sur cette thèse et à la corriger. Je vous en suis profondément reconnaissante.

Monsieur Julien SENESCHAL,

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Je vous suis très reconnaissante pour les photos que vous m'avez fournies et qui m'ont permis d'illustrer cette thèse.

Madame Charlotte ELAZEM,

Merci de m'avoir accueillie ces six derniers mois dans votre officine. Vous m'avez beaucoup entendue parler de cette thèse durant ce stage, je suis heureuse de vous avoir dans mon jury pour enfin pouvoir vous la présenter.

Madame Marianne BESSAC,

Merci de m'avoir accompagnée dans mes premiers pas en officine lors de mon premier stage. Tu étais là au début, merci d'être là pour clôturer ce doctorat en acceptant de faire partie de ce jury.

Mes parents,

Merci de m'avoir toujours soutenue dans mes projets. Merci pour votre présence et votre amour. Promis vous allez pouvoir faire du bruit dans la maison maintenant !

Mon frère Adrien et ma sœur Maylis,

Merci pour votre présence, votre soutien, votre patience (surtout pendant les périodes de révisions...) et pour notre complicité. A tous ces moments partagés ensemble, ces heures à parler, à rire ...

Nicolas,

Merci pour tes longues relectures, tes conseils et toutes les journées à me supporter au Cap Ferret. Merci pour tous les bons moments !

Ma famille,

Un grand merci pour votre soutien et tous vos encouragements.

Ma cousine Pauline,

A nos longues (très longues) discussions. A tous ces moments passés ensemble et tous les prochains à venir ! Merci pour notre complicité et ton soutien.

Maë et Maylis,

Pour tous nos moments passés ensemble depuis l'enfance. Merci pour votre soutien sans faille et d'être toujours là pour moi.

Clara et Richard,

Merci de m'avoir toujours soutenue et aidée, pour le concours et pour toutes les années qui ont suivi. Merci pour tous ces moments de rire et de complicité, maintenant je sais qu'ils seront de plus en plus nombreux.

Florian, Julie, Margaux, Pauline et Tom,

Merci pour tous ces moments de joie, de stress, de rires, de folies, pour toutes les pauses café, les révisions, les sorties, les soirées et les pizzas partagées ensemble durant ces années d'étude. Merci à Peppone d'avoir permis de nous trouver ! Vous avez beaucoup participé à rendre ces années d'études inoubliables, merci d'être toujours là pour moi. A toutes nos années à venir !

Clémence, Dominique, Marianne, Mathilde, Paul et Souki,

Pour tous ces repas (trop ?), ces apéros, ces longues discussions et à notre amitié. Dominique, mon binôme, merci de m'avoir supportée pendant toutes ces longues heures de TP !

Agathe, Anthéa, Erina, Marie, Jordan, Théo, Tiphaine et Vincent,

Pour tous les moments passés ensemble, toutes ces soirées et ces rires. Merci pour votre amitié, votre patience, votre écoute et votre soutien.

Marion,

Tutrice pour la préparation au concours, marraine pendant mes études et enfin amie, merci pour toutes ces années où tu m'as aidée, écoutée et soutenue.

L'équipe de la pharmacie d'Hastignan (Elodie, François, Valéry, Véronique, Clarisse, Carinne),

Merci pour votre disponibilité, votre patience, votre soutien et l'attention que vous m'avez portée lors de mes 6 mois de stage. Merci de m'avoir si bien accueillie et intégrée.

Tom,

Tu sais déjà tout, merci pour tout.

Sommaire

| | |
|--|----|
| Liste des abréviations | 1 |
| Liste des figures..... | 2 |
| I. Introduction..... | 3 |
| II. Histologie de la peau | 5 |
| a. L'hypoderme | 6 |
| b. Le derme..... | 7 |
| c. Principales cellules immunitaires infiltrant le derme..... | 7 |
| i. Les lymphocytes | 7 |
| ii. Les monocytes..... | 8 |
| iii. Les cellules dendritiques interstitielles dermiques | 9 |
| iv. Les macrophages..... | 9 |
| v. Les neutrophiles | 9 |
| d. Jonction dermo-épidermique..... | 10 |
| e. L'épiderme..... | 11 |
| i. Les différentes cellules de l'épiderme..... | 11 |
| 01. Les kératinocytes..... | 11 |
| 02. Les mélanocytes | 11 |
| 03. Les cellules de Langerhans | 12 |
| 04. Les cellules de Merkel | 13 |
| ii. Les différentes couches de l'épiderme | 13 |
| 01. Couche basale..... | 14 |
| 02. Couche épineuse | 15 |
| 03. Couche granuleuse | 15 |
| 04. Stratum lucidum | 15 |
| 05. Couche cornée..... | 16 |
| III. Le psoriasis | 17 |
| a. Diagnostic | 17 |
| b. Différentes formes de psoriasis..... | 18 |
| i. Psoriasis en plaques | 18 |
| ii. Psoriasis en gouttes..... | 19 |
| iii. Psoriasis pustuleux | 20 |
| iv. Psoriasis érythrodermique | 21 |
| v. Psoriasis inversé | 21 |

| | | |
|-------|---|----|
| vi. | Psoriasis du cuir chevelu | 22 |
| vii. | Psoriasis du visage..... | 23 |
| viii. | Psoriasis palmoplantaire | 24 |
| ix. | Psoriasis des muqueuses..... | 25 |
| x. | Rhumatisme psoriasique..... | 25 |
| xi. | Psoriasis unguéal | 26 |
| c. | Evaluation de la sévérité du psoriasis | 27 |
| i. | Psoriasis Area and Severity Index..... | 27 |
| ii. | Evaluation de la qualité de vie des patients..... | 28 |
| iii. | La réponse <i>American College of Rheumatology</i> | 29 |
| d. | Etiologies | 29 |
| i. | Composantes génétiques | 29 |
| ii. | Composantes environnementales..... | 30 |
| 01. | Traumatisme cutané et phénomène de Koebner | 30 |
| 02. | Altération de l'état général | 31 |
| 03. | Les médicaments..... | 31 |
| IV. | Physiopathologie du psoriasis | 32 |
| a. | Phase d'initiation..... | 33 |
| i. | Origine de la réaction inflammatoire | 33 |
| ii. | Activation des cellules dendritiques..... | 34 |
| iii. | Activation des lymphocytes T..... | 35 |
| b. | Description de l'axe IL-23/IL-17..... | 36 |
| i. | L'IL-23 | 36 |
| ii. | L'IL-17 | 37 |
| iii. | Initiation de la boucle inflammatoire..... | 39 |
| c. | Maintien de l'inflammation..... | 41 |
| d. | Comorbidités | 41 |
| i. | Psoriasis et syndrome métabolique | 42 |
| ii. | Psoriasis et maladies inflammatoires du tube digestif | 42 |
| iii. | Psoriasis et maladies cardiovasculaires..... | 43 |
| iv. | Psoriasis et dépression | 44 |
| V. | Traitements du psoriasis | 45 |
| a. | Traitements locaux..... | 45 |
| i. | Dermocorticoïdes | 46 |
| ii. | Analogues de la vitamine D3 | 47 |
| iii. | Association dermocorticoïde et kératolytique..... | 48 |
| iv. | Autres traitements locaux..... | 48 |
| b. | Photothérapies..... | 48 |

| | | |
|------|---|----|
| i. | PUVA (Psoralène Ultraviolet A) thérapie..... | 49 |
| ii. | Photothérapie UVB à spectre étroit..... | 50 |
| c. | Traitements systémiques conventionnels..... | 50 |
| i. | Méthotrexate | 51 |
| 01. | Indications et mécanisme d'action..... | 51 |
| 02. | Place dans la stratégie thérapeutique..... | 51 |
| ii. | Acitrétine | 52 |
| 01. | Indications et mécanisme d'action..... | 52 |
| 02. | Place dans la stratégie thérapeutique..... | 53 |
| iii. | Ciclosporine | 54 |
| 01. | Indications et mécanisme d'action..... | 54 |
| 02. | Place dans la stratégie thérapeutique..... | 54 |
| iv. | Aprémilast | 55 |
| 01. | Indications et mécanisme d'action..... | 55 |
| 02. | Place dans la stratégie thérapeutique..... | 55 |
| d. | Thérapies ciblées | 56 |
| i. | Thérapies ciblant la voie du TNF α | 58 |
| 01. | Indications et mécanisme d'action..... | 58 |
| 02. | Place dans la stratégie thérapeutique..... | 59 |
| ii. | Thérapie ciblant la voie de l'IL-17..... | 60 |
| 01. | Indications et mécanisme d'action..... | 60 |
| 02. | Place dans la stratégie thérapeutique..... | 61 |
| iii. | Inhibiteurs des Janus Kinases | 62 |
| 01. | Indications et mécanisme d'action..... | 62 |
| 02. | Place dans la stratégie thérapeutique..... | 63 |
| iv. | Conclusion | 64 |
| VI. | Les thérapies ciblant l'IL-23..... | 65 |
| a. | Mécanisme d'action des thérapies ciblant les sous-unités p40 ou p19 de l'IL23 | 66 |
| b. | Thérapie ciblant les voies de l'IL-12 et de l'IL-23 | 67 |
| i. | Indications | 67 |
| ii. | Place dans la stratégie thérapeutique..... | 68 |
| c. | Les différents traitements ciblant spécifiquement l'IL-23 actuellement commercialisés | 69 |
| i. | Guselkumab..... | 69 |
| 01. | Indications | 69 |
| 02. | Place dans la stratégie thérapeutique..... | 70 |
| 03. | Effets indésirables | 74 |
| ii. | Tildrakizumab | 75 |
| 01. | Indications | 75 |

| | | |
|------|---|----|
| 02. | Place dans la stratégie thérapeutique..... | 75 |
| 03. | Effets indésirables | 77 |
| iii. | Risankizumab..... | 78 |
| 01. | Indications | 78 |
| 02. | Place dans la stratégie thérapeutique..... | 78 |
| 03. | Effets indésirables | 82 |
| d. | Conclusion sur les anti-IL-23..... | 83 |
| VII. | Conclusion | 85 |
| | Annexe 1 : Fonctions et composition de la barrière épidermique..... | 86 |
| | Annexe 2 : Formulaire de calcul de score PASI | 87 |
| | Annexe 3 : <i>Dermatology life quality index</i> | 88 |
| | Annexe 4 : <i>Child dermatology life quality index</i> | 89 |
| | Annexe 5 : Arbre de décision pour le traitement du psoriasis en plaques | 91 |
| | Annexe 6 : Score IGA (<i>Investigator global assessment</i>) | 92 |
| | Bibliographie | 93 |

Liste des abréviations

| | |
|--|---|
| ACm : <i>Anticorps monoclonaux</i> | LB : <i>Lymphocyte B</i> |
| ACR : <i>American College of Rheumatology</i> | LFA : <i>Lymphocyte Function Associated Antigen</i> |
| ADN : <i>Acide désoxyribonucléique</i> | LL-37 : <i>Cathélicidine</i> |
| AMM : <i>autorisation de mise sur le marché</i> | LT : <i>Lymphocyte T</i> |
| AMPc : <i>Adénosine monophosphate cyclique</i> | LTh : <i>Lymphocytes T helper</i> |
| ARN : <i>Acide ribonucléique</i> | LTreg : <i>Lymphocytes T régulateurs</i> |
| ASMR : <i>Amélioration du Service Médical Rendu</i> | MAIT : <i>Cellules invariantes associées aux muqueuses</i> |
| BCR : <i>Récepteur des cellules B</i> | MAPK : <i>Mitogen-activated protein kinase</i> |
| C/EBP $\alpha\beta$: <i>CCAAT/enhancer-binding protein</i> | mDC : <i>Cellules dendritiques myéloïdes</i> |
| CCL : <i>Chemokine ligand</i> | MICI : <i>Maladie inflammatoire chronique de l'intestin</i> |
| CCL20 : <i>Ligand 20 de la chimiokine</i> | NET : <i>Neutrophil extracellular traps</i> |
| CD : <i>Cluster de différenciation</i> | NF- κ B : <i>Canonical nuclear factor-κB</i> |
| cDLQI : <i>Child Dermatology Life Quality Index</i> | NK : <i>Natural Killer</i> |
| CMH : <i>Complexe majeur d'histocompatibilité</i> | PASI : <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> |
| CPA : <i>Cellule présentatrice d'antigène</i> | pDC : <i>Cellules dendritiques plasmacytoïdes</i> |
| CXCL : <i>Chemiokine C-X-C motif ligand</i> | PSORS : <i>PSORiasis Susceptibility</i> |
| DC : <i>Cellules dendritiques</i> | ROR : <i>Retinoid-related orphan receptor</i> |
| DLQI : <i>Dermatology Life Quality Index</i> | SMR : <i>Service Médical Rendu</i> |
| Fc : <i>Fragment commun</i> | STAT : <i>Signal transducer and activator of transcription</i> |
| GM-CSF : <i>Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor</i> | TCR : <i>Récepteur des cellules T</i> |
| HAS : <i>Haute Autorité de Santé</i> | TGF : <i>Transforming Growth Factor</i> |
| HDL : <i>High density lipoprotein</i> | TLR : <i>Toll-like receptor</i> |
| HLA : <i>Human Leucocyte Antigen</i> | TNF α : <i>Tumor Necrosis Factor</i> |
| IBD : <i>Inflammatory bowel disease</i> | TRAF : <i>Tumor necrosis factor receptor associated factor</i> |
| ICAM : <i>Intercellular Adhesion Molecule</i> | TYK : <i>Tyrosine Kinase</i> |
| IFN : <i>Interféron</i> | UV : <i>Ultra-violets</i> |
| Ig : <i>Immunoglobuline</i> | VCAM-1 : <i>Vascular cell adhesion molecule-1</i> |
| IGA : <i>Investigator global assessment</i> | VEGF : <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> |
| IL : <i>Interleukine</i> | |
| ILC : <i>Cellules lymphoïdes innées</i> | |
| JAK : <i>Janus kinase</i> | |

Liste des figures

| | |
|---|----|
| Figure 1 : Structure de la peau | 6 |
| Figure 2 : Structure de l'épiderme | 14 |
| Figure 3 : Psoriasis en plaques | 18 |
| Figure 4 : Psoriasis en gouttes..... | 19 |
| Figure 5 : Psoriasis pustuleux | 20 |
| Figure 6 : Psoriasis érythrodermique | 21 |
| Figure 7 : Psoriasis inversé | 22 |
| Figure 8 : Psoriasis du cuir chevelu | 23 |
| Figure 9 : Psoriasis du visage | 24 |
| Figure 10 : Psoriasis palmoplantaire | 24 |
| Figure 11 : Psoriasis unguéal | 26 |
| Figure 12 : Phénomène de Köebner..... | 31 |
| Figure 13 : Formation de la lésion psoriasique | 33 |
| Figure 14 : Activation lymphocytaire T..... | 35 |
| Figure 15 : Voie de signalisation de l'IL-23 | 37 |
| Figure 16 : Voies de signalisation induite par l'IL-17..... | 38 |
| Figure 17 : Place des LTh1, LTh22 et des LTh17 dans la physiopathologie du psoriasis..... | 40 |
| Figure 18 : Classement des dermocorticoïdes | 46 |
| Figure 19 : Mécanisme d'action des thérapies ciblées utilisées dans la prise en charge du psoriasis . | 57 |
| Figure 20 : Physiopathologie du psoriasis paradoxal | 59 |
| Figure 21 : Patient souffrant d'un psoriasis palmoplantaire traité par guselkumab | 65 |
| Figure 22 : Différence de mode d'action entre une thérapie ciblant l'IL-12 et l'IL-23 et une thérapie ciblant uniquement l'IL-23 | 66 |
| Figure 23 : Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse PASI 90 dans l'étude VOYAGE1 | 70 |
| Figure 24 : Pourcentage de patients ayant une réponse PASI 90 entre la semaine 52 et la semaine 156 de l'étude VOYAGE1 lors de la poursuite du traitement | 71 |
| Figure 25 : Pourcentage de patients ayant obtenu un score IGA de type 0 ou 1 (obtenu avec une modification d'au moins 2 points par rapport au début) de l'étude NAVIGATE..... | 72 |
| Figure 26 : Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse PASI 90 dans l'étude ECLIPSE | 73 |
| Figure 27 : Pourcentage de réponse ACR20 dans l'étude DISCOVER2..... | 74 |
| Figure 28 : Pourcentage de patients ayant une réponse PASI90 dans l'étude reSURFACE1 | 76 |
| Figure 29 : Variation moyenne du pourcentage de PASI au cours du temps dans les études ULTIMMA-1 et ULTIMMA-2 | 79 |
| Figure 30 : Pourcentage de patient ayant atteint un score PASI90 lors de l'étude IMMVENT | 80 |
| Figure 31 : Pourcentage de patient ayant atteint un score PASI90 lors de la deuxième partie de l'étude IMMVENT | 80 |
| Figure 32 : Pourcentage de patients ayant obtenu un PASI90 dans l'étude IMMERGE | 81 |
| Figure 33 : Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR20 lors de l'étude KEEPSAKE1 ... | 82 |
| Figure 34 : Délai médian de rechute de différentes thérapies utilisées dans le traitement du psoriasis | 84 |

I. Introduction (1-7)

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique touchant environ 2 % de la population française et plus de 100 millions de personnes à travers le monde sans différence entre les sexes. Bien qu'elle puisse se manifester à tout âge, cette pathologie se déclare le plus souvent entre 20 et 40 ans.

Son étiologie est multifactorielle, faisant intervenir des composantes génétiques et environnementales associées à des dérégulations immunologiques complexes.

Les manifestations du psoriasis sont le plus souvent bénignes sous formes de plaques érythémato-squameuses (plaques inflammatoires surmontées de squames) se présentant par périodes de poussée d'intensité et de durée variables entrecoupées de périodes de rémission tout aussi variables.

De par leur caractère inesthétique et handicapant, ces lésions génèrent d'importantes répercussions sur la vie socio-professionnelle des patients pouvant aller jusqu'à l'apparition d'un état dépressif chez 30 à 40 % d'entre eux. Plus rarement, des formes sévères mettant en jeu le pronostic vital peuvent se déclarer.

Le psoriasis est associé à un risque plus élevé d'apparition d'autres maladies telles que des maladies cardiovasculaires, un syndrome métabolique, une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) ou une dépression.

Il s'agit d'une maladie incurable, les traitements sont uniquement symptomatiques : ils permettent aux patients une réduction importante des symptômes pouvant aller jusqu'au blanchissement total des lésions et une amélioration considérable de leur qualité de vie. L'arsenal thérapeutique comporte des traitements locaux utilisés dans les formes légères de psoriasis (dermocorticoïdes, analogues de la vitamine D ...) et des traitements généraux (méthotrexate, acitrétine, ciclosporine ...) pour les formes plus sévères et/ou plus étendues de la maladie.

Bien que tous les mécanismes immunologiques intervenant dans la maladie ne soient pas encore entièrement élucidés, de grandes avancées ont été réalisées dans la compréhension du rôle des cellules de l'immunité dans la réponse inflammatoire. Cette dernière résulte notamment de l'interaction des kératinocytes, des neutrophiles, des cellules dendritiques (DC) et des lymphocytes T (LT) et met en jeu des cytokines pro-inflammatoires dont celles étant le plus impliquées seraient le *Tumor Necrosis Factor* α (TNF α), l'interleukine (IL) 17 et l'IL-23. Elle est la cause de la prolifération excessive et de la différenciation anormale des kératinocytes épidermiques.

L'apparition dans les années 2000 des thérapies ciblées et l'avancée récente des connaissances sur les mécanismes immunologiques intervenant dans la maladie ont permis une avancée majeure dans sa

prise en charge et un élargissement conséquent de l'arsenal thérapeutique avec l'arrivée des ACm anti-TNF α , des anti-IL-17, des anti-IL-12/23 et des anti-IL-23.

La découverte de l'IL-23 et de son rôle dans la physiopathologie du psoriasis a, par exemple, permis l'émergence des anticorps monoclonaux ciblant spécifiquement cette IL dont le premier représentant, mis sur le marché en 2017 dans le traitement du psoriasis, est le Guselkumab (actuellement commercialisé sous le nom de Tremfya®).

Dans cette thèse, nous allons discuter de l'intérêt de l'apparition de ces thérapies ciblant de manière spécifique cette IL-23 par rapport aux thérapies la ciblant de manière non spécifique (anti-IL-12/23) ainsi que de la place de ces traitements dans la stratégie thérapeutique.

II. Histologie de la peau (8–10)

Selon l'Académie nationale de Pharmacie, le tégument est « le tissu de revêtement externe du corps constitué par la peau et ses annexes ». De par sa surface et sa masse d'environ 2m² pour 5 kg, il s'agit d'un des organes les plus importants du corps.

Les annexes de la peau regroupent les glandes cutanées (follicules pilo-sébacés et glandes sudoripares) et les phanères (poils, cheveux, ongles). La peau, quant à elle, est constituée de trois couches superposées appelées, de la plus profonde à la plus superficielle : l'hypoderme, le derme et l'épiderme (Figure 1). Bien que l'épaisseur de l'hypoderme soit très variable, la peau est qualifiée d'épaisse ou de fine en fonction de l'épaisseur de l'épiderme. Cette épaisseur varie en fonction de l'âge du patient et de la région corporelle. Elle est maximale au niveau des paumes et des plantes et minimale au niveau des paupières.

La peau comporte de multiples fonctions. En premier lieu, il s'agit d'une barrière physique contre de multiples éléments du milieu extérieur : agents infectieux (bactéries, virus, champignons), traumatismes mécaniques, produits chimiques, rayons ultra-violet (UV) nocifs. En tant que membrane semi-perméable, elle permet la régulation de la perte en eau et en électrolytes, assurant un maintien de l'hydratation. Elle est vascularisée, porte une fonction d'organe sensoriel et a également un rôle dans l'immunité, la régulation de la température corporelle, la synthèse de vitamine D et la régulation thymique (production d'endorphine par les kératinocytes en présence de rayons UV). Elle intervient dans la relation sociale et la communication par sa couleur, sa texture et son odeur qui transmettent des messages sociaux et sexuels.

Les pathologies cutanées, par la modification de son aspect sur des zones visibles et/ou sur des localisations intimes, entraînent une modification de ces messages sociaux qui peut être à l'origine d'un mal être du patient.

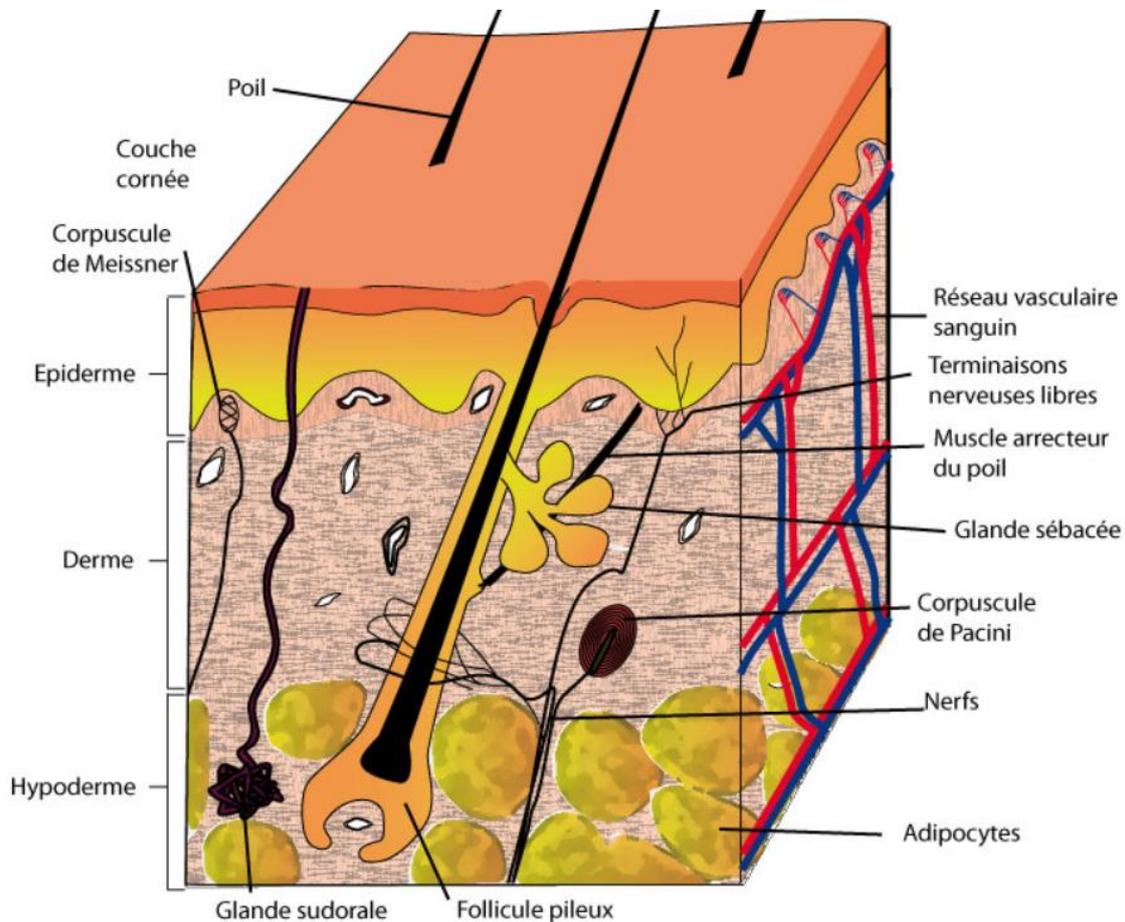


Figure 1 : Structure de la peau (11)

a. L'hypoderme (10,12,13)

L'hypoderme est la couche la plus profonde de la peau. Ce tissu conjonctif succède au derme sans limite franche et s'étend jusqu'à l'aponévrose musculaire ou le périoste.

Son épaisseur varie en fonction du patient, de ses habitudes alimentaires, de son sexe et des régions corporelles. Il est majoritaire en position abdominale chez l'homme et plutôt au niveau des hanches, des cuisses et des fesses chez la femme. A l'inverse, cette couche est absente au niveau des oreilles, des paupières et des organes génitaux masculins.

L'hypoderme se constitue de lobes comportant des lobules graisseux. Des vaisseaux et des nerfs, destinés au derme, le traversent via des septums interlobulaires conjonctivo-élastiques.

Ses fonctions principales sont : l'amortissement des chocs, la participation à la thermorégulation (grâce aux propriétés isolantes du tissu adipeux) et le stockage de l'énergie sous forme de lipides. Il possède une fonction endocrine par synthèse d'adipokines, comme la leptine, ou encore de cytokines pro-inflammatoires ou anti-inflammatoires.

b. Le derme (10,12–15)

Le derme est un tissu conjonctif innervé. Il abrite les annexes de la peau (glandes sudoripares et follicules pilosébacés).

Contrairement à l'épiderme, il est richement vascularisé et possède des vaisseaux lymphatiques. Sa vascularisation se constitue d'un réseau sanguin composé d'artérioles, de moyens puis de petits calibres, suivies de capillaires et enfin de veinules. Elle permet l'apport de nutriments vers l'épiderme qui est avasculaire.

L'épaisseur moyenne du derme est de 1 à 2mm. Elle est minime au niveau des paupières et du prépuce (0,6mm) et maximum au niveau des plantes et des paumes (3mm). Le derme est plus épais chez l'homme que chez la femme.

Le derme est principalement constitué de fibroblastes et de fibrocytes (principales populations cellulaires dermiques), d'une matrice extracellulaire et d'élastine (protéine élastique permettant l'élasticité de la peau et sa capacité de résilience).

Les fibroblastes ont pour fonction principale la production de la matrice extracellulaire ou sa dégradation pour la renouveler et la réorganiser. Ils participent à la régulation physiologique de la peau en sécrétant un large panel de facteurs solubles tels que des cytokines.

c. Principales cellules immunitaires infiltrant le derme

Le derme contient également des cellules mobiles ou résidentes participant au système immunitaire cutané telles que des LT, des DC dermiques et des macrophages. Elles l'infiltrent via son réseau vasculaire pour rejoindre le site inflammatoire.

i. Les lymphocytes (16–18)

Il existe différents types de lymphocytes provenant tous d'un progéniteur lymphoïde commun.

Les lymphocytes B (LB) et les LT appartiennent à la réponse immunitaire dite adaptative grâce, respectivement, au récepteur des cellules B (BCR) et au récepteur des cellules T (TCR) qui sont spécifiques d'un seul antigène.

Ces lymphocytes possèdent des spécificités qui leur sont propres :

- Les LB se différencient en plasmocytes afin de produire différents anticorps. Cette différenciation nécessite la fixation de cytokines exprimées par des LT pour être optimale. Les LB peuvent également agir en tant que cellules présentatrices d'antigène (CPA) via leur complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de type II. Ce dernier est principalement exprimé par les CPA tandis que le CMH I est exprimé par presque toutes les cellules nucléées.
- Les LT se composent des LT CD (cluster de différenciation) 4 ou « helper » et des LT CD8 ou « cytotoxiques ». Lors de la reconnaissance d'un complexe antigène-CMH I par le TCR du LT CD8, celui-ci libère des granules cytotoxiques aboutissant à la mort cellulaire ainsi qu'un large panel de cytokines pro-inflammatoires. L'effet des LT CD4 est médié par leur sécrétion de cytokines. Ils peuvent posséder une activité anti-inflammatoire ou pro-inflammatoire (développée dans la partie IV). Ils ont également la capacité de participer à la réponse humorale en jouant un rôle dans l'activation des LB.

Plusieurs autres types de lymphocytes dit « non conventionnels » existent tels que les $LT\gamma\delta$ (caractérisés par un TCR composé d'une chaîne γ et d'une chaîne δ), les cellules invariantes associées aux muqueuses (MAIT) (cellules cytotoxiques qui appartiennent à l'immunité innée et agissent en sécrétant rapidement de grandes quantités de cytokines pro-inflammatoires) et les cellules lymphoïdes innées (ILC). Ces dernières sont classées en différentes sous-populations, similaires aux sous-populations des LT conventionnels, caractérisées par leur profil de sécrétion de cytokines et l'expression de facteurs de transcription particuliers.

Les lymphocytes *Natural Killer* (NK) appartiennent aux cellules lymphoïdes innées. Ils sont donc dépourvus de récepteur spécifique à un antigène. Ils exercent une action cytotoxique sur les cellules par libération de granules cytotoxiques qui pénètrent dans la membrane cellulaire de la cellule cible aboutissant à une mort cellulaire.

ii. Les monocytes (12,19)

Les monocytes sont des cellules circulantes issues d'un précurseur myéloïde de la moelle osseuse qui, une fois dans le derme, se différencient en DC ou en macrophages sous l'influence de facteurs de croissance et perdent leur capacité proliférative. Les macrophages résidants et les DC dermiques peuvent également provenir d'un progéniteur présent au niveau du derme.

iii. Les cellules dendritiques interstitielles dermiques (20)

Les DC dermiques sont des CPA ayant la particularité de pouvoir présenter un antigène à un LT naïf dans les organes lymphoïdes secondaires. Elles patrouillent au niveau du derme où elles peuvent soit initier une réponse immunitaire soit favoriser la tolérance.

A l'état immature, ces cellules sont spécialisées dans la reconnaissance des antigènes. Elles possèdent leur CMH de type II en intracellulaire au sein de leurs lysosomes et sécrètent des cytokines immunosuppressives telles que l'IL-10. Au niveau périphérique, elles reconnaissent en permanence divers antigènes (protéines environnementales, auto-antigènes inoffensifs) pour les présenter aux lymphocytes au niveau des ganglions lymphatiques provoquant leur anergie afin d'induire une tolérance.

La présence d'un antigène étranger entraîne une activation et une maturation des DC dermiques qui se mettent à exprimer leurs CMH de types I et II au niveau de leur membrane plasmique. Elles capturent l'antigène, l'apprêtent et migrent jusqu'aux ganglions lymphatiques pour le présenter aux LT naïfs. Ce sont donc des cellules de l'immunité innée capables de déclencher la réponse adaptative.

iv. Les macrophages (12,19)

Les macrophages possèdent plusieurs fonctions. Tout d'abord, ils permettent la phagocytose des débris cellulaires et des éléments pathogènes. Ce sont également des CPA : suite à une dégradation partielle de l'élément pathogène, les macrophages présentent un antigène aux LT par le biais de ses CMH de types I et II. Pour finir, en fonction du stimulus, ils peuvent produire des facteurs pro-inflammatoires tels que des cytokines (IL-6, TNF α) ou favoriser la réparation tissulaire et l'angiogenèse en sécrétant des facteurs de croissance tels que le *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF).

Leur capacité de présentation d'antigène les place, à l'instar des DC, au carrefour entre l'immunité et l'immunité adaptative.

v. Les neutrophiles (21–23)

Les neutrophiles sont des cellules sanguines. En cas d'infection, ce sont les premières cellules qui seront recrutées au niveau du foyer inflammatoire.

Ils transitent de la circulation sanguine vers le site inflammatoire suite à un phénomène composé de plusieurs étapes : tout d'abord le roulement de la cellule sur l'endothélium vasculaire puis son adhésion à celui-ci et son passage du compartiment sanguin au compartiment cutané (appelé extravasation) et enfin sa migration vers le site inflammatoire.

Les neutrophiles participent à la réaction inflammatoire par différents mécanismes : la phagocytose, la libération de granules antimicrobiens (notamment des lysozymes et des métalloprotéases), la sécrétion d'espèces réactives de l'oxygène et la formation de *Neutrophil Extracellular Traps* (NET).

Ces NET sont composés, entre autres, d'acide désoxyribonucléique (ADN), d'histones et de protéines antimicrobiennes. Ils sont capables de capturer de nombreux micro-organismes (bactéries, virus, champignons) limitant ainsi leur dissémination et de les éliminer via leurs protéines antimicrobiennes (lysozymes, protéases, défensines).

Les neutrophiles participent également à la réaction inflammatoire par leur production de nombreux médiateurs pro-inflammatoires tels que des cytokines (dont l'IL-17, l'IL-1 β et le TNF α), des chimiokines (dont CXCL8 : *Chimiokine C-X-C motif ligand 8*) et des facteurs de croissance (dont le GM-CSF : *Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor*).

Habituellement peu présent au niveau de la peau, un fort infiltrat neutrophilique peut être retrouvé dans certaines dermatoses inflammatoires chroniques telles que le psoriasis.

d. Jonction dermo-épidermique (10,24)

La jonction dermo-épidermique est une ligne fine, ondulée et homogène. Elle se trouve entre les kératinocytes de la couche basale de l'épiderme et le derme papillaire. Elle est formée d'une alternance entre des crêtes épidermiques (saillies de l'épiderme dans le derme) et des papilles dermiques (saillies du derme dans l'épiderme).

Cette jonction permet l'ancrage du derme avec l'épiderme. Elle comporte : des plaques d'ancrage dermiques, des hémidesmosomes la liant aux kératinocytes, les systèmes d'adhésion focale des mélanocytes ainsi que des sortes de synapses entre les cellules de Merkel et les terminaisons nerveuses de la *lamina densa*.

e. L'épiderme (9,10,13,25–28)

L'épiderme est une couche en perpétuel renouvellement recouvrant le derme. Son épaisseur varie d'environ 40 μm à 1,6 mm. Il s'agit d'un épithélium pavimenteux et stratifié. Comme tous les épithéliums, il est innervé mais avasculaire et dénué de vaisseaux lymphatiques. Il se compose principalement de kératinocytes (80 à 90%), de mélanocytes, de cellules de Langerhans et de cellules de Merkel.

Ses principales fonctions sont la formation de la couche cornée et un rôle de barrière vis-à-vis du milieu extérieur. (Annexe 1)

i. Les différentes cellules de l'épiderme (9,10,13,25–28)

01. Les kératinocytes

Les kératinocytes constituent la population cellulaire majoritaire au niveau de l'épiderme où ils représentent 80 à 90% des cellules et sont à l'origine des différentes structures morphologiques de l'épiderme par leur répartition en quatre couches distinctes que nous décrirons par la suite.

Au sein de l'épiderme, ils assurent trois grands rôles. Ils permettent :

- Sa cohésion grâce à leur cytosquelette et des systèmes de jonction qui les lient.
- Une fonction barrière de la peau vis-à-vis du milieu extérieur suite à leur différenciation en cornéocytes.
- Une protection de la peau contre les radiations lumineuses : il s'agit d'une fonction obtenue par les kératinocytes basaux après leur phagocytose des mélanosomes.

02. Les mélanocytes

Les mélanocytes sont les deuxièmes cellules les plus représentées de l'épiderme. Ils sont disposés de manière régulière au niveau de la couche basale et des follicules pileux. Il s'agit de cellules d'aspect dendritique n'établissant pas de desmosome ou hémidesmosome mais présentant des points focaux sous forme de densifications de leur membrane cytoplasmique.

Leur fonction principale est la synthèse, via des organites spécifiques appelés mélanosomes, de deux mélanines : l'eumélanine et la phéomélanine. La mélanogenèse est un ensemble de réactions permettant la conversion de tyrosine en dopaquinone puis de dopaquinone en phéomélanine ou eumélanine par deux voies de synthèse différentes.

Les eumélanines sont à l'origine de la photoprotection. Avec les phéomélanines, elles permettent une pigmentation constitutive de la peau (à différencier avec la pigmentation apportée par le bronzage). Le phototype cutané dépend de la répartition entre ces deux mélanines.

Les mélanocytes possèdent quatre stades de maturation. Le stade IV est le stade terminal : le mélanosome est complètement mélanisé, la production de la mélanine ne se fait plus. Les mélanosomes sont alors sécrétés puis phagocytés par les kératinocytes.

03. Les cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans sont les cellules dendritiques retrouvées dans l'épiderme. Elles représentent la troisième population cellulaire épidermique soit entre 3 et 8 % des cellules.

Ce sont des cellules transépithéliales. Elles sont issues de progéniteurs hématopoïétiques médullaires au niveau de la moelle osseuse. Une fois produites, elles migrent via le système vasculaire périphérique pour se positionner dans l'épiderme au niveau de la couche granuleuse. Dans l'épiderme, elles acquièrent leurs spécificités morphologiques et phénotypiques.

Elles possèdent des prolongements qui s'étendent au niveau des kératinocytes supra basaux mais n'établissent pas de desmosomes avec eux.

Les cellules de Langerhans sont des DC, aussi appelées CPA. Suite à la reconnaissance d'un antigène, elles s'activent, le capturent par la voie des endosomes puis le réexpriment à leur surface via les molécules de classe I et II du CMH.

Elles migrent à travers l'épiderme pour retrouver les vaisseaux lymphatiques du derme et rejoignent les organes lymphoïdes secondaires, notamment les ganglions lymphatiques où elles présentent l'antigène à un lymphocyte naïf.

04. Les cellules de Merkel

Les cellules de Merkel constituent la quatrième population cellulaire épidermique soit 0,5 à 5 % de l'épiderme. Il s'agit de cellules ovalaires neuro-épithéliales, isolées entre les kératinocytes auxquels elles sont reliées par des desmosomes.

Elles se localisent au niveau de la couche basale de l'épiderme et du follicule pileux. Leur répartition est irrégulière : elles sont majoritairement présentes au niveau des lèvres, des paumes, de la pulpe des doigts et du dos des pieds où elles sont parfois regroupées en amas de 10 à 80 cellules formant ainsi un disque appelé disque de Pinkus ou corpuscule tactile ou encore corpuscule de Merkel.

Les cellules de Merkel appartiennent au système neuro-endocrino-immuno-cutané. Ce sont des mécanorécepteurs : par le biais de microvillosités, elles détectent autour d'elles des déformations localisées. Ce signal provoque la libération, via une synapse, de neuromédiateurs vers la terminaison nerveuse d'un neurone sensoriel et, via des prolongements dendritiques qu'elles émettent, vers les kératinocytes et les cellules de Langerhans.

ii. Les différentes couches de l'épiderme (7,10,21)

L'épiderme peut être divisé en quatre couches (Figure 2) caractérisées par le stade de différenciation des kératinocytes : la couche basale (la plus profonde), la couche épineuse, la couche granuleuse puis la couche cornée. Cette dernière est d'abord compacte puis desquame en surface. Lorsque l'épiderme est épais, une cinquième couche peut être retrouvée entre la couche granuleuse et la couche cornée : le *stratum lucidum*. Plus les kératinocytes montent dans l'épiderme, plus ils perdent leur fonction de prolifération et se différencient.

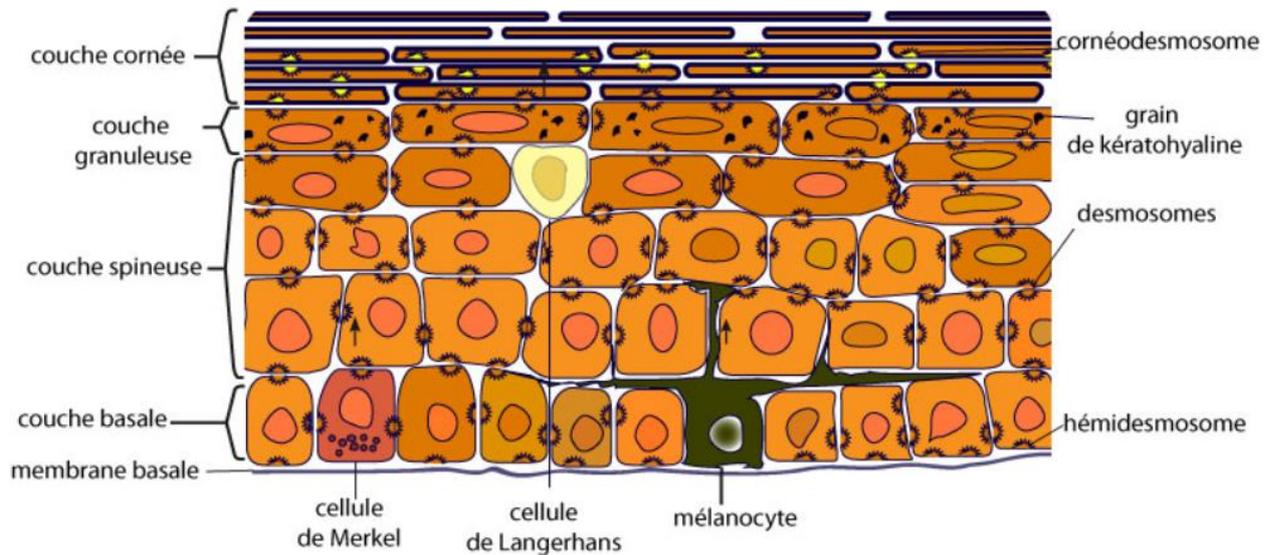


Figure 2 : Structure de l'épiderme (25)

01. Couche basale

La couche basale de l'épiderme, ou *stratum basale*, est une couche germinative : c'est dans cette couche que se produit la prolifération des kératinocytes. Elle se compose d'une unique couche cellulaire comprenant, en plus des kératinocytes : des cellules de Merkel et des mélanocytes.

Elle est séparée du derme par la jonction dermo-épidermique. Sur cette membrane reposent des kératinocytes de formes cubiques ou prismatiques qui y restent attachés via des hémidesmosomes.

La prolifération des kératinocytes est possible par la présence de kératinocytes non différenciés. Grâce à leur haut potentiel prolifératif, ils ont la capacité de s'autorenouveler tout en générant, par leur division, des cellules post-mitotiques et des cellules filles (appelées cellules à amplification provisoire). Les cellules post-mitotiques restent en position basale alors que les cellules à amplification provisoire se divisent sur quelques cycles avant d'entrer dans la kératinisation (ou cornification) qui est le processus de différenciation des kératinocytes ayant lieu au cours de leur migration vers la couche cornée, aboutissant à leur différenciation terminale.

02. Couche épineuse

La couche épineuse, ou *stratum spinosum*, est composée de kératinocytes issus de la prolifération des kératinocytes de la couche basale. Elle est constituée de 5 à 15 couches cellulaires.

Les kératinocytes ont une forme polygonale au niveau des couches inférieures puis s'aplatissent dans les couches supérieures. Ils sont liés entre eux via des jonctions intercellulaires appelées desmosomes leur donnant un aspect épineux. Ils ont perdu leur capacité à générer des cellules filles mais gardent leurs capacités fonctionnelles. Ils commencent alors à produire une protéine qui participera à la différenciation du kératinocyte en cornéocyte : l'involucrine. L'involucrine est un marqueur précoce de différenciation.

03. Couche granuleuse

La couche granuleuse, ou *stratum granulosum*, se constitue d'une à trois couches cellulaires. Les kératinocytes continuent de s'aplatir et des granulations basophiles apparaissent dans leur cytoplasme : les grains de kératohyalines et les granules lamellaires. Ils commencent à produire deux protéines (marqueurs tardifs de différenciation) : la loricrine et la filaggrine.

Dans cette couche, les kératinocytes subissent diverses modifications permettant leur transformation en cornéocytes comme :

- La perte de leur noyau et de leurs organites intracellulaires.
- Le déversement des grains de kératohyalines dans le cytoplasme aboutissant à la maturation de la profilaggrine en filaggrine.
- La formation de la matrice cytoplasmique des cornéocytes grâce à la filaggrine par agrégation de filaments de kératine.
- L'évolution de la membrane plasmique pour former l'enveloppe cornée : enveloppe rigide, très résistante et insoluble. Elle est formée à partir de différents précurseurs protéiques dont l'involucrine et loricrine.

04. Stratum lucidum

Le *stratum lucidum* est un compartiment comportant une seule couche cellulaire se situant entre la couche granuleuse et la couche cornée. Il est uniquement retrouvé dans les épidermes épais. Il contient des kératinocytes translucides avec un noyau apoptotique.

05. Couche cornée

La couche cornée est la couche la plus superficielle de l'épiderme. Elle est caractérisée par la présence de cornéocytes et du ciment intercornéocytaire.

La cohésion de la couche cornée est due à la présence d'une nouvelle structure de jonction, appelée cornéodesmosome, et à la présence du ciment intercornéocytaire permettant à la peau d'assurer sa fonction barrière. La formation de ce ciment est due à la fusion des granules lamellaires avec la membrane plasmique des kératinocytes situés à la jonction entre la couche granuleuse et la couche cornée. Elle entraîne la libération des lipides contenus dans leurs granules lamellaires dans les espaces situés entre les cornéocytes. Après leurs modifications par des enzymes spécialisées en céramides, cholestérol, sulfate de cholestérol et acides gras libres, ces lipides permettent la formation d'un ciment intercornéocytaire compact.

Les cornéocytes sont des kératinocytes ayant perdu leur noyau et leurs organites cytoplasmiques. Ils forment une couche compacte en profondeur au contact de la couche granuleuse puis desquament en surface. Cette desquamation est due à la destruction des attaches entre les cornéocytes par deux familles d'enzymes : les trypsines et les chymotrypsines.

Cette migration et différenciation des kératinocytes à travers les différentes couches de l'épiderme pour aboutir à la desquamation des cornéocytes est un processus qui dure en principe trois à quatre semaines. Cependant, certaines pathologies cutanées telles que le psoriasis se traduisent par une altération de ce processus.

III. Le psoriasis (29,30)

Le psoriasis est une maladie touchant environ 2 % de la population française et plus de 100 millions de personnes à travers le monde. Il se traduit par une inflammation cutanée chronique (due à un mécanisme immunologique que nous aborderons dans la partie IV), associée à des composantes environnementales et génétiques. Cette inflammation est à l'origine des lésions cutanées en provoquant un renouvellement accéléré de l'épiderme (en 3 à 7 jours) s'accompagnant d'une hyperprolifération et une différenciation anormale des kératinocytes qui induisent un épaissement de l'épiderme.

a. Diagnostic (29,31–35)

Le psoriasis est une maladie chronique se manifestant sous forme de périodes de poussée de fréquence et d'intensité variables au cours du temps et entrecoupées par des périodes de rémission tout aussi variables. Il n'y a pas de cicatrice à la régression des lésions. Un prurit est observé dans les périodes de poussée chez 30 à 50 % des patients.

Les formes familiales correspondent à 30 % des cas de psoriasis. Elles se manifestent le plus souvent avant 20 ans. Elles sont associées à un risque plus élevé de récurrence mais leur précocité n'est pas corrélée à leur sévérité.

Le diagnostic du psoriasis repose dans la majorité des cas sur l'examen clinique du patient (aspect des lésions, localisation, contexte). Nous aborderons l'aspect des lésions et leur localisation dans la partie suivante.

Dans de rares cas, face à des lésions atypiques, une biopsie peut être réalisée pour aider au diagnostic. La biopsie est effectuée au niveau des lésions. A l'observation, l'épiderme comporte :

- Une hyperkératose avec une parakératose : il s'agit d'une hyperprolifération des kératinocytes avec une persistance anormale du noyau dans les cornéocytes.
- Une absence de couche granuleuse.
- La présence de micro-abcès de Munro dans la couche cornée : ces micro-abcès sont formés d'un infiltrat de neutrophiles du derme papillaire dans la couche cornée.
- Une acanthose (épaississement de l'épiderme).

La biopsie révèle également la présence d'un derme superficiel œdémateux dû à la réaction inflammatoire.

b. Différentes formes de psoriasis (33)

Il existe différentes formes de psoriasis. Ces formes peuvent se présenter de manière aiguës (psoriasis érythrodermique, en gouttes et pustuleux) ou de manières chroniques. Elles se caractérisent par l'apparence des lésions, leur localisation, leur nombre et leur dimension.

i. Psoriasis en plaques (29,31,36,37)

Le psoriasis en plaques, aussi appelé « psoriasis vulgaire », est la forme la plus fréquente. Il représente plus de 80 % des cas de psoriasis. Il se caractérise par la formation de plaques érythémato-squameuses de plusieurs centimètres de diamètre (Figure 3).

Les lésions comportent une couche érythémateuse se traduisant par une plaque rouge bien délimitée, épaisse, arrondie, ovale ou polycyclique surmontée d'une couche squameuse blanchâtre. Cette caractéristique représente la lésion élémentaire du psoriasis. La couche squameuse peut être très épaisse ou partiellement décapée (voire absente). Ce décapage peut être la conséquence du grattage du patient, des traitements ou d'un détachement spontané. Dans ce cas, seule la partie érythémateuse de la lésion est visible.

Dans la majorité des cas, les lésions sont multiples et symétriques. Elles se localisent préférentiellement au niveau des zones de frottements (coudes, face postérieure des avant-bras, genoux, région lombaire) ainsi qu'au niveau du cuir chevelu et de son pourtour. Elles peuvent parfois être prurigineuses ou responsables d'une sensation de brûlure.



Figure 3 : Psoriasis en plaques (Service de dermatologie de l'hôpital Saint-André, Pr J.Seneschal)

ii. Psoriasis en gouttes (29,31,36,37)

Le psoriasis en gouttes représente moins de 10 % des cas dans la population générale. Il survient généralement à l'enfance où il représente entre 10 et 30 % des cas.

La plupart du temps, la poussée de psoriasis en gouttes est la première poussée de la maladie et fait suite à une infection à streptocoques telle qu'une angine. Cependant, il peut apparaître chez un patient présentant déjà un psoriasis en plaques.

Cliniquement, le psoriasis en gouttes est reconnaissable par ses nombreuses lésions, de quelques millimètres de diamètre, en forme de larmes ou de points (Figure 4). Les lésions sont moins épaisses et moins desquamatives que dans le psoriasis en plaques et se trouvent majoritairement sur le tronc. Le patient ne présente généralement pas de lésions au niveau des paumes, des plantes, des ongles et des cheveux. Le psoriasis en gouttes peut parfois récidiver ou évoluer en psoriasis en plaques.



Figure 4 : Psoriasis en gouttes (Service de dermatologie de l'hôpital Saint-André, Pr J.Seneschal)

iii. Psoriasis pustuleux (29,33,36,38–40)

Le psoriasis pustuleux est une forme rare de psoriasis. Il se manifeste par la présence de plaques érythémateuses et desquamatives sur lesquelles apparaissent des pustules plates, blanchâtres ou jaunâtres et stériles (Figure 5).

Les pustules sont dues à la présence au sein du derme et de l'épiderme d'un grand nombre de polynucléaires neutrophiles mais également de macrophages et de LT aboutissant à la formation d'un micro-abcès.

Plusieurs formes de psoriasis pustuleux existent. Le psoriasis pustuleux palmaire et/ou plantaire (forme la plus fréquente de psoriasis pustuleux) et l'acrodermatite continue d'Hallopeau possèdent des lésions situées, respectivement, au niveau de la paume des mains/plantes de pieds et à l'extrémité des doigts/orteils. Elles entraînent des difficultés fonctionnelles (altération de la marche, de la préhension) et affectent fortement la vie socio-professionnelle. Par exemple, l'acrodermatite continue d'Hallopeau peut évoluer jusqu'à la destruction des ongles.

Le psoriasis pustuleux généralisé (ou forme de Von Zumbush) est une forme sévère rare de psoriasis. Bien que rarement létal, il nécessite une hospitalisation et peut mettre en jeu le pronostic vital. Les lésions sont diffuses et particulièrement localisées au niveau du tronc. Elles surviennent brutalement et s'accompagnent d'une fièvre, d'une forte asthénie, de myalgies et d'un syndrome inflammatoire important. Dans 30 % des cas, il est associé à un psoriasis en plaques.



Figure 5 : Psoriasis pustuleux (Service de dermatologie de l'hôpital Saint-André, Pr J.Seneschal)

iv. Psoriasis érythrodermique (29,33,34,41)

Le psoriasis érythrodermique est une forme rare et très étendue. Il est classiquement retrouvé chez des patients adultes ayant un psoriasis déjà installé mais peut être retrouvé à tous les âges. Il peut se déclarer suite à l'arrêt de certains traitements médicamenteux tels que la corticothérapie générale. Son apparition peut être aiguë et soudaine ou chronique et s'installer petit à petit.

Le psoriasis est généralisé : l'érythème couvre plus de 90 % de la surface de la peau (Figure 6) et s'accompagne de signes généraux : fièvre, frissons et asthénie importante.

De par l'étendue de la peau touchée (plus de 90 %), les complications s'apparentent à celles des grands brûlés, causées par la perte de la fonction barrière de la peau : surinfections, troubles de la thermorégulation, déshydratation, troubles hémodynamiques et carences vitaminiques. Une hospitalisation du malade est nécessaire. Le pronostic vital est engagé.



Figure 6 : Psoriasis érythrodermique (Service de dermatologie de l'hôpital Saint-André, Pr J.Seneschal)

v. Psoriasis inversé (29,37,42-44)

Le psoriasis inversé, aussi appelé psoriasis des plis, diffère principalement par la position de ses lésions : les lésions sont prédominantes dans les zones de plis et de flexion et non dans les zones de frottement (Figure 7). Les lésions se situent au niveau du pli inter-fessier, des plis inguinaux, des creux axillaires, des plis sous mammaires et de l'ombilic. Ces localisations intimes provoquent un sentiment de gêne et de honte chez le patient.

Les lésions sont très rouges, lisses et inflammatoires mais peu squameuses du fait de l'humidité des zones touchées. Cette forme est à différencier d'une mycose des plis.



Figure 7 : Psoriasis inversé (Service de dermatologie de l'hôpital Saint-André, Pr J.Seneschal)

Chez le nourrisson, il est également appelé « psoriasis des langes » du fait de la localisation des plaques sur les plis situés sous la couche (fesses, vulve, plis de l'aîne). Cette localisation s'explique par l'irritation de la peau causée par l'urine et les selles déclenchant la poussée.

Cette forme de psoriasis se retrouve chez les personnes âgées souffrant d'incontinence qui utilisent des protections. Il peut être confondu avec de l'érythème fessier.

vi. Psoriasis du cuir chevelu (29,37,44)

Chez certains patients, le psoriasis du cuir chevelu est isolé, cependant, il peut également être associé à une autre forme de psoriasis. La majorité des patients atteints de psoriasis en plaques (50 à 80 %) ont également une atteinte du cuir chevelu.

Les lésions se manifestent sous la forme de plaques épaisses délimitées, arrondies ou ovalaires et couvertes de squames pouvant s'étendre au niveau du front, des oreilles et de la nuque. Pour la plupart des patients, la localisation est occipitale avec un prurit important.

La visibilité de la zone atteinte et la difficulté à dissimuler les lésions entraînent une forte répercussion sociale. Le prurit important cause une présence considérable de squames décollés visibles dans les cheveux (Figure 8).

Les lésions atteignent plus de la moitié du cuir chevelu dans 48 % des cas. Dans sa forme la plus étendue, elles recouvrent la totalité du cuir chevelu formant ainsi le « casque psoriasique ».



Figure 8 : Psoriasis du cuir chevelu (Service de dermatologie de l'hôpital Saint-André, Pr J.Seneschal)

vii. Psoriasis du visage (29,33,36,37,45,46)

Le psoriasis du visage se retrouve préférentiellement chez l'enfant où il est deux fois plus fréquent que chez l'adulte. Chez l'enfant, les lésions se retrouvent majoritairement au niveau des paupières et de la bordure de la bouche alors que chez l'adulte ce sont les sillons nasogéniens, l'espace entre les sourcils et les rides du sourire qui seront touchés.

Les lésions sont des plaques rouges ou rosées plus ou moins squameuses se localisant au niveau du visage ou de sa périphérie (Figure 9). Leur présentation peut entraîner une confusion avec une dermite séborrhéique.

Sa visibilité et son atteinte esthétique ont une répercussion forte sur la vie sociale du patient avec un retentissement psychologique conséquent.



Figure 9 : Psoriasis du visage (Service de dermatologie de l'hôpital Saint-André, Pr J.Seneschal)

viii. Psoriasis palmoplantaire (29,36,37)

Le psoriasis palmoplantaire se localise exclusivement au niveau des paumes des mains et des plantes de pieds. Il n'atteint que très peu les doigts et les orteils.

Les lésions sont des zones sèches et inflammatoires avec un épaissement de la peau qui perd alors sa souplesse et se fissure (Figure 10). Ces lésions entraînent une gêne au quotidien dans la réalisation de certaines actions comme la marche mais aussi dans les rapports sociaux. Il s'agit d'une forme très douloureuse qui prend souvent l'aspect d'un psoriasis pustuleux.



Figure 10 : Psoriasis palmoplantaire (Service de dermatologie de l'hôpital Saint-André, Pr J.Seneschal)

ix. Psoriasis des muqueuses (29,31)

Il s'agit d'une forme de psoriasis touchant les muqueuses. Il se situe par exemple dans la bouche, au niveau de la langue ou à l'intérieur des joues, ainsi que dans les régions génitales.

Dans les régions génitales, les lésions se manifestent par l'apparition de plaques rouges qui ne desquament pas, pouvant s'accompagner de brûlures et de démangeaisons ou étant indolores. Elles s'accompagnent d'une altération de la vie sexuelle des patients, les rapports sexuels pouvant être douloureux et à l'origine d'une aggravation des symptômes.

Dans la bouche, les lésions sont en général indolores. La langue prend par endroit, au niveau des lésions, un aspect épaissi et blanchâtre.

x. Rhumatisme psoriasique (34,37,47-49)

Environ 25 % des patients souffrant d'une forme de psoriasis cutanée développeront un rhumatisme psoriasique. Il n'y a cependant pas de corrélation entre l'atteinte articulaire et la sévérité des lésions cutanées.

Chez les adultes, il se manifeste dans 80 % des cas chez des patients déjà atteints d'une forme cutanée de psoriasis. A l'inverse, 50 % des enfants souffrant d'une atteinte rhumatologique ne possèdent pas de formes cutanées.

Le rhumatisme psoriasique appartient à la famille des spondyloarthrites. Il s'agit d'un rhumatisme inflammatoire chronique affectant les articulations périphériques (mains, pieds) : on parle d'arthrite psoriasique. Dans des cas plus rares, il peut y avoir une atteinte axiale (colonne vertébrale) ou une atteinte inflammatoire au niveau de la zone d'insertion des tendons (enthèse). Ces localisations, périphérique, axiale et enthésitique, peuvent toucher le patient de manière isolée, successive ou simultanée.

Les deux symptômes caractéristiques d'un rhumatisme psoriasique sont l'enthésite (inflammation des enthèses à l'origine de douleurs articulaires) et la dactylite (inflammation des articulations des doigts entraînant douleur et gonflement). Le rhumatisme psoriasique évolue vers une déformation irréversible des articulations pouvant aboutir à une perte des fonctions articulaires. Il provoque des douleurs nocturnes à l'origine de réveils nocturnes et d'une raideur matinale à l'instar de la polyarthrite rhumatoïde ou de la spondylarthrite. Il évolue par poussées.

Les différentes formes d'atteinte articulaire peuvent se succéder à chaque poussée. Dans la plupart des cas, il semblerait que l'évolution suive un processus additif avec une augmentation au fil du temps

des localisations (périphérique, axiale ou enthésitique) atteintes ainsi que du nombre d'articulations touchées.

Des associations de rhumatisme psoriasique avec une atteinte du cuir chevelu, unguéale ou du sillon inter-fessier sont souvent retrouvées.

xi. Psoriasis unguéal (29,36,50)

Le psoriasis unguéal, ou psoriasis de l'ongle, est une forme relativement fréquente. Il peut être retrouvé seul chez un patient ou en coexistence avec une autre forme de psoriasis : plus de 80 % des patients atteints de rhumatisme psoriasique sont concernés ainsi que 61 % des patients atteints d'un psoriasis cutané. Le psoriasis unguéal peut affecter un ou plusieurs ongles. Dans 57 % des cas, l'atteinte des mains et des pieds est simultanée, sinon l'atteinte des mains est majoritaire.

En fonction de la partie de l'ongle atteinte (matrice proximale, matrice distale ou partie sous-unguéale), le psoriasis unguéal se manifeste sous différents aspects. L'ongle peut, par exemple, présenter des sillons de Beau (dépressions horizontales profondes), des taches d'huile de Miliari (tâches couleur saumon transparaisant sous l'ongle) ou une onycholyse (Figure 11).

Le psoriasis unguéal provoque une gêne dans la réalisation de tâches de la vie quotidienne (présence de douleurs) et altère la qualité de vie du patient (atteinte esthétique).



Figure 11 : Psoriasis unguéal (Service de dermatologie de l'hôpital Saint-André, Pr J.Seneschal)

c. Evaluation de la sévérité du psoriasis (32,51–54)

Il existe de nombreux scores permettant une évaluation objective de la gravité du psoriasis chez un patient. Nous allons nous intéresser plus particulièrement aux deux scores les plus appliqués de nos jours : le *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) et le *Dermatology Life Quality Index* (DLQI).

Utilisés ensemble, ils permettent d'évaluer la gravité de la maladie sous plusieurs aspects : l'aspect purement clinique ainsi que l'impact de la maladie sur la qualité de vie du patient qui est très important dans cette pathologie, comme l'étude des différentes formes de psoriasis l'a montré.

Au cours des essais cliniques, ces scores ont une place fondamentale dans l'évaluation objective de l'efficacité du traitement étudié. C'est dans cet objectif que le PASI a été proposé en 1978 pour l'évaluation de l'efficacité d'un nouveau rétinoïde dans le cadre de la prise en charge du psoriasis. Il reste le score le plus utilisé de nos jours dans la détermination de l'efficacité des traitements.

En dehors des essais cliniques, leur utilisation reste tout de même intéressante. Ils permettent aux dermatologues une évaluation plus objective, participent à la décision thérapeutique (initiation, changement ou maintien du traitement) ainsi qu'à une meilleure compréhension des volontés du patient.

i. Psoriasis Area and Severity Index (32,51–54)

Le PASI est un score de gravité basé sur différents critères cliniques. Il permet l'évaluation quantitative de la sévérité du psoriasis chez un patient par le biais d'un algorithme de pondération. Il se calcule à partir de l'observation par un professionnel de santé de quatre régions corporelles : la tête, les membres supérieurs, le tronc et les membres inférieurs. (Annexe 2)

Le calcul tient compte de la localisation des lésions mais aussi de leur sévérité et de leur étendue. Le calcul du pourcentage de surface atteinte est effectué à l'aide de la taille de la main, une main correspondant à 1 % de la surface totale atteinte. La sévérité des lésions est évaluée à partir de la sévérité de trois critères : l'érythème, l'induration et la desquamation. Le résultat du score est compris entre 0 et 72, 0 représentant une absence de la maladie et 72 la forme la plus sévère.

Le score est calculé avant de débiter un traitement puis est recalculé au cours du traitement permettant le suivi de la réponse du patient au traitement donné. Son amélioration peut être exprimée en pourcentage du PASI. Un PASI 75 sera alors une amélioration du score, et donc des lésions, de 75%.

Bien que rapide et très utilisé, il reste critiquable par divers points :

- Il ne prend pas en compte l'évaluation de la qualité de vie du patient, c'est pourquoi il est souvent utilisé conjointement à un score évaluant cet aspect tel que le DLQI.
- Plusieurs symptômes du psoriasis, du fait de leur subjectivité, ne sont pas évalués malgré le handicap qu'ils apportent au patient tels que le prurit et la douleur.
- Le type de psoriasis et l'historique des traitements ne sont pas pris en compte.
- Les localisations « affichantes » comme le visage ou les mains ayant un impact important sur la qualité de vie du patient ne sont pas prises en compte.
- Certaines évaluations de symptômes présentes dans le calcul du PASI peuvent être déterminées différemment en fonction de l'interprétation qu'en fait le dermatologue : par exemple, pour évaluer la desquamation, un premier dermatologue peut se baser sur l'intensité de la desquamation alors qu'un autre dermatologue se basera sur l'épaisseur des squames.

ii. Evaluation de la qualité de vie des patients (32,51–54)

Le retentissement psychosocial du psoriasis est évalué chez le patient par le biais d'un score permettant l'évaluation de sa qualité de vie. Le score le plus utilisé est le DLQI.

Le retentissement psychosocial de la maladie, comme l'évaluation de la gravité des symptômes objectifs, conditionne la prise en charge thérapeutique. Ainsi, un DLQI supérieur ou égal à 10 caractérise le psoriasis de sévère et est une indication à l'initiation d'une thérapie ciblée lors de l'échec ou de l'intolérance à deux thérapies conventionnelles.

Le calcul du DLQI repose sur dix questions (Annexe 3) avec cinq possibilités de réponse : non concerné, pas du tout, un peu, beaucoup ou énormément. Cette évaluation aborde plusieurs thématiques de la vie quotidienne pouvant être affectées par le psoriasis : choix des vêtements, vie professionnelle, loisirs, vie sociale, vie de couple ... Le résultat obtenu est compris entre 0 et 30. Un score de 0 représente une absence de détérioration de la qualité de vie du patient et celui de 30 une détérioration majeure de sa qualité de vie.

Le DLQI semble être le score d'évaluation de la qualité de vie le plus simple à utiliser en pratique. Il est rapide à effectuer en consultation. Contrairement au PASI, le DLQI prend en compte les symptômes subjectifs tels que la douleur ou le prurit. Il existe dans une forme adaptée à l'enfant comportant des illustrations appelée *Child Dermatology Life Quality Index* (cDLQI) (Annexe 4).

Bien que de nombreuses études ont démontré une corrélation positive entre le PASI et le DLQI, celle-ci n'est pas linéaire et varie dans le temps. Cette corrélation est plus forte au cours des trois premiers mois de traitement puis diminue. Cette variation peut s'expliquer par la modification de la perception de la maladie par le patient au cours du temps. Face au même PASI, deux patients peuvent vivre la maladie de manière complètement différente, cette corrélation est donc également patient-dépendante.

iii. La réponse *American College of Rheumatology* (55)

La réponse *American College of Rheumatology* (ACR) est le critère le plus utilisé dans les études cliniques pour évaluer l'effet d'un traitement sur l'atténuation ou la disparition des symptômes du rhumatisme psoriasique.

Il se base sur l'amélioration de sept critères : le nombre d'articulations gonflées, le nombre d'articulations douloureuses, l'activité de la maladie selon le patient, l'activité de la maladie selon le médecin, l'évaluation de la douleur par le patient, la fonction articulaire selon le patient et un paramètre biologique évaluant l'inflammation (vitesse de sédimentation ou dosage de la protéine C réactive).

Un ACR20 représente alors l'amélioration de 20 % du nombre d'articulations gonflées et douloureuses ainsi qu'une amélioration de 20 % d'au moins trois des cinq autres variables.

d. Etiologies (56)

Le psoriasis est une maladie multifactorielle complexe associant des événements immunologiques à des composantes génétiques et environnementales.

i. Composantes génétiques (34,35,56)

Plusieurs études ont montré la composante génétique du psoriasis. La prévalence varie de manière significative en fonction de l'origine ethnique avec des valeurs élevées en Europe du Nord (2 à 5 %) et très faibles en Moyen-Orient et en Chine (0,1 à 0,3 %) mettant en avant la composante génétique du psoriasis. Au moins 30 % des cas correspondraient à une forme familiale.

19 loci de susceptibilité (appelés PSORS : *PSORiasis Susceptibility*) ont pu être mis en évidence sur 18 chromosomes différents. Les différents loci se différencient par leur implication. Les gènes impliqués codent pour différents éléments en rapport avec l'immunité comme le système HLA (*Human Leucocyte Antigen*) ou encore divers gènes impliqués dans la voie IL-17/IL-23 tels que le locus PSORS7 codant pour le récepteur à l'IL-23 ou encore le locus IBD (*Inflammatory bowel disease*) 5 codant pour la sous-unité p40 commune à l'IL-12 et à l'IL-23.

Le locus majeur est le locus 6p21.3 appelé PSORS1. Il représente 60 % de la génétique du psoriasis en plaque de début précoce (psoriasis de type 1). Il n'intervient pas dans le psoriasis de type 2 (début tardif, après 40 ans). Ce locus est un locus correspondant au HLA de type 1 dans la région du CMH (6p21). Dans cette région, plusieurs gènes sont retrouvés impliqués dans différentes maladies auto-immunes : diabète de type 1, polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux systémique et maladie de Crohn. Il représente un facteur de risque de survenue d'un psoriasis en gouttes mais ne semble pas associé au psoriasis pustuleux palmoplantaire ou au psoriasis de type 2.

L'allèle le plus concerné est l'allèle HLA-Cw*0602. Cependant bien qu'il soit présent chez un individu sur dix dans la population générale seulement 10 % de ces individus développeront un psoriasis au cours de leur vie. Il n'est donc pas suffisant à lui seul au développement de la maladie.

ii. Composantes environnementales (31,33,56,57)

01. Traumatisme cutané et phénomène de Köebner

Les situations provoquant une irritation de la peau peuvent être à l'origine d'une poussée de psoriasis. Elles comportent : les blessures, les piqûres, le contact avec des produits chimiques, les brûlures, la pollution mais aussi le prurit.

Le phénomène de Köebner correspond à l'apparition d'une plaque de psoriasis sur une peau d'apparence saine suite à une agression mécanique ou chimique lésant à la fois l'épiderme et le derme (Figure 12). Suite à ce traumatisme cutané a lieu une libération d'ADN.

Associée à une dysrégulation de la sécrétion épithéliale de peptides antimicrobiens, cette libération d'ADN provoque l'activation et la prolifération des cellules dendritiques plasmacytoïdes à l'origine du déclenchement du psoriasis (comme nous allons le détailler dans la partie IV).



Figure 12 : Phénomène de Köebner (42)

02. Altération de l'état général

Un épisode infectieux peut être à l'origine de l'apparition ou de l'aggravation de certaines formes de psoriasis comme le psoriasis en gouttes qui apparaît le plus souvent chez l'enfant ou l'adolescent suite à des épisodes infectieux rhino-pharyngés causés par des agents infectieux viraux ou bactériens tels que le streptocoque β hémolytique du groupe A.

Le VIH, la fatigue, le stress, l'obésité, le tabac et l'alcool peuvent également être une cause d'apparition ou d'aggravation du psoriasis.

03. Les médicaments

Certains médicaments sont connus pour leur implication dans le psoriasis par leur caractère inducteur ou aggravant chez des patients prédisposés comme : les bêtabloquants (par voie orale ou sous forme de collyre), les sels de lithium, les antipaludéens de synthèse, la terbinafine, les interférons, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les cyclines, l'imiquimod, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les corticoïdes et, plus rarement, le rituximab ou le védolizumab.

Certains sont associés au déclenchement d'une forme particulière de psoriasis tels que les sartans et la survenue de psoriasis pustuleux généralisé.

L'arrêt d'une corticothérapie peut engendrer un rebond de la maladie mais également l'apparition de formes graves telles que le psoriasis érythrodermique ou le psoriasis pustuleux généralisé nécessitant une hospitalisation.

IV. Physiopathologie du psoriasis (7,33,58–60)

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique auto-immune qui possède des composantes génétiques et environnementales. Un dérèglement immunitaire est à l'origine de l'inflammation qui stimule la prolifération des kératinocytes aboutissant à leur hyperprolifération et à leur différenciation altérée.

Ce phénomène se traduit par un délai de renouvellement de ces cellules largement diminué par rapport à la population générale, passant de 3 à 4 semaines à 3 à 7 jours seulement. Une hyperkératose et une acanthose apparaissent (les kératinocytes immatures s'accumulent et l'épaisseur de la couche cornée augmente) et des cellules immunitaires infiltrent le derme et l'épiderme.

De nos jours, les auto-antigènes à l'origine du déclenchement de la maladie restent peu connus. La localisation de la maladie a fait réfléchir à des autoantigènes présents dans l'épiderme ce qui a mené à plusieurs pistes telles qu'un complexe entre de l'ADN du soi et un peptide antimicrobien (la cathélicidine ou LL-37) produit par les kératinocytes ou un antigène mélanocytaire nommé ADAMTSL5.

L'apparition de ces lésions inflammatoires résulte d'un dialogue anormal entre les kératinocytes et les cellules de l'immunité dont les cytokines en sont un élément central (Figure 13). Les CPA s'activent suite à la présence d'un auto-antigène et produisent différentes cytokines aboutissant à une activation lymphocytaire T. Les LT synthétisent ensuite des cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-17 et l'IL-22, qui permettent l'activation des kératinocytes. Les kératinocytes produisent, à leur tour, un large panel de molécules pro-inflammatoires comprenant des cytokines (dont IL-19 et IL-36), des chimiokines (dont CXCL1 et CXCL9) et des facteurs de croissance (dont le VEGF). Un infiltrat inflammatoire envahit alors l'épiderme et provoque la prolifération accrue et la différenciation anormale des kératinocytes à l'origine de la formation de la lésion psoriasique.

Les kératinocytes sont une source importante de cytokines et de chimiokines. Au sein de la lésion psoriasique, ils auront un rôle dans l'angiogenèse, la vasodilatation, le recrutement des diverses cellules constituant l'infiltrat inflammatoire (LT, DC et polynucléaires neutrophiles) et la formation d'une boucle inflammatoire.

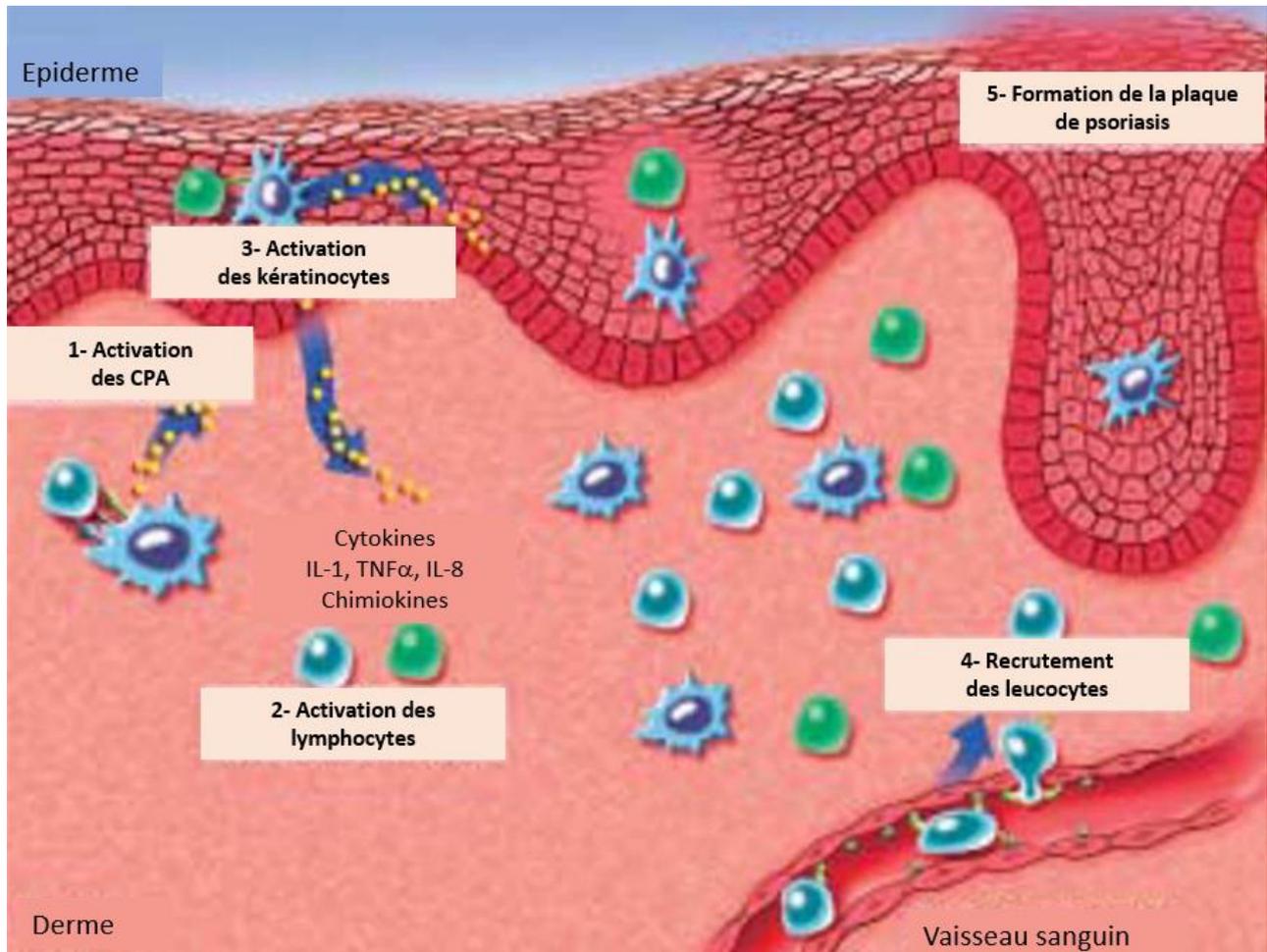


Figure 13 : Formation de la lésion psoriasique (60)

a. Phase d'initiation

i. Origine de la réaction inflammatoire (7,23,58,61)

Le début de l'apparition de la lésion psoriasique peut être causé par différents stimuli : physiques (phénomène de Köebner), chimiques, infectieux, psychologiques ou encore médicamenteux.

Les kératinocytes psoriasiques sont plus sensibles aux stimuli environnementaux et possèdent une caractéristique les différenciant : la présence d'ADN du soi au niveau de leur cytosol. Cet ADN du soi cytosolique provoque l'activation d'une plateforme catalytique appelée inflammasome et stimule la production de divers acteurs de l'inflammation tels que des cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β et TNF α) et des peptides antimicrobiens tels que la cathélicidine (LL-37).

LL-37 se retrouve alors surexprimée et se fixe sur de l'ADN ou de l'ARN (acide ribonucléique) du soi extracellulaire provoquant la formation du complexe ADN ou ARN du soi/LL-37. La présence d'ADN ou

d'ARN du soi libre est probablement due à des cellules résidentes qui ont été endommagées ou à des neutrophiles via leur NET (filaments extracellulaires de chromatine). Ce complexe active les DC.

Plusieurs études ont montré ce rôle du complexe ADN ou ARN du soi/LL-37 dans l'activation de la réponse inflammatoire. Plus récemment, d'autres éléments pouvant agir en tant qu'auto-antigènes ont été identifiés notamment un antigène mélanocytaire nommé ADAMTSL5. Cependant, les mécanismes qu'ils engendrent restent encore flous.

ii. Activation des cellules dendritiques (7,60,62,63)

Les DC sont considérées comme des CPA professionnelles car ce sont les seules CPA capables d'activer les LT naïfs et de les orienter vers un état de différenciation différent en fonction de divers signaux que nous allons détailler.

Principalement deux sous-populations de DC sont impliquées dans la physiopathologie de la maladie :

- Les cellules dendritiques myéloïdes (mDC) : d'origine myéloïde, elles produisent des cytokines dont l'IL-23 et l'IL-12.
- Les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) : d'origine lymphoïde, elles produisent divers cytokines pro-inflammatoires dont l'interféron α (IFN α) et le TNF α .

Ces deux sous-populations de DC sont présentes dans le sang et les organes lymphoïdes. En temps normal, elles ne s'activent pas en présence d'ADN du soi.

Dans le cas du psoriasis, leur nombre est augmenté au niveau des lésions cutanées par rapport à une peau saine. La production accrue du peptide anti-microbien LL-37 par les kératinocytes aboutit à la formation d'un complexe ADN du soi LL-37 qui se fixe sur les *Toll-like receptor* (TLR) des DC permettant :

- L'activation des mDC, par la fixation du complexe sur le TLR8.
- L'activation des pDC, par la fixation du complexe sur le TLR7, entraînant la production d'IFN α et de TNF α qui ont la capacité d'augmenter l'activation des mDC et leur synthèse de cytokines pro-inflammatoires.

Les mDC activées migrent dans les vaisseaux lymphatiques pour rejoindre les ganglions lymphatiques.

iii. Activation des lymphocytes T (7,61,64)

Lorsque les mDC ont rejoint les ganglions lymphatiques, elles provoquent la différenciation des LT naïfs en LT effecteurs pro-inflammatoires par le biais de trois signaux (Figure 14) :

- La présentation de l'antigène par le CMH et sa reconnaissance par le LT via son TCR.
- La présence de signaux de costimulation comme la liaison des CD80 et CD86 à CD28 ou encore de ICAM-1 (*Intercellular Adhesion Molecule*) avec LFA-1 (*Lymphocyte Function Associated Antigen-1*).
- La sécrétion de cytokines par les mDC.

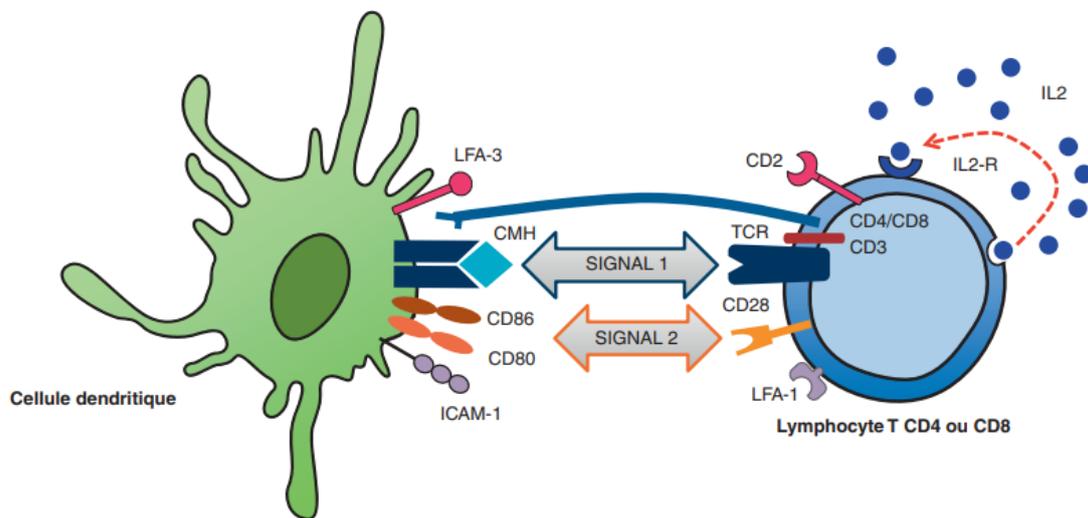


Figure 14 : Activation lymphocytaire T (65)

ICAM (*Intercellular Adhesion Molecule*) ; LFA (*Lymphocyte Function Associated Antigen*), CD (*cluster de différenciation*) ; CMH (*Complexe majeur d'histocompatibilité*)

La polarisation de lymphocytes T *helper* (LTh) en LTh1, LTh17, LTh22 (LT majoritaires dans le psoriasis) est déterminée par le type de cytokines sécrétées par les mDC. Plusieurs scénarios de réponse immunitaire sont alors possibles en fonction des IL sécrétées par les mDC. Si les mDC produisent de :

- L'IL-12 : la différenciation de lymphocytes effecteurs de type LTh1 est privilégiée. Ils seront producteurs d'IFN γ , de TNF α et d'IL-2.
- L'IL-23, l'IL-6 et le TGF- β (*Transforming Growth Factor- β*) : la différenciation en LTh17 producteurs d'IL-17, de TNF α et d'IL-22 est privilégiée.

- L'IL-6 et le TNF α : la différenciation en LTh22 producteurs d'IL-22 est privilégiée. Ils ne produisent cependant pas d'IL-17.

b. Description de l'axe IL-23/IL-17 (66)

De nombreuses cytokines et chimiokines participent à l'initiation du psoriasis et à son maintien dans le temps. Elles sont principalement produites par quatre types cellulaires ayant un rôle prépondérant dans cette pathologie : les kératinocytes, les DC, les LT et les neutrophiles.

Nous allons nous intéresser plus particulièrement à la voie IL-23/IL-17. Plusieurs études reconnaissent cette voie comme étant la voie principale impliquée dans la maladie. Son dérèglement entraîne des changements moléculaires, cellulaires et structurels à l'origine des lésions typiques du psoriasis. L'importance de cet axe a d'autant plus été mise en avant par l'efficacité des biothérapies le bloquant notamment les anticorps monoclonaux (ACm) ciblant l'IL-23 que nous aborderons par la suite.

i. L'IL-23 (67–71)

L'IL-23 est une cytokine hétérodimérique produite majoritairement par les mDC via la stimulation de leur TLR (par le complexe ADN ou ARN du soi/LL-37) et des récepteurs lectine de type C. Elle est également sécrétée par les macrophages dermiques et les ILC.

Cette cytokine est composée d'une sous-unité lui étant spécifique (p19) et d'une sous-unité commune à l'IL-12 : p40. Ces sous-unités sont la cible de certaines thérapies ciblées (voir partie VI).

L'IL-23 se lie sur son récepteur membranaire (composé des sous-unités IL-23R et IL-12Rb1) au niveau des cellules productrices d'IL-17 : les neutrophiles, les LTh17, les LT $\gamma\delta$, les lymphocytes NK, les MAIT et les ILC 3. Ainsi, les kératinocytes ne semblent pas être une cible de l'IL-23.

Par cette liaison sur son récepteur membranaire, l'IL-23 entraîne l'activation de la voie JAK/STAT et plus particulièrement la phosphorylation des Janus kinase (JAK) 1 et Tyrosine Kinase (TYK) 2 activant alors la phosphorylation de STAT3 et de STAT4 (*Signal transducer and activator of transcription*) (Figure 15) et aboutissant à une augmentation de la sécrétion d'IL-17A, d'IL-17F, d'IL-22 et d'IFN γ par activation du facteur de transcription *Retinoid-related orphan receptor* (ROR) γ T.

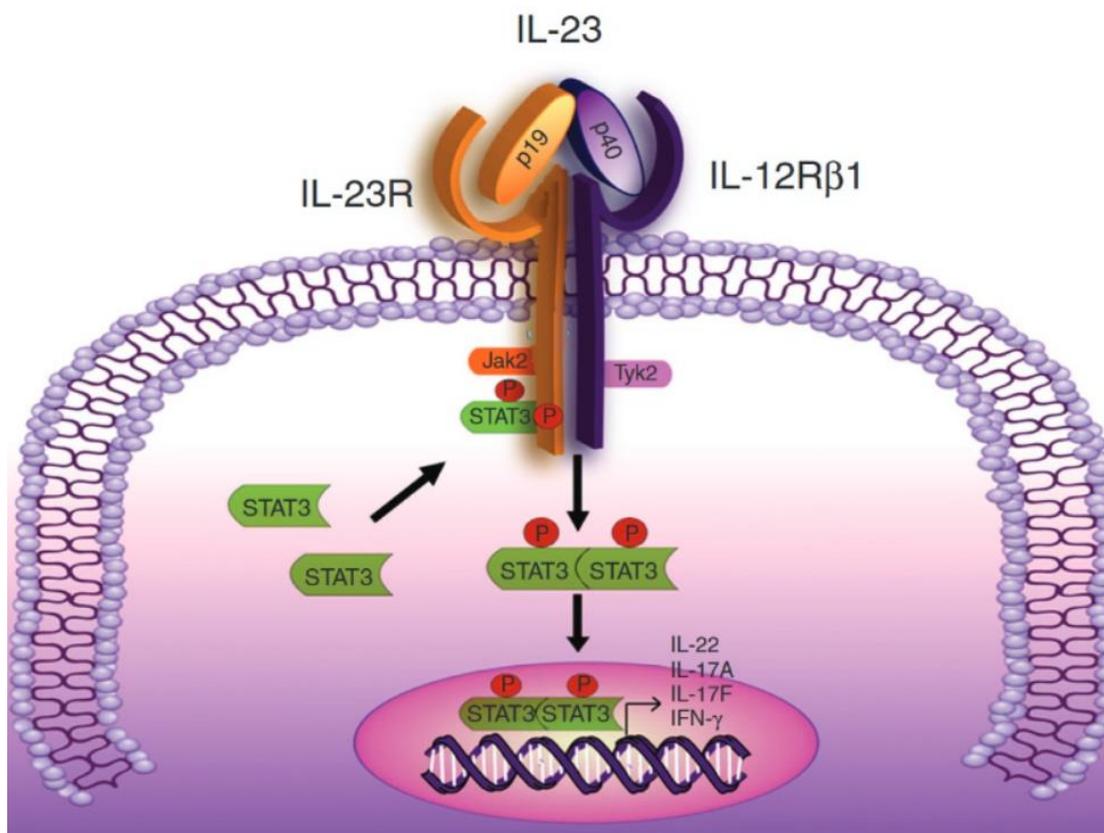


Figure 15 : Voie de signalisation de l'IL-23

La cellule représentée sur le schéma correspond à une cellule productrice d'IL-17 (neutrophile, LTh17, L $\gamma\delta$, lymphocyte NK, MAIT, ILC3). (71)

L'IL-23 est une cytokine jouant un rôle central dans la régulation de la production de l'IL-17 dans les lésions de psoriasis, ce qui explique l'efficacité des thérapies ciblées anti-IL23 que nous allons aborder dans la partie VI. Elle permet la différenciation, l'activation et le maintien des LTh en LTh17 ainsi que l'activation des neutrophiles, des L $\gamma\delta$, des lymphocytes NK, des MAIT et des ILC3 assurant ainsi la sécrétion de cytokines ayant un rôle central dans la physiopathologie du psoriasis : l'IL-17A, l'IL-17F, l'IL-22 et le TNF α .

ii. L'IL-17 (21,67,72)

L'IL-17, ou IL-17A, est une cytokine ayant une activité pro-inflammatoire. Elle possède six isoformes (IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E et IL-17F). L'IL-17A et l'IL-17F sont les formes les plus importantes dans le cas du psoriasis.

Les neutrophiles représentent une source importante d'IL-17 au sein de la lésion psoriasique. La présence de ces cellules productrices d'IL-17 est accrue au sein des lésions psoriasiques aboutissant à l'augmentation des niveaux de l'IL-17.

Le récepteur de l'IL-17 est surtout présent au niveau des cellules non immuno-hématopoïétiques telles que les épithéliums. Au niveau cutané, il est retrouvé notamment au niveau des kératinocytes. L'IL-17 se lie à la première chaîne du récepteur IL-17R hétérodimérique : IL-17RA. Cette liaison provoque le recrutement d'IL-17RC formant ainsi un complexe de deux chaînes. La formation de ce complexe active Act1.

L'activation d'Act1 permet le déclenchement d'une cascade de signalisation (Figure 16) mettant en jeu des protéines TRAF (*Tumor necrosis factor receptor associated factor*), notamment TRAF6, et des kinases aboutissant à l'activation du *Canonical nuclear factor- κ B* (NF- κ B), de la *Mitogen-activated protein kinase* (MAPK) et de la famille des *CCAAT/enhancer-binding protein* (C/EBP α β). L'activation de ces voies permet d'induire l'expression de gènes impliqués dans l'expression de facteurs pro-inflammatoires, par exemple CXCL1, et d'induire la prolifération des kératinocytes.

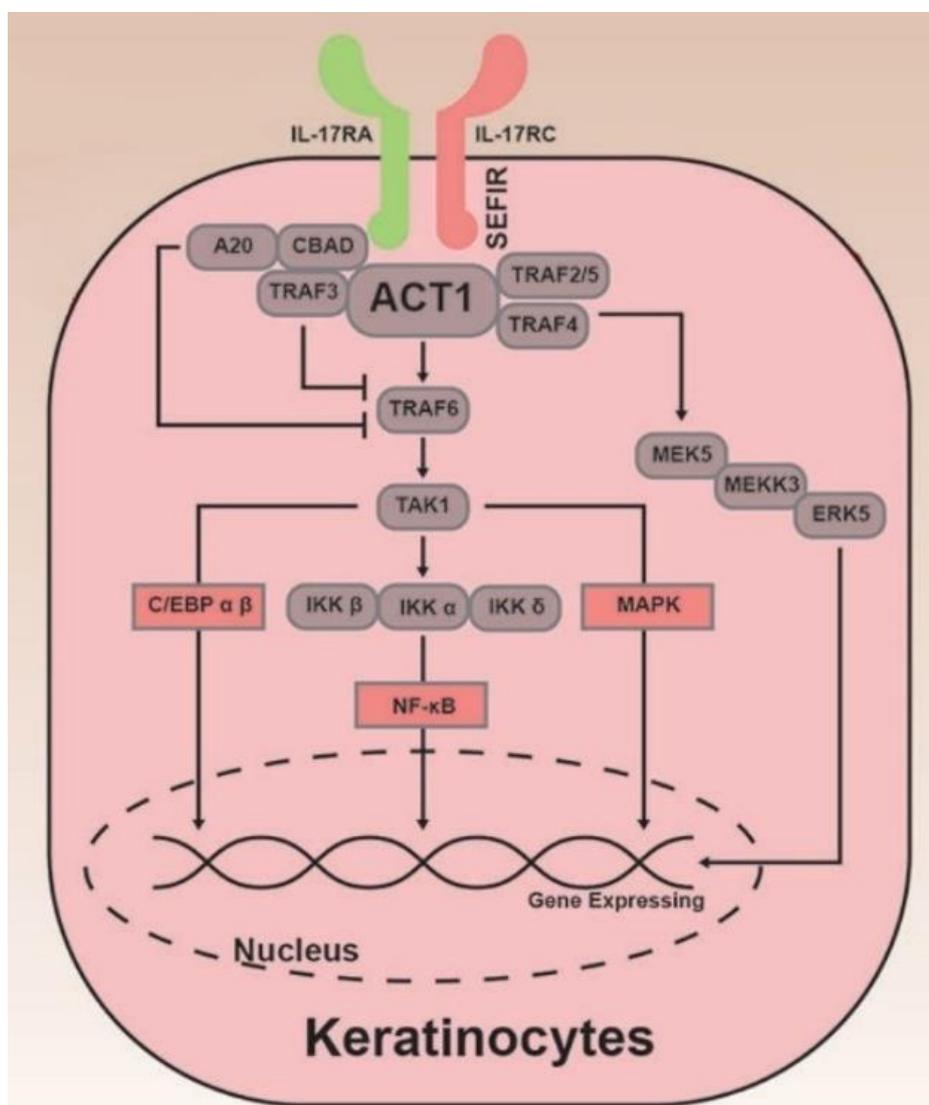


Figure 16 : Voies de signalisation induite par l'IL-17 (73)

IKK, inhibitor of kappa B kinase; ERK5, extracellular signal-regulated kinase 5; TAK1, transforming growth factor; Act1, E3 ligase; A20 est une protéine anti-inflammatoire (Image modifiée)

iii. Initiation de la boucle inflammatoire (59–61,66,72)

Une fois activés, les LT quittent le ganglion et migrent dans la circulation sanguine. Au niveau des capillaires cutanés, une interaction a lieu entre les sélectines et les intégrines exprimées à leur surface et celles présentes à la surface de l'endothélium. En réponse à la présence de chimiokines, les LT quittent le compartiment sanguin pour rejoindre le site inflammatoire au niveau cutané.

Les différentes populations de LTh se différencient par leur profil de sécrétions cytokiniques et l'expression de récepteurs particuliers à leur surface. L'activation des LTh17 provoque la sécrétion d'IL-17, d'IL-22 et de TNF α . Ces cytokines sont à l'origine de nombreux effets biologiques et de la libération d'un large panel de cytokines et de chimiokines à l'origine de la formation de la lésion psoriasique. Cette situation peut être qualifiée de « tempête cytokinique ».

L'IL-17A et l'IL-17F peuvent agir seules ou en synergie avec le TNF α et l'IL-22. Elles se fixent au niveau de leur récepteur sur les kératinocytes et induisent l'expression de nombreux facteurs pro-inflammatoires et facteurs de croissance (Figure 17) parmi lesquels se trouvent :

- L'IL-19 et l'IL-36 : ces IL provoquent l'hyperprolifération des kératinocytes et l'altération de leur différenciation terminale conduisant à une hyperkératose et une acanthose. L'IL-19 agit notamment en induisant notamment la production du facteur de croissance des kératinocytes (KGF) par les fibroblastes.
- Des peptides anti-microbiens, telles la cathélicidine, les protéines S100 ou les β -défensines : leur production est accrue par l'action de l'IL-17, l'IL-22 et du TNF α . Ces peptides anti-microbiens vont servir d'auto-antigènes, augmenter la progression de la maladie et participer à la création de la boucle inflammatoire.
- CCL20 (Chemokine ligand 20), CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5 et CXCL8 : ces chimiokines permettent le recrutement des diverses cellules inflammatoires au niveau de la lésion. Le CCL20 recrute les cellules dendritiques (qui produisent l'IL-23) et les cellules productrices d'IL-17 exprimant le récepteur des chimiokines CCR6. Les CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5 et CXCL8 permettent le recrutement des neutrophiles et des macrophages. L'arrivée de ces cellules participe à l'amplification de l'inflammation et à la boucle inflammatoire, par exemple : les DC recrutées activent les cellules productrices d'IL-17 recrutées qui participent à la boucle de la réaction inflammatoire. Les neutrophiles arrivants participent à la formation de complexe ADN du soi/LL-37 à l'origine de l'activation des LT.
- L'IL-17C : elle stimule les cellules productrices d'IL-17 et augmente la production d'IL-17 ce qui participe également à la boucle inflammatoire.

- CXCL9, CXCL10 et CXCL11 : ces chimiokines permettent le recrutement des LTh1 au niveau de la lésion. L'IFN γ sécrété par les LTh1 entraîne la sécrétion du facteur de croissance VEGF par les kératinocytes qui stimule l'angiogenèse ainsi que la sécrétion de ICAM-1 et VCAM-1 (*Vascular cell adhesion molecule-1*) qui permettent le recrutement des cellules immunitaires.

La liaison de l'IL-17 sur son récepteur IL-17R au niveau du kératinocyte entraîne une activation du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). Il agit donc également de manière directe sur la prolifération des kératinocytes.

L'IL-23 favorise la production, par les LTh22, d'IL-22 qui participe à l'apparition de l'hyperkératose et de l'acanthose.

Les cellules ILC3 participent à cette sécrétion d'IL-17 et d'IL-23 et amplifient la réaction inflammatoire.

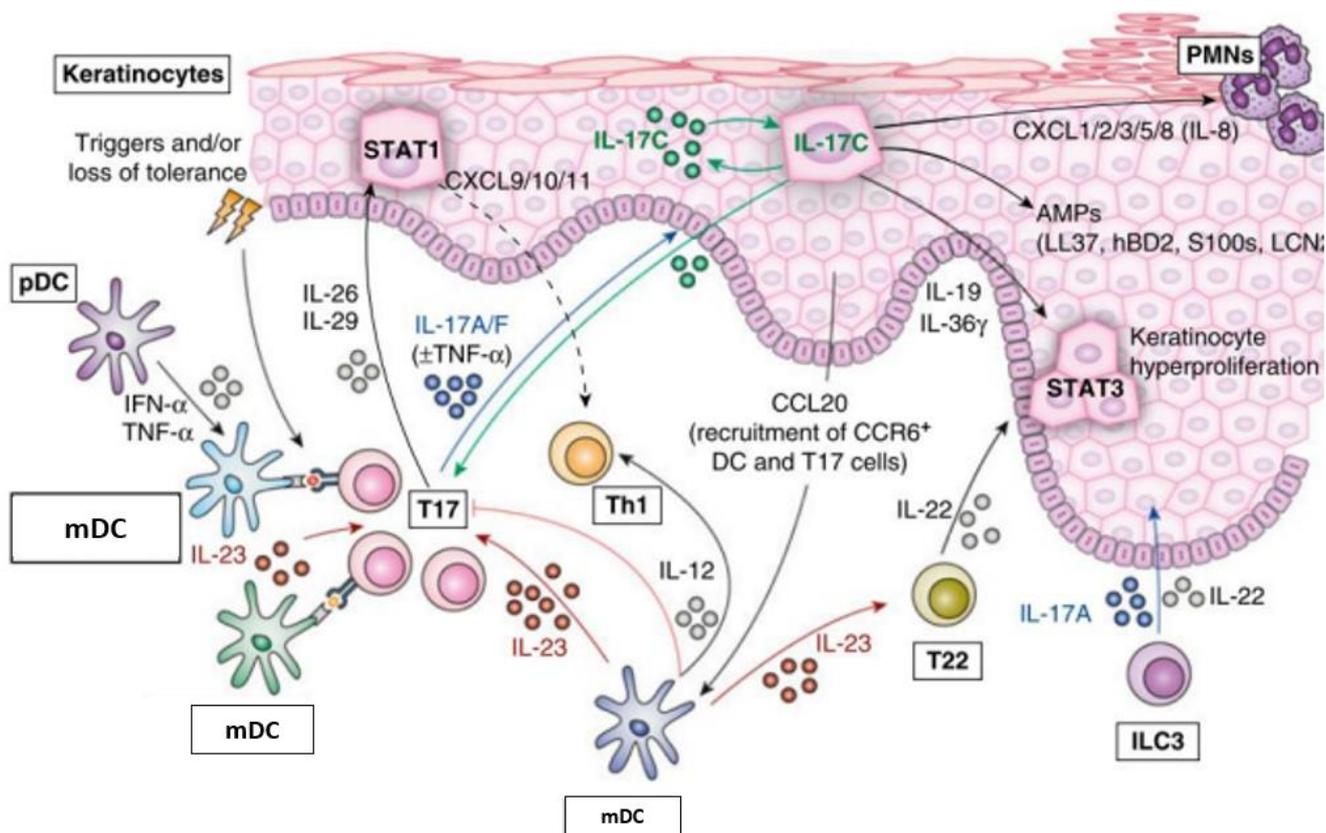


Figure 17 : Place des LTh1, LTh22 et des LTh17 dans la physiopathologie du psoriasis (66)

c. Maintien de l'inflammation (74)

L'inflammation ne disparaît pas spontanément et persiste au cours du temps. Ce maintien pourrait être lié à deux phénomènes : l'absence de facteurs de régulation inhibiteurs et/ou la persistance locale de facteurs d'activation.

Des études ont montré que, chez les patients atteints de la maladie, les lymphocytes T régulateurs (LTreg) sont bien présents au niveau de la peau. Cependant, il semblerait que leur activité suppressive soit fortement diminuée. Leur fonctionnement est donc altéré.

Contre intuitivement, le taux de LTreg est plus élevé au niveau de la peau d'un patient psoriasique que dans la population générale. Cependant, le ratio du nombre de LTreg sur le nombre de LT effecteurs est diminué. Malgré leur nombre important, ils ne sont pas assez nombreux pour exercer leur activité immunosuppressive sur les LT effecteurs qui continuent de proliférer et de participer au phénomène inflammatoire. Ce mécanisme pourrait expliquer la chronicité des lésions.

L'infiltrat cellulaire participe également au maintien de la lésion psoriasique. Les cellules productrices d'IL-23 (mDC et ILC3), présentes dans cet infiltrat, entraînent une augmentation de la production d'IL-23 au niveau de la lésion. Cette dernière va contribuer au maintien de la sécrétion d'IL-17 et d'IL-22 par les cellules productrices d'IL-17 et les LTh22, eux-mêmes augmentés au niveau de la lésion du fait de leur présence dans l'infiltrat. Ce phénomène participe à la formation de la boucle inflammatoire et au maintien de l'inflammation.

d. Comorbidités

Le psoriasis est une maladie pouvant être retrouvée en coexistence avec certaines maladies, appelées comorbidités. L'association de ces maladies peut la plupart du temps être expliquée par des mécanismes immunologiques communs.

Lors du diagnostic du psoriasis, le dermatologue doit donc rechercher systématiquement ces maladies. Ces comorbidités sont nombreuses ce qui nous montre l'importance de traiter l'inflammation chronique dont souffrent les patients par le biais de traitements systémiques, dont font partie les anti-IL-23, afin de traiter le psoriasis mais aussi de diminuer cette inflammation chronique participant à ces comorbidités.

i. Psoriasis et syndrome métabolique (70,74,75)

Le syndrome métabolique se définit par l'association d'au moins trois des critères suivants : excès de graisse abdominale, glycémie élevée à jeun, hypertension artérielle, dyslipidémie par augmentation des triglycérides et/ou diminution du HDL (*High density lipoprotein*) cholestérol. Il engendre une augmentation du risque de développer une maladie cardiovasculaire ou un diabète de type 2.

L'association entre psoriasis et syndrome métabolique a été montrée par de nombreuses études. Une prévalence accrue de syndrome métabolique est retrouvée chez les patients atteints de psoriasis (Odd ratio = 5,92). Cette prévalence serait augmentée avec l'âge.

L'association entre certains composants du syndrome métabolique et le psoriasis a également été étudiée. Plusieurs études ont montré un lien entre le psoriasis et l'insulino-résistance ainsi qu'avec l'obésité. Une composante immunologique existe dans le lien entre le psoriasis et l'obésité. En effet, des phénomènes inflammatoires importants sont retrouvés dans les tissus adipeux des personnes obèses avec une production de cytokines également retrouvée dans les lésions cutanées de psoriasis telles que le TNF α .

De plus, des études récentes ont démontré une association entre psoriasis et dyslipidémie. Il semblerait que dès le début du psoriasis il y aurait une augmentation des VLDL qui serait génétique et non liée à des facteurs tels que : l'âge, le sexe, l'IMC, la tension artérielle, l'activité physique ou l'alcoolisme. Le rôle des traitements systémiques de la maladie, notamment des rétinoïdes, dans les dyslipidémies des patients psoriasiques a également été mis en cause.

Toutes ces études ont montré l'importance du dépistage du syndrome métabolique et de la surveillance de ses composants chez les patients atteints de psoriasis, d'autant plus s'il s'agit d'un psoriasis soigné par traitement systémique, les médicaments étant également en lien avec ces maladies.

ii. Psoriasis et maladies inflammatoires du tube digestif (76)

Les maladies inflammatoires du tube digestif appartiennent à la famille des maladies inflammatoires à médiation immunitaire. Cette appartenance commune pourrait permettre l'explication du lien entre les pathologies. La maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique et la maladie cœliaque sont trois maladies inflammatoires du tube digestif.

Selon des études, le risque de développer une maladie de Crohn chez un patient atteint de psoriasis est multiplié par 1,52 par rapport à la population générale et le risque de développer un psoriasis chez un patient atteint d'une maladie de Crohn est multiplié par 1,6.

Les associations entre le psoriasis et la rectocolite hémorragique ainsi qu'avec la maladie cœliaque ont également été démontrées. Selon les études réalisées, les patients atteints de psoriasis ont un risque multiplié par 2 de développer une maladie cœliaque. De plus, le risque de développer un psoriasis est multiplié par 1,65 chez un patient souffrant de rectocolite hémorragique et par 1,7 chez un patient atteint de la maladie cœliaque.

Le lien entre le psoriasis et ces maladies inflammatoires du tube digestif s'explique par plusieurs éléments. Tout d'abord, au niveau génétique, il semblerait qu'il existe des gènes de prédisposition communs entre ces maladies notamment des gènes impliqués dans la réponse immunitaire innée. Il existe par exemple une zone de chevauchement au niveau du chromosome 6 entre le locus PSOR1 (locus de susceptibilité le plus souvent représenté dans le psoriasis) et du locus IBD3 (impliqué dans la maladie de Crohn et dans la rectocolite hémorragique). Dans cette zone de chevauchement se trouvent un gène codant pour le TNF α et plusieurs gènes impliqués dans le CMH. Ensuite, au niveau immunologique, il semblerait que des mécanismes effecteurs de l'inflammation intervenant dans ces maladies soient communs, notamment la voie d'activation des LTh17. Par exemple, la maladie de Crohn possède de nombreux médiateurs solubles en commun avec le psoriasis comme : le TNF α , l'IL-6, l'IL-12, l'IL-17 et l'IL-23, ce qui explique certaines thérapeutiques communes aux deux maladies telles que l'emploi des anti-TNF α .

iii. Psoriasis et maladies cardiovasculaires (77)

Les patients atteints de psoriasis seraient plus susceptibles de contracter un infarctus du myocarde par rapport à la population générale. De plus, ce risque serait plus important encore si le patient est jeune et que le psoriasis est sévère. Par rapport à la population générale, un patient jeune avec un psoriasis modéré a un risque relatif de 1,29 de contracter un infarctus du myocarde contre 3,10 si la forme est sévère. Ce risque relatif s'élève respectivement à 1,08 et 1,36 pour les formes modérées et sévères chez un patient de 60 ans.

L'association entre le psoriasis et l'athérosclérose peut s'expliquer par le fait que ces deux maladies semblent posséder de nombreux facteurs déclenchants communs : tabac, obésité, hypertension artérielle, diabète et hyperlipidémie. Elle peut également être expliquée d'un point de vue immunologique. En effet, il semblerait que les plaques inflammatoires retrouvées au niveau de l'intima

dans les artères coronaires soient dues à des mécanismes immunologiques semblables à l'inflammation des plaques psoriasiques.

D'autres associations de maladies cardiovasculaires avec le psoriasis seraient également très probables telles que l'arythmie cardiaque et l'hypertension artérielle. Par rapport à la population générale, un patient qui a déjà été hospitalisé pour son psoriasis possède une majoration de 50 % du risque de décéder d'une maladie cardiovasculaire.

iv. Psoriasis et dépression (35)

Les troubles psychologiques sont très fréquents chez les patients atteints de psoriasis du fait d'une altération de la qualité de vie causée par le prurit et la douleur des lésions mais également par leur impact sur l'aspect esthétique et dans la vie socioprofessionnelle. Un état dépressif est retrouvé chez 30 à 40 % des patients montrant l'importance de la prise en compte des scores d'évaluation de la qualité de vie lors de la mise en place du traitement.

V. Traitements du psoriasis (5,30,35,78)

La prise en charge médicamenteuse du psoriasis est une prise en charge symptomatique. Le but des traitements est d'obtenir une amélioration des symptômes et, dans le meilleur des cas, une rémission. Les traitements permettent donc une amélioration considérable de la qualité de vie du patient mais ne conduisent pas à une guérison de la maladie.

Le psoriasis est une maladie ayant un fort impact sur la vie sociale. Un accompagnement psychologique peut s'avérer nécessaire et être conseillé au patient. De plus, l'apprentissage de techniques de relaxation peut également être proposé en méthode de prévention des périodes de poussée, le stress pouvant être un facteur déclenchant.

Trois types de traitements peuvent être utilisés : des traitements locaux, des traitements systémiques conventionnels et des thérapies ciblées. Le choix du traitement tient compte de nombreux critères dont : le type de psoriasis, la localisation des lésions, leur étendue, la coexistence d'un rhumatisme psoriasique, l'impact sur la qualité de vie, les comorbidités et la résistance aux traitements antérieurs.

Les thérapies ciblées sont réservées à des formes sévères de psoriasis. Les formes légères et peu étendues touchent 80 % des patients, les traitements locaux sont donc suffisants pour la plupart des patients. (Annexe 5)

a. Traitements locaux (79,80)

Les traitements locaux sont les traitements de 1^{ère} intention dans la prise en charge d'un psoriasis en plaques de sévérité faible à modérée avec un faible retentissement sur la qualité de vie. Ils comportent des dermocorticoïdes, des analogues de la vitamine D3 et des produits hydratants, émollients ou kératolytiques. Ces traitements sont mieux tolérés que les traitements systémiques mais leur application est contraignante pour le patient. Un défaut d'observance est souvent constaté et causé par divers critères : la lassitude, le manque de temps, une texture ne convenant pas ou un traitement jugé inefficace. Par exemple, ce défaut d'observance est constaté chez 50 % des patients sous un traitement court par dermocorticoïdes.

i. Dermocorticoïdes (79,81–85)

Les dermocorticoïdes sont les traitements locaux de référence du psoriasis. Ils induisent l'expression de protéines anti-inflammatoires et exercent une régulation négative des gènes codant pour les cytokines pro-inflammatoires ce qui leur confère des propriétés anti-inflammatoires, antiprurigineuses, antiprolifératives et vasoconstrictrices. Ils agissent donc au niveau des lésions en diminuant l'inflammation et la prolifération des kératinocytes.

Leur action est visible rapidement (sous une semaine). L'arrêt s'effectue après la disparition de l'inflammation de manière très progressive sur plusieurs semaines ou plusieurs mois en espaçant les applications. Lors des phases de poussée, ils peuvent être appliqués deux fois par jour.

Une classification internationale existe permettant de les classer en fonction de leur activité (très forte, forte, modérée ou faible) (Figure 18).

| Classe | DCI | Nom de spécialité |
|-----------------------------|----------------------------|---|
| Classe 4 - très fort | Clobétasol propionate | Dermoval® crème |
| | Diprolène® pommade | Diprolène® pommade |
| Classe 3 - fort | Béthaméthasone valérate | Betneval® crème, pommade, lotion |
| | Bétaméthasone dipropionate | Diprosone® crème, pommade, lotion |
| | Désonide | Locatop® crème |
| | Diflucortolone valérate | Nerisone® crème, pommade |
| | Difluprednate | Epitopic® 0,05 crème |
| | Fluticasone propionate | Flixovate® crème, pommade |
| | Hydrocortisone acéponate | Efficort® crème |
| | Hydrocortisone 17-butyrate | Locoïd® crème, lotion, pommade, émulsion |
| Classe 2 - modéré | Désonide | Locapred® crème, Tridesonit® 0,05 % crème |

Figure 18 : Classement des dermocorticoïdes (84)

Le choix de la molécule est effectué en fonction de la sévérité de l'inflammation des lésions, de leur localisation et du risque d'effets indésirables. Ainsi, les dermocorticoïdes d'activité très forte seront utilisés pour traiter les lésions situées au niveau des coudes, des genoux, des paumes et des plantes et ceux d'activité forte ou modérée seront plutôt utilisés au niveau des plis et des zones pileuses.

Le choix de la forme galénique est également conditionné par la localisation des lésions : la forme crème est utilisée pour les zones de plis et les muqueuses, la pommade pour les lésions sèches et les lotions ou shampoings pour le cuir chevelu.

Les effets indésirables principaux de ce traitement sont l'atrophie cutanée, l'eczéma de contact et les vergetures. Ils sont liés à divers facteurs : puissance de la molécule, durée du traitement, quantité employée, surface traitée, présence d'une occlusion (l'absorption est multipliée par 10 sous occlusion), état de la peau et âge du patient.

En particulier chez les nourrissons et les jeunes enfants, des effets systémiques peuvent apparaître lorsque le traitement est effectué sous occlusion ou en cas de traitement de grandes surfaces. Ils se traduisent notamment par un ralentissement de la croissance réversible à l'arrêt du traitement.

Un phénomène de tolérance peut se manifester après des applications prolongées et ininterrompues. Il se traduit par une inefficacité du traitement et par des effets indésirables qui, quant à eux, ont tendance à s'accroître.

Les dermocorticoïdes sont contre-indiqués en cas de lésions ulcérées ou d'infections cutanées. Certaines spécialités existent en association avec un kératolytique ou un analogue de la vitamine D3.

ii. Analogues de la vitamine D3 (79,81,83,84)

Les analogues de la vitamine D3 sont le calcipotriol et le calcitriol. Ils se lient à leur récepteur au niveau des kératinocytes et des lymphocytes.

Leur action permet de stimuler la différenciation des kératinocytes et d'inhiber leur prolifération. Ils inhibent également la prolifération des LT ce qui normalise la production de facteurs pro-inflammatoires. Leur efficacité est visible moins rapidement que celle des dermocorticoïdes. Ils peuvent être utilisés en traitement d'entretien.

Même si elles sont plutôt bien supportées au long cours, ces spécialités peuvent être irritantes en début de traitement et engendrer un prurit, une irritation ou un érythème cutané. L'utilisation d'une quantité trop importante de produit peut provoquer une hypercalcémie et une hypercalciurie. Il faut donc respecter une dose maximale de 100g par semaine, c'est pourquoi le traitement d'une surface corporelle supérieure à 40 % n'est pas indiqué.

Aujourd'hui, les analogues de la vitamine D3 sont, la plupart du temps, utilisés en association avec un dermocorticoïde, notamment la bétaméthasone.

iii. Association dermocorticoïde et kératolytique (79,81,83,84)

Le DIPROSALIC® est un exemple d'association d'un dermocorticoïde d'activité forte (la bétaméthasone) avec une substance kératolytique : l'acide salicylique. Il est utilisé en 1^{ère} intention chez l'adulte lorsque la lésion est très épaisse ou très squameuse. L'acide salicylique agit en diminuant la cohésion cornéocyttaire, ce qui permet une diminution de l'épaisseur de la couche cornée et donc une meilleure pénétration de la bétaméthasone.

Cette association existe sous forme de pommade ou de lotion. La lotion est privilégiée lorsque l'atteinte concerne le cuir chevelu, une zone pileuse ou un pli. L'application est espacée car l'action de l'acide salicylique permet un passage sanguin du dermocorticoïde plus important si l'usage est prolongé ou couvre une grande surface.

Les effets indésirables sont les mêmes que ceux d'un dermocorticoïde seul avec, en plus, des effets indésirables possibles dus au passage systémique de l'acide salicylique.

iv. Autres traitements locaux (79)

D'autres traitements locaux peuvent être utilisés tels que les émoullients. Ils permettent de diminuer la sécheresse cutanée et la formation de squames mais sont inefficaces sur l'inflammation.

Ces traitements sont souvent utilisés en parallèle des traitements locaux abordés précédemment ou en parallèle des traitements systémiques. Ils sont particulièrement utiles lors de traitement par acitrétine ou photothérapie, ces thérapies étant connues pour assécher particulièrement la peau.

b. Photothérapies (79,86–88)

Deux types de photothérapies sont utilisées dans le traitement du psoriasis : l'UVB spectre étroit (la plus utilisée) et la PUVAthérapie. Elles sont indiquées dans la prise en charge des formes modérées à sévères de psoriasis en plaques et de psoriasis en gouttes.

Le patient est orienté vers la photothérapie au regard de nombreux critères : sévérité et étendue des lésions, conséquence psychologique de la poussée, rapport bénéfice/risque par rapport à d'autres thérapies, disponibilité du patient (essentielle à l'observance des séances), nombre de séances cumulées lors des cures précédentes et présence ou non de contre-indication.

L'effet indésirable commun aux deux photothérapies est le risque cancérigène. Ce risque justifie la nécessité d'un suivi dermatologique et explique les contre-indications au traitement : prise d'immunosuppresseurs ou d'un traitement photosensibilisant, antécédant de mélanome ou d'autres cancers cutanés et des maladies entraînant un trouble de la réparation de l'ADN. Ces contre-indications sont écartées à la suite d'un examen clinique complet.

L'utilisation de la photothérapie est donc limitée au long cours par :

- Sa toxicité cumulative : le risque cancérigène est dépendant de la dose d'UV reçue. Pour limiter le risque accru de cancer cutané, le nombre de séances total pour un patient est limité à 250.
- Le rythme des séances : non adaptable à tous les modes de vie.

Son principe est d'exposer la peau aux UV provoquant ainsi des réactions photochimiques directes ou photosensibilisées avec des effets biologiques variés dont la diminution de la synthèse d'ADN. Les effets recherchés sont les effets antiprolifératifs et immunomodulateurs.

Il existe plusieurs protocoles pour augmenter progressivement les doses d'UV au long des séances. Une fois le résultat obtenu il n'y a pas de traitement d'entretien. Entre 10 et 20 séances sont nécessaires pour observer une amélioration notable.

i. PUVA (Psoralène Ultraviolet A) thérapie

La PUVAthérapie nécessite la prise d'un médicament 2h avant l'exposition : la Méladinine® (Méthoxsalène). Ce médicament est photosensibilisant et s'accumule préférentiellement dans les cellules épidermiques.

La photosensibilisation peut également être locale par application d'un produit sur les lésions 30min avant la séance ou par immersion d'un membre ou du corps dans de la Méladinine® sous forme de solution aqueuse (balnéoPUVA). Les séances se déroulent trois fois par semaine, espacées de 48h.

La référence pour une poussée étendue est la PUVAthérapie orale. Un blanchiment complet ou quasi-complet est observé après 15 à 25 séances dans 80 à 90 % des cas. La balnéoPUVA est plutôt utilisée chez les patients présentant un phototype foncé ou dans les psoriasis étendus et sévères avec de grandes plaques épaisses.

A cause de l'utilisation de Méladinine, cette thérapie est contre-indiquée chez les patients souffrant d'hypertension artérielle, d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale ainsi que chez les femmes enceintes ou allaitantes. Lors des séances et 12 heures après, une protection oculaire est nécessaire pour éviter le risque de cataracte.

ii. Photothérapie UVB à spectre étroit

La photothérapie UVB à spectre étroit ne nécessite pas de prise d'un médicament ou d'application d'un produit photosensibilisant. Les séances sont également effectuées trois fois par semaine mais pourraient être journalières.

Elle est nettement plus efficace pour les formes de psoriasis en gouttes et nummulaires que pour celles de psoriasis en plaques. L'efficacité est visible en 20 à 40 séances chez 60 à 90 % des patients.

Contrairement à la PUVAthérapie, celle-ci est possible chez les femmes enceintes ou allaitantes, les insuffisants rénaux et les insuffisants hépatiques.

Ce type de photothérapie a l'avantage de ne pas nécessiter de prise de psoralène, d'engendrer moins d'effets secondaires immédiats et de photosensibilisation médicamenteuse ainsi que de ne pas nécessiter une protection oculaire après la séance ce qui en fait la photothérapie la plus couramment utilisée.

c. Traitements systémiques conventionnels (53,89)

Les traitements systémiques conventionnels (méthotrexate, acitrétine, ciclosporine, aprémilast) sont indiqués dans le traitement des formes de psoriasis en plaques modérées à sévères, autrement dit, en cas d'une surface corporelle atteinte importante ($\geq 10\%$), d'une sévérité des lésions plus importante (PASI ≥ 10), d'un échec des traitements locaux ou d'un retentissement sur la qualité de vie (DLQI ≥ 10).

L'impact de la maladie sur la qualité de vie du patient a une conséquence directe sur le choix thérapeutique. L'efficacité du traitement sera alors évaluée par la satisfaction du patient en plus de l'amélioration clinique observée. Une amélioration clinique est considérée comme franche lorsqu'un PASI75 est obtenu.

i. Méthotrexate (79,90–93)

01. Indications et mécanisme d'action

Le méthotrexate est le traitement par voie orale de référence du psoriasis en plaques, il est utilisé en 1^{ière} intention en cas d'échec des thérapies locales.

En plus de son indication dans le psoriasis en plaques, le méthotrexate est indiqué dans le traitement de fond du rhumatisme psoriasique sévère de l'adulte (pour les formes périphériques et non pour les formes axiales) et peut être utilisé dans le traitement de formes graves de psoriasis : l'érythrodermie psoriasique et le psoriasis pustuleux généralisé.

Le méthotrexate possède également une indication dans le traitement de la maladie de Crohn ce qui est intéressant car les patients psoriasiques sont plus à risque de développer cette pathologie que la population générale.

Il intervient dans le métabolisme de l'acide folique en inhibant la *dihydrofolate reductase* empêchant ainsi la réduction de l'acide folique. Ce mécanisme inhibe la synthèse des acides nucléiques entravant alors la synthèse de l'ADN et donc la phase S du cycle cellulaire. Ce mode d'action explique que le méthotrexate soit efficace sur les cellules à prolifération rapide telles que les kératinocytes épidermiques dans le cas du psoriasis mais est aussi à l'origine de ses toxicités.

Ce traitement a un effet antiprolifératif, anti-inflammatoire, immunomodulateur sur les LT et les cellules de Langerhans et anti-angiogénique.

02. Place dans la stratégie thérapeutique

La prise du traitement est hebdomadaire suivie par la prise d'acide folique 24 à 48h après pour protéger les cellules saines et diminuer les risques d'effets toxiques. Elle s'effectue par voie orale ou sous-cutanée (privilégiée en cas d'intolérance digestive de la forme orale). Les effets bénéfiques du traitement peuvent être constatés dès le 1^{er} mois. La réponse PASI75 à la semaine 16 des patients sous méthotrexate est de 60 % pour une dose de 15mg par semaine.

Son principal inconvénient réside dans ses toxicités, notamment hépatique, nécessitant une surveillance rapprochée, toutes les semaines au début du traitement puis tous les mois (surveillance de la fonction rénale, surveillance du bilan hépatique et hématologique). Ses effets indésirables les plus fréquents découlent de ces toxicités : élévation des enzymes hépatiques, risque de complications

infectieuses (en particulier pulmonaire) et altération du bilan sanguin (leucopénie, thrombopénie, anémie).

L'interaction entre le méthotrexate et de nombreux médicaments entraîne une augmentation possible de ces effets indésirables, entre autres, par modification de la liaison du méthotrexate à l'albumine (notamment avec les salicylés, les barbituriques, les contraceptifs oraux, les tétracyclines et les sulfamides) ou par diminution de son élimination rénale (concerne de nombreux antibiotiques tels que les pénicillines, les glycopeptides, les sulfamides et la ciprofloxacine). Les associations à d'autres médicaments sont donc à surveiller.

Des anomalies congénitales majeures ont été observées chez 6,6 % des naissances viables suite à un traitement par faible dose de méthotrexate chez la mère. Un moyen de contraception efficace doit donc être utilisé au cours du traitement et jusqu'à 3 mois après arrêt pour les femmes et 5 mois après arrêt pour les hommes.

Il s'agit du traitement général du psoriasis le moins onéreux avec un coût de traitement par voie orale par mois inférieur à 10€. La voie injectable représente un coût de traitement compris entre 48,07€ et 76,65€ par mois en fonction du dosage utilisé.

ii. Acitrétine (79,94,95)

01. Indications et mécanisme d'action

L'acitrétine est commercialisée sous le nom de SORIATANE®. Elle est utilisée en 2^{ème} intention dans le traitement par voie orale du psoriasis en plaques. Elle est également indiquée dans les formes modérées à sévères de psoriasis pustuleux et de psoriasis palmoplantaire. Cependant, elle n'a pas d'indication dans le rhumatisme psoriasique.

Elle peut être utilisée en monothérapie ou associée à la PUVAthérapie avec laquelle elle a un effet synergique. Son association avec le méthotrexate est contre-indiquée.

L'acitrétine est un dérivé de la vitamine A et un analogue aromatique de l'acide rétinoïque. Elle possède plusieurs actions :

- Elle se lie à des récepteurs nucléaires : les récepteurs de l'acide rétinoïques et les récepteurs X des rétinoïdes. Suite à cette liaison, elle régule la transcription de gènes pour favoriser la différenciation des kératinocytes et diminuer leur prolifération.

- Elle possède des propriétés anti-inflammatoires en inhibant la migration des polynucléaires neutrophiles du derme vers l'épiderme.
- Elle possède des propriétés immunomodulatrices inhibant la présentation d'antigènes par les CPA présentes au niveau de l'épiderme.

02. Place dans la stratégie thérapeutique

L'acitrétine a l'avantage de ne pas posséder d'effet immunosuppresseur, elle a donc une place particulière dans les cas de psoriasis sévère associé à une immunodépression ou à une tumeur.

Cette thérapie présente certains inconvénients. Tout d'abord, l'apparition d'effets secondaires peut être sévère et rapide (en 15 jours du fait de sa demi-vie) mais celle de son efficacité est lente : 6 à 8 semaines. Sa posologie dépend de la dose minimale efficace mais aussi de la dose maximale tolérée. Par exemple, la sécheresse des muqueuses due au traitement peut être très importante ce qui limite l'augmentation du dosage.

C'est un médicament hautement tératogène : 20 à 30 % des enfants exposés au premier trimestre de grossesse sont victimes de malformations. De plus, après l'ingestion d'alcool, la transformation de l'acitrétine en étrétinate est favorisée. Cette molécule, également tératogène, possède une demi-vie plus longue (120 jours). Ces deux points expliquent les nombreuses contraintes accompagnant la prise de ce traitement chez les femmes en âge de procréer :

- Une contraception efficace est nécessaire à compter d'un mois avant le début du traitement et jusqu'à trois ans après la fin.
- Un test de grossesse doit être effectué tous les mois pendant le traitement (conditionnant sa délivrance) et au minimum tous les trois mois pendant les trois ans qui suivent l'arrêt du traitement.
- La consommation d'alcool doit être interrompue pendant le traitement et jusqu'aux deux mois qui suivent son arrêt.

Les dons du sang ne sont pas possibles au cours du traitement et jusqu'à 3 ans après la fin du traitement (en raison du risque potentiel si une femme enceinte est transfusée) et une surveillance du bilan lipidique doit être effectuée un mois après le début du traitement puis tous les trois mois du fait de l'impact possible du traitement sur celui-ci. Chez l'enfant, l'utilisation de l'acitrétine est à effectuer en dernier recours car elle peut causer des troubles de la croissance et du développement osseux.

En comparaison aux thérapies ciblées ce traitement est peu onéreux : 21,05 à 45,75€ pour un mois de traitement en fonction du dosage utilisé.

iii. Ciclosporine (79,96,97)

01. Indications et mécanisme d'action

La ciclosporine a montré son efficacité dans le psoriasis en plaques, le psoriasis pustuleux palmoplantaire et le psoriasis érythrodermique. Elle n'est cependant pas efficace sur le rhumatisme psoriasique.

Elle agit en tant qu'inhibiteur de la calcineurine. Cette inhibition aboutit à son effet immunosuppresseur par l'inhibition de la transcription de gènes permettant la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (notamment de l'IL-2, l'IL-4) et la synthèse de GM-CSF par les LT.

02. Place dans la stratégie thérapeutique

La ciclosporine est prescrite chez certains patients en dose d'entretien continu sur maximum 2 ans et chez d'autres patients sur une cure courte de 8 à 12 semaines chaque année afin d'améliorer leur qualité de vie en prévision de l'été. Malgré ce traitement par courte durée, 30 % des patients conservent les bénéfices de leur traitement 6 mois après l'arrêt. Cependant, de par sa prise matin et soir, cette thérapie est plus contraignante au quotidien que d'autres thérapies orales.

En tant qu'immunosuppresseur, ce traitement expose les patients à un risque accru de développer une infection ou une forme de cancer et ne peut donc pas être utilisé en concomitance avec une PUVAthérapie. Il est également connu pour être néphrotoxique et hépatotoxique. Contrairement au méthotrexate et à l'acitrétine, la ciclosporine a l'avantage de ne pas être tératogène.

Parmi ses effets indésirables les plus fréquents se trouvent : l'hyperlipidémie, le dysfonctionnement rénal et l'augmentation de l'hypertension artérielle. Son rapport bénéfice/risque est donc meilleur chez les patients jeunes, sans surpoids et ne souffrant pas d'hypertension artérielle.

La ciclosporine est un médicament à marge thérapeutique étroite : la moindre variation de concentration sanguine du médicament peut provoquer des effets indésirables et/ou une perte d'efficacité. Or, sa métabolisation par les cytochromes P450 la rend particulièrement sensible aux inhibiteurs (dont les macrolides et les antifongiques azolés) et aux inducteurs enzymatiques (dont la rifampicine). De plus, il faut faire attention à la prise de traitements pouvant avoir un effet synergique avec sa néphrotoxicité (dont les aminosides, la ciprofloxacine et le triméthoprime). Un inconvénient de ce traitement réside donc dans ses multiples possibilités d'interactions.

L'effet thérapeutique est visible au bout de 4 semaines de traitement et est maximal au bout de 8 à 12 semaines. La rechute est plus tardive après une diminution progressive des doses que lors d'un arrêt brutal. Elle survient en moyenne 3 à 4 mois après l'arrêt du traitement. A une dose de 2,5mg/kg/j, 30 à 60 % des patients obtiennent un PASI75. Pour une dose de 5mg/kg/j, entre 50 et 90 % des patients obtiennent un PASI75.

Le coût du traitement varie de 18,30 à 180,20€ par mois en fonction du dosage utilisé.

iv. Aprémilast (53,79,98–100)

01. Indications et mécanisme d'action

Depuis 2015, l'aprémilast, commercialisé sous le nom de OTEZLA[®], est indiqué en seconde intention, après un échec ou une intolérance à un autre traitement systémique ou à la PUVAthérapie, chez les patients adultes, dans le psoriasis en plaques chroniques modéré à sévère et dans le traitement de fond du rhumatisme psoriasique actif. Dans le traitement du rhumatisme psoriasique, il peut être utilisé seul ou en association d'un traitement de fond antirhumatismal.

L'aprémilast est un inhibiteur de la phosphodiesterase 4, enzyme permettant la dégradation de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc). Ce médicament augmente les taux intracellulaires d'AMPc ce qui diminue l'expression de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-23, IL-17) et augmente l'expression de cytokines anti-inflammatoires (IL-10) pour diminuer l'inflammation.

02. Place dans la stratégie thérapeutique

L'avantage de ce traitement est qu'il comporte moins d'effets indésirables et moins de contre-indications que les traitements précédents. Les seules contre-indications à prendre en compte sont l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients et la grossesse. Les effets indésirables fréquents sont des troubles gastro-intestinaux, des céphalées, des infections des voies respiratoires supérieures et une perte de poids. Aucun suivi biologique n'est nécessaire. Sa bonne tolérance en fait un bon traitement pour retarder la mise sous thérapie ciblée.

Du fait de sa métabolisation par les cytochromes p450, l'association à des médicaments inhibiteurs ou inducteurs de ceux-ci doit être surveillée.

Tout comme pour la ciclosporine, la prise du médicament s'effectue deux fois par jour ce qui est source de contrainte pour le patient.

Un de ses principaux inconvénients réside dans la présence de cas fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$) de dépressions et peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) d'idées et de comportements suicidaires qui ont été rapportés chez des patients présentant, ou non, des antécédents.

L'efficacité de ce traitement par rapport au placebo a été démontrée par deux études (ESTEEM-1 et ESTEEM-2) menées sur 1257 patients présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère. Elles ont montré que le traitement était significativement plus efficace avec un PASI75 atteint par, respectivement dans chaque étude, 33,1 et 28,8 % des patients à la semaine 16.

Son coût varie en 250,62 et 518,53 € par mois en fonction du dosage utilisé ce qui en fait la thérapie par voie orale (hors thérapies ciblées) la plus onéreuse dans le traitement du psoriasis malgré une efficacité relativement modeste.

d. Thérapies ciblées (5,100–105)

La compréhension des mécanismes physiopathologiques du psoriasis ont permis le développement de nouvelles thérapies appelées « thérapies ciblées ». Elles ont la particularité d'intervenir au niveau de la cascade cytokinique ou des voies de signalisation intracellulaires sur une cible spécifique permettant ainsi d'agir sur l'inflammation ainsi que sur la différenciation et la prolifération des kératinocytes (Figure 19). L'apparition de ces nouvelles thérapies a augmenté l'efficacité de la prise en charge de la maladie et la diversification de l'arsenal thérapeutique. Ces molécules peuvent être issues de la biotechnologie.

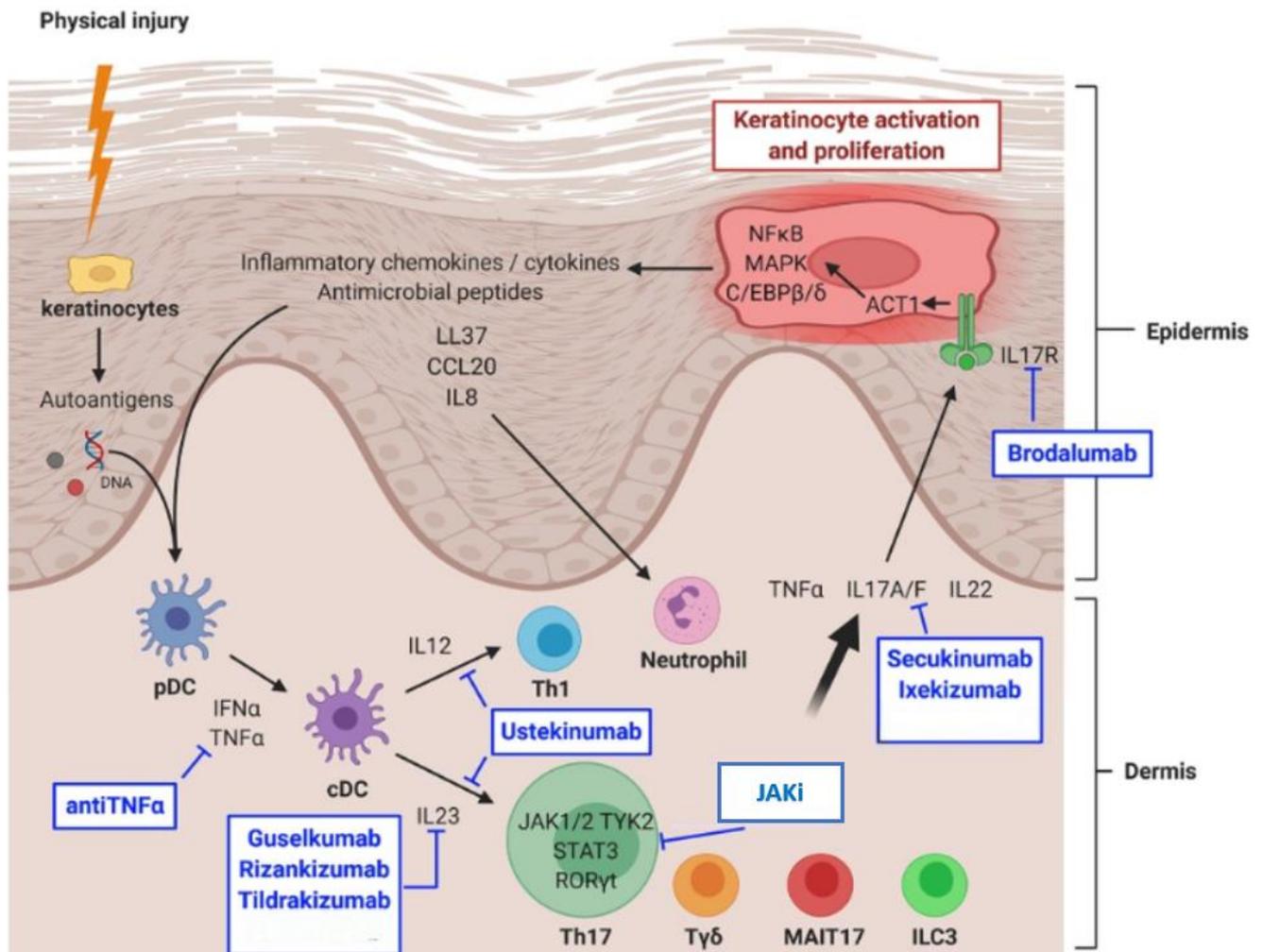


Figure 19 : Mécanisme d'action des thérapies ciblées utilisées dans la prise en charge du psoriasis (106)
(Image modifiée)

A partir de 2003, les thérapies ciblant le TNF α sont les premières thérapies ciblées obtenant une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la prise en charge du psoriasis. De nouvelles cibles sont venues diversifier le choix des thérapies ciblées avec, en 2009, l'obtention d'une AMM dans le psoriasis d'un ACm anti-IL-12/23 suivie par des ACm anti-IL-17 puis des ACm anti-IL-23 en 2015 et 2017.

Ces thérapies ciblées sont indiquées dans la prise en charge du psoriasis modéré à sévère ayant un fort retentissement sur la qualité de vie en relai des traitements systémiques conventionnels de 1^{ère} ligne en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indications à ceux-ci.

Les recommandations de la Société Française de Dermatologie placent l'adalimumab (ACm anti-TNF α) et l'ustékinumab (ACm anti-IL-12/23 abordé dans la partie VI) en thérapie ciblée de 1^{ère} ligne. Après un échec d'une thérapie ciblée de 1^{ère} ligne ou lors d'une contre-indication à celle-ci, la stratégie utilisée est une stratégie dite rotationnelle : le traitement est alors défini en fonction des comorbidités (MICI, troubles psychiatriques), des contre-indications (grossesse, antécédent cardiovasculaire), des effets indésirables et des antécédents médicamenteux parmi les traitements existants. Les thérapies ciblant l'IL-23 (ACm anti-IL-12/23 et ACm anti-IL-23) seront abordées dans la partie VI.

i. Thérapies ciblant la voie du TNF α (28,34–46)

01. Indications et mécanisme d'action

Historiquement, les thérapies ciblant le TNF α sont les premières thérapies ciblées utilisées dans le traitement du psoriasis. Les quatre d'entre elles indiquées dans cette maladie sont :

- L'éтанercept (Enbrel[®]) : il s'agit d'une protéine de fusion alliant le récepteur soluble p75 du TNF α et le fragment commun (Fc) d'une immunoglobuline (Ig) humaine IgG1. Elle se lie de manière compétitive au TNF α soluble et membranaire l'empêchant ainsi de se fixer sur ses cellules cibles.
- L'infliximab (Remicade[®]) : ACm chimérique IgG1 dont 25% de la structure est d'origine murine.
- L'adalimumab (Humira[®]) : ACm humain IgG1 recombinant.
- Le certolizumab (Cimzia[®]) : dernière biothérapie ciblant le TNF α mise sur le marché. Il s'agit d'un anticorps humanisé recombinant conjugué à du polyéthylène glycol. Il ne possède pas le Fc de l'immunoglobuline contrairement aux autres ACm dirigés contre le TNF α .

De nos jours, des médicaments biosimilaires de ces spécialités ont été développés et commercialisés.

Un des rôles clés du TNF α dans le psoriasis est l'activation des mDC par les pDC. Il intervient également directement au niveau des kératinocytes où la fixation à son récepteur induit la production d'un large panel de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires par les kératinocytes. Les anti-TNF α se lient spécifiquement au TNF α ce qui bloque l'interaction avec son récepteur.

En bloquant cette activation des mDC, ils inhibent la sécrétion des cytokines qui permettent l'activation des LTh1, LTh17 et des LTh22 (Figure 19). Ils agissent donc sur trois voies distinctes pour inhiber l'apparition des lésions psoriasiques et de la boucle inflammatoire à l'origine du maintien des lésions. La voie IL-17/IL-23 est réprimée par l'inhibition de la synthèse d'IL-23 par les DC.

L'adalimumab et l'infliximab sont également indiqués dans le traitement de la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique ce qui en fait un avantage dans la prise en charge des patients psoriasiques souffrant d'une MICI. L'absence de région Fc chez le Certolizumab entraîne une impossibilité de transport via le récepteur néonatal à travers le placenta. Il a donc l'avantage de pouvoir être utilisé chez la femme enceinte.

L'infliximab nécessite une injection toutes les 8 semaines, l'adalimumab toutes les deux semaines et l'éтанercept une à deux fois par semaine.

02. Place dans la stratégie thérapeutique

Bien qu'aucune étude comparant les différentes spécialités n'existe, une méta-analyse a montré que l'infliximab était la thérapie ciblant le TNF α la plus efficace (80 % des patients présentent une réponse PASI75 à la 10^{ème} semaine de traitement) suivie de l'adalimumab (71 % des patients présentent une réponse PASI75 à la 16^{ème} semaine de traitement) et de l'éta nercept (49 % des patients présentent une réponse PASI75 à la 12^{ème} semaine de traitement).

Le principal effet indésirable associé à ces thérapies est l'augmentation du risque infectieux, et notamment du risque d'infections graves au niveau des voies respiratoires et de la peau. Ce risque semble plus important sous adalimumab et infliximab. Cependant, une étude n'a montré aucune augmentation significative du risque chez les patients sous éta nercept.

Paradoxalement, l'apparition de lésions psoriasiformes peut avoir lieu sous cette thérapie. Ce psoriasis paradoxal touche 2 à 5 % des patients traités. Il est spécifique de ces thérapies : c'est un effet de classe. Il disparaît à l'arrêt du traitement mais réapparaît chez 50 à 80 % des patients si une thérapie antagoniste du TNF α est de nouveau employée. Ce phénomène est dû à l'inhibition du TNF α qui supprime son rétrocontrôle négatif sur les pDC. Une surproduction continue d'IFN α apparaît. Il en résulte une inflammation innée (non médiée par les lymphocytes) continue (Figure 20).

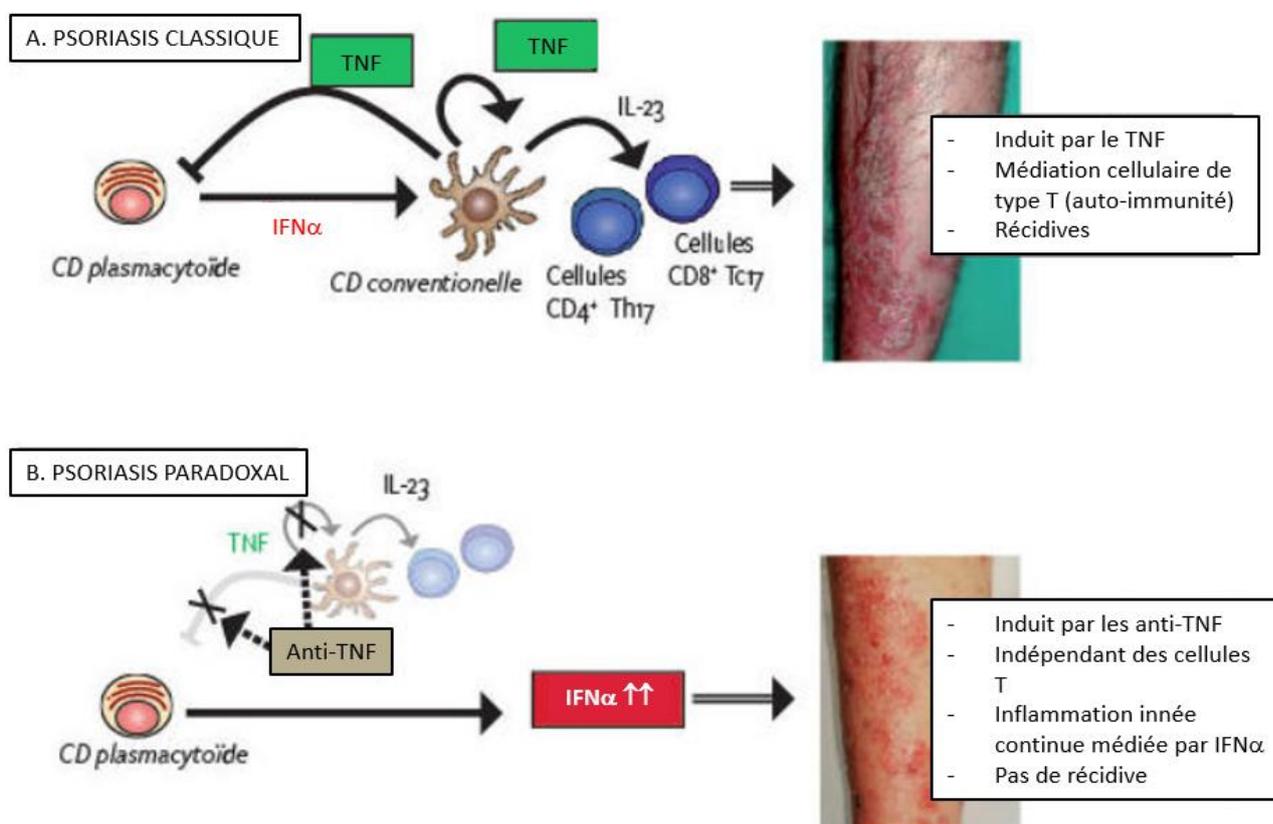


Figure 20 : Physiopathologie du psoriasis paradoxal (117)

Les thérapies anti-TNF α sont contre-indiquées dans l'insuffisance cardiaque modérée à sévère et doivent être utilisées avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère. En effet, dans les essais cliniques, une aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive et une augmentation de la mortalité par cette pathologie ont été observées. Des cas de survenues d'insuffisance cardiaque congestive ont également été rapportés chez des patients dépourvus d'antécédant cardiovasculaire (< 0,1 %).

D'autres inconvénients de ces biothérapies sont à prendre en compte dont :

- Leur coût : 668,72€ par mois de traitement par certolizumab (contre moins de 10€ par mois pour un traitement par méthotrexate par voie orale).
- L'apparition possible d'anticorps anti-médicament : ce phénomène s'observe surtout lors de traitement par infliximab (28 % des patients traités en traitement d'entretien du psoriasis sans traitement immunomodulateur concomitant) ce qui s'explique par sa structure chimérique mais également chez les patients sous adalimumab (8,4 à 10 % des patients traités) entraînant une perte de leur efficacité au cours du temps.
- L'apparition possible de maladies auto-immunes : des cas de lupus et de syndrome de type lupus ont été rapportés mais ils restent très peu fréquents (2 patients sur 3441 sous adalimumab lors des essais cliniques).
- La prise de poids : cet effet indésirable concerne surtout les cas de psoriasis sévères et les hommes. Une prise de poids a été observée chez 48,2 % des patients sous infliximab.

ii. Thérapie ciblant la voie de l'IL-17 (66,101,115,118–122)

01. Indications et mécanisme d'action

Trois ACm ciblant l'IL-17A ou son récepteur l'IL-17RA ont une indication dans le psoriasis par deux mécanismes d'action différents :

- Le brodalumab (Kyntheum[®]) est un ACm humanisé IgG2. Il se lie au récepteur IL-17RA avec une affinité élevée et bloque les activités biologiques de l'IL-17A, l'IL-17F, l'IL-17A/F, l'IL-17C et l'IL-17E qui sont des cytokines pro-inflammatoires.

- L'ixékizumab (Taltz®) est un ACm humanisé IgG4 et le sécukinumab (Cosentyx®) est un ACm IgG1/κ entièrement humain. Ils se lient de manière spécifique et avec une affinité élevée à l'IL-17A et bloquent les réponses biologiques que l'IL-17A induit ou régule en inhibant sa liaison avec ses récepteurs. Cependant, ils ne se lient pas aux IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E et IL-17F.

En plus de leur indication dans le psoriasis en plaque, le sécukinumab et l'ixékizumab sont également indiqués dans le rhumatisme psoriasique, seuls ou en association avec le méthotrexate, après échec d'un précédent traitement de fond antirhumatismal non biologique.

L'IL-17 est une cytokine clé dans la physiopathologie du psoriasis et produite par les cellules productrices d'IL-17. Elle permet le développement des lésions en étant à l'origine de l'activation de la sécrétion de médiateurs pro-inflammatoires (facteurs de croissance, cytokines pro-inflammatoires) notamment par les kératinocytes ce qui provoque la formation d'une boucle inflammatoire. Les ACm anti-IL-17 ou anti-IL-17RA permettent d'inactiver l'action de l'IL-17 aboutissant à une réduction de l'inflammation (Figure 19).

02. Place dans la stratégie thérapeutique

Plusieurs études ont comparé les antagonistes de l'IL-17 à d'autres biothérapies.

Parmi elles, l'essai UNCOVER-3 a comparé l'efficacité de l'ixékizumab avec celle de l'éta nercept (protéine de fusion anti-TNFα) chez des patients souffrant de psoriasis en plaques modéré à sévère. A la semaine 12, 62,2 % des 386 patients sous ixékizumab (à une posologie de 80mg toutes les 4 semaines) ont obtenu une réponse PASI90 contre 25,7 % des 382 patients sous éta nercept (à une posologie de 50mg, 2 fois par semaines).

Trois autres études (CLEAR, IXORA-S et AMAGINE) ont montré la supériorité de l'efficacité des trois ACm anti-IL-17 par rapport à l'ustékinumab (anti-IL-12/23). Nous les détaillerons dans la partie suivante.

Comme pour toutes les biothérapies, l'augmentation du risque d'infections des voies respiratoires hautes est l'effet indésirable retrouvé le plus fréquemment. D'autres effets indésirables ont été décrits et interviennent dans le choix de la prescription de ces traitements :

- Bien qu'aucune relation causale n'ait été établie, plusieurs cas de suicide ont été observés chez des patients traités par brodalumab. Ces patients souffraient de troubles psychiatriques sous-jacents, c'est pourquoi des précautions doivent être prises avec ce type de patients. Malheureusement, les comorbidités psychiatriques restent fréquentes chez les patients psoriasiques, notamment la dépression, ce qui peut limiter l'utilisation de cette thérapie.

- Des cas de neutropénies légères, transitoires et réversibles ont été observés sans nécessité d'arrêt du traitement. Elles n'ont pas été associées à des infections graves.
- Un risque légèrement augmenté de déclenchement ou d'exacerbation des MICI a été observé. La prescription de ces médicaments chez des patients souffrants de ces maladies doit donc faire l'objet d'une surveillance étroite.

Contrairement aux thérapies ciblant le TNF α , le sécukinumab a une immunogénicité faible : seulement 0,4 % des patients traités développent des anticorps anti-médicament, ces derniers n'entravent pas l'activité du médicament. De même, pour le brodalumab, 2,2 % des patients traités développent des anticorps anti-médicament qui n'entravent pas son activité. Cependant, pour l'ixékizumab, 1 % des patients ont développé des anticorps anti-médicament dit « neutralisants » donc associés à une baisse de la réponse clinique.

Le traitement par ixékizumab ou par sécukinumab nécessite une injection sous-cutanée toutes les 4 semaines et le traitement par brodalumab nécessite une injection sous-cutanée toutes les deux semaines. Les trois thérapies ont un coût similaire avoisinant 900€ par mois de traitement.

iii. Inhibiteurs des Janus Kinases (123–126)

01. Indications et mécanisme d'action

Deux thérapies inhibitrices des JAK ont une AMM dans le traitement du rhumatisme psoriasique (il n'existe pas d'indication pour le psoriasis cutané) : le tofacitinib, inhibiteur de JAK1 et JAK3 commercialisé sous le nom de XELJANZ® (indication obtenue en 2018) et l'upadacitinib, inhibiteur de JAK1, commercialisé sous le nom de RINVOQ® (indication obtenue en 2021).

Ces thérapies agissent en inhibant de manière sélective les JAK ce qui bloque l'activation de STAT et donc l'expression de nombreux gènes codant pour des cytokines pro-inflammatoires. La signalisation de cytokines impliquées dans la physiopathologie du psoriasis (IL-23, IL-12, IL-22, IFN γ) est alors bloquée (Figure 19).

Ces thérapies n'étant pas des ACm, la prise par voie orale est possible. La prise par voie cutanée est, a priori, réalisable. Elle permettrait d'éviter les inconvénients de la voie orale. Cependant, à l'heure actuelle, aucune étude n'a encore été effectuée sur l'utilisation des inhibiteurs de JAK via cette voie dans la prise en charge du psoriasis.

02. Place dans la stratégie thérapeutique

L'étude SELECT-PsA 1 a comparé l'upadacitinib et l'adalimumab (ACm anti-TNF α) chez 1705 patients atteints de rhumatisme psoriasique présentant un échec à un traitement de fond antirhumatismal conventionnel. De plus, l'étude OPAL BROADEN a comparé le tofacitinib à l'adalimumab chez 422 patients atteints de rhumatisme psoriasique présentant un échec à un traitement de fond antirhumatismal conventionnel. Ces deux études n'ont montré ni de supériorité, ni d'infériorité d'efficacité des inhibiteurs de JAK sur l'adalimumab.

Un inconvénient important de ces thérapies est l'augmentation du risque d'apparition de maladies thrombo-emboliques (notamment d'infarctus du myocarde), d'infections graves et de certaines tumeurs malignes restreignant sa place dans la stratégie thérapeutique. Suite à l'identification de ces risques, l'ANSM recommande de ne les utiliser qu'uniquement en dernier recours chez les patients de plus de 65 ans, les fumeurs ou anciens fumeurs, les patients à risque de cancers ou d'infections graves ainsi que chez les patients présentant un facteur de risque cardiovasculaire (insuffisance cardiaque, traitements par oestroprogestatifs, immobilisation ...).

De plus, leur métabolisation par les CYP3A4 les rend sensibles à de nombreuses interactions avec de nombreux médicaments inducteurs ou inhibiteurs de ces cytochromes et explique leur contre-indication en cas d'insuffisance hépatique sévère. Ces interactions peuvent être à l'origine d'une augmentation de ses toxicités, notamment hépatique, par inhibition de son métabolisme.

Contrairement à l'upadacitinib qui ne nécessite qu'une prise journalière du fait de sa forme à libération prolongée, le tofacitinib nécessite deux prises par jour ce qui est source de contrainte pour le patient. Cependant, ce dernier a l'avantage d'être également indiqué dans la rectocolite hémorragique.

Le coût d'un mois de traitement compris entre 626,48 € (pour l'upadacitinib) et 692,28 € (pour le tofacitinib).

Les inhibiteurs de JAK élargissent l'arsenal thérapeutique. En revanche, les nombreuses contraintes à leur utilisation ainsi que leur absence de supériorité d'efficacité les placent, selon l'EULAR (the European Alliance of Associations for Rheumatology), en 3^{ème} ligne après échec d'un traitement conventionnel puis échec d'une première autre thérapie ciblée. La Haute Autorité de Santé (HAS) a estimé leur Service Médical Rendu (SMR) comme étant faible (pour l'upadacitinib) ou modéré (pour le tofacitinib).

iv. Conclusion (3,113,127)

Le développement des thérapies ciblées est une avancée considérable dans le traitement du psoriasis permettant de traiter des patients jusqu'à présent en échec thérapeutique. Elles ont montré une grande efficacité par rapport aux thérapies conventionnelles permettant de viser une amélioration de PASI supérieure à un PASI75. Bien que leur efficacité soit remarquable, les récives à l'arrêt sont très fréquentes (plus de 90% deux ans après la dernière injection). Les thérapies ciblées restent donc des traitements nécessitant une prise continue sur le long terme.

De plus, les thérapies ciblées permettent d'éviter les toxicités qu'engendrent les thérapies conventionnelles comme la toxicité rénale de la ciclosporine ou la toxicité hépatique du méthotrexate. Elles permettent également d'éviter les interactions médicamenteuses auxquelles le méthotrexate et la ciclosporine sont particulièrement sensibles.

Le rythme d'injection (une injection toutes les 4 semaines pour l'ixékizumab et le sécukinumab) permet d'alléger les contraintes liées à la prise du traitement.

Les inhibiteurs des Janus Kinases font toutefois exception parmi les thérapies ciblées. En effet, ils sont sensibles aux interactions médicamenteuses et nécessitent au minimum une prise quotidienne.

L'ensemble de ces thérapies conserve, malgré tout, des éléments communs dont leur mécanisme d'action bloquant l'immunité. Ces traitements entraînent donc une majoration du risque d'infection et présentent des contre-indications communes : hypersensibilité à la substance active ou à un des excipients, infections actives (tuberculose) et injection de vaccins vivants atténués.

La découverte de ces thérapies a permis un enrichissement conséquent de l'arsenal thérapeutique et a ouvert la voie à de nombreuses possibilités de traitements.

VI. Les thérapies ciblant l'IL-23 (61)

L'importance de l'axe IL-23/IL-17 dans la physiopathologie du psoriasis a été montrée dans de nombreuses études. Après les thérapies ciblant le TNF α , les ACm anti-IL-23 représentent une deuxième génération d'ACm développée dans le traitement du psoriasis en parallèle des ACm anti-IL-17.

Avant l'année 2000, le fait que l'IL-12 soit composée de deux sous-unités protéiques (p40 et p35) était déjà connu, de même que la présence d'un niveau élevé de la sous-unité protéique p40 au niveau des lésions psoriasiques. La présence de cette sous-unité protéique avait alors été attribuée à une présence d'IL-12 lui donnant un rôle prépondérant dans la physiopathologie du psoriasis. L'apparition des lésions avait alors été associée à l'activation des LTh1.

En 2000, la sous-unité protéique p19 a été découverte ainsi que son association avec la p40 pour former l'IL-23. Il a alors été mis en évidence que le niveau élevé de la p40 observé au niveau des lésions psoriasiques n'était pas dû à l'IL-12 (la sous unité protéique p35 n'étant pas augmentée dans les lésions) mais à l'IL-23 (dont la sous-unité p19 apparaît également augmentée).

Le rôle de l'IL-23 dans la physiopathologie du psoriasis, notamment son rôle dans l'activation de lymphocytes appelés « Th17 », a alors été mis en évidence en 2003 ainsi que la voie IL-23/IL-17. Cette voie est, de nos jours, considérée comme la voie majeure impliquée dans l'apparition des lésions psoriasiques. L'efficacité de l'ustékinumab (ACm anti-IL-12/23), considérée jusqu'alors comme spécifique de l'IL-12, est finalement associée à son rôle d'inhibition de l'IL-23.

Ces découvertes ont rendu possible le développement de nouvelles thérapies ciblant de manière spécifique cette nouvelle interleukine : les ACm anti-IL-23, qui ciblent la sous-unité p19 de l'IL-23. Leur efficacité (Figure 21) semble venir confirmer l'importance de la voie IL-17/IL-23.



Figure 21 : Patient souffrant d'un psoriasis palmoplantaire traité par guselkumab (128)
(A) Semaine 0 ; (B) Semaine 4 ; (C) Semaine 32

a. Mécanisme d'action des thérapies ciblant les sous-unités p40 ou p19 de l'IL23 (66,115,129)

L'ustékinumab cible la sous-unité protéique p40 partagée par l'IL-23 et l'IL-12. Contrairement à lui, les anti-IL-23 ciblent la sous-unité protéique p19 (spécifique de l'IL-23) (Figure 22). Cette nouvelle cible permet aux ACm anti-IL-23 leur sélectivité et leur affinité pour l'IL-23. Cette inhibition entrave l'axe IL-17/IL-23 et aboutit à une régulation négative de la production des cytokines pro inflammatoires impliquées dans le développement du psoriasis.

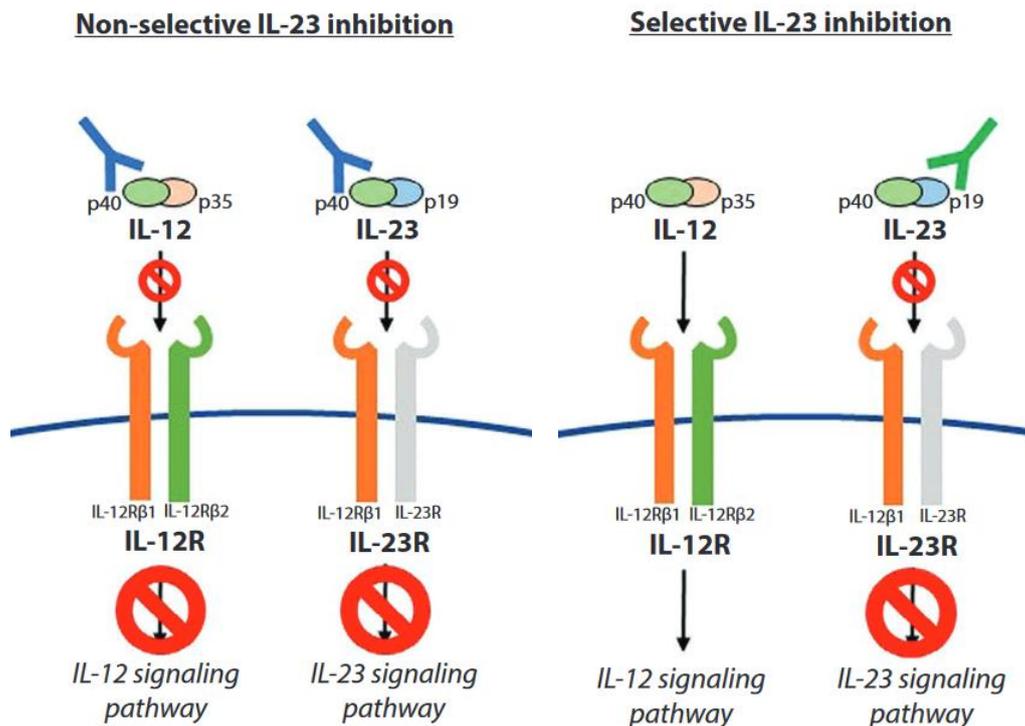


Figure 22 : Différence de mode d'action entre une thérapie ciblant l'IL-12 et l'IL-23 et une thérapie ciblant uniquement l'IL-23 (129)

Les IL-12 et IL-23 ont un rôle commun : l'activation des LTh aboutissant à une réponse à l'origine de l'apparition des lésions psoriasiques et de la boucle inflammatoire à l'origine du maintien des lésions (vu dans la partie IV).

L'IL-12 permet l'activation des LTh1 à l'origine de la production de l'IFN γ . L'IL-23, quant à elle, permet l'activation des cellules à l'origine de la production de l'IL-17 (neutrophiles, LTh17, lymphocytes T $\gamma\delta$, lymphocytes NK, MAIT et ILC 3) et a un rôle dans l'activation des LTh22 à l'origine de la production d'IL-22.

Les cytokines produites par ces LT (LTh1, LTh17 et LTh22) ont un rôle dans l'activation des kératinocytes à l'origine de la production d'un grand nombre de facteurs pro-inflammatoires conduisant à une boucle inflammatoire ainsi que dans leur hyperprolifération et leur différenciation anormale.

La sous-unité p40 étant commune à l'IL-12 et l'IL-23, son inhibition affecte les réponses LTh1, LTh17 et LTh22. L'inhibition de la sous-unité p19, quant à elle, affecte les réponses LTh17 et LTh22 (Figure 19). Les cellules productrices d'IL-17 étant activées par l'IL-23, leur réponse est également altérée par les deux types de thérapies. Ainsi, l'inhibition de l'IL-23 va inhiber la production de cytokines pro-inflammatoires impliquées dans la physiopathologie du psoriasis (telles que l'IL-17 et l'IL-22) et donc empêcher la prolifération et la différenciation anormale des kératinocytes épidermiques à l'origine de l'apparition des lésions psoriasiques.

b. Thérapie ciblant les voies de l'IL-12 et de l'IL-23 (101,130,131)

i. Indications

L'ustékinumab est le seul ACm dirigé contre les IL-12 et IL-23 disponible dans le traitement du psoriasis notamment du psoriasis en plaques modéré à sévère et dans le rhumatisme psoriasique. Il est commercialisé sous le nom de STELARA®.

Une étude a été effectuée pour évaluer son efficacité sur le rhumatisme psoriasique (PSUMMIT-1) chez des patients naïfs de biothérapies à des posologies de 45mg (chez 205 patients) et de 90mg (chez 204 patients). Une réponse à ACR20 au bout de 24 semaines a été obtenue chez respectivement 42,4 % et 49,5 % des patients ce qui a valu une extension de son indication en juillet 2013 au rhumatisme psoriasique, seul ou en association avec le méthotrexate, après échec d'un précédent traitement de fond antirhumatismal non biologique.

L'ustékinumab est également indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn et dans la rectocolite hémorragique ce qui est un avantage car il s'agit de comorbidités potentielles du psoriasis.

Ce traitement nécessite une injection sous-cutanée toutes les 12 semaines.

ii. Place dans la stratégie thérapeutique

Une comparaison de l'efficacité de l'ustékinumab par rapport à l'éta nercept (protéine de fusion ciblant le TNF α) a été réalisée dans une étude nommée ACCEPT, incluant 903 patients présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère. A la fin de cette étude à la semaine 12 de traitement, les PASI 75 et 90 étaient respectivement atteints par 57 % et 23 % des patients sous éta nercept contre 74 % et 45 % des patients sous ustékinumab, montrant une plus grande efficacité de l'ustékinumab. En revanche les PASI 75 de l'ustékinumab et de l'infliximab correspon daient mais, à l'inverse de l'infliximab, l'ustékinumab a l'avantage de ne pas augmenter l'IMC.

Trois études ont montré une supériorité de l'efficacité des trois ACm anti-IL-17 par rapport à l'ustékinumab :

- L'étude CLEAR a réalisé la comparaison entre l'efficacité de l'ustékinumab et du sécukinumab aux posologies de l'AMM. Elle incluait 676 patients présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère. Elle a montré une efficacité supérieure du sécukinumab par rapport à l'ustékinumab avec, à la semaine 16, un PASI 90 et 100 respectivement atteint par 79 % et 44.3 % des patients sous sécukinumab contre 57.3 % et 28.4 % des patients sous ustékinumab.
- L'étude IXORA-S a comparé aux posologies de l'AMM de l'ustékinumab et l'ixékizumab montrant une supériorité de ce dernier à la semaine 24 avec notamment 49.3 % de patients atteignant un PASI100 (contre 23.5% pour l'ustékinumab) et 83.1 % de patients atteignant PASI90 (contre 59 % pour l'ustékinumab). L'étude incluait 302 patients présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère.
- Les études AMAGINE ont permis de comparer l'efficacité du brodalumab avec l'ustékinumab. Elle incluait 4373 patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère. Le brodalumab a obtenu de meilleur score avec un PASI75 à la semaine 12 chez 86 % des patients traités (contre 70 % des patients sous ustékinumab).

Cependant, différents inconvénients sont à prendre en compte lors de sa prescription :

- L'augmentation du risque d'infection des voies respiratoires supérieures est un de ses effets indésirables fréquents. De rares cas d'érythrodermie et de desquamations cutanées ont également été rapportés.
- Il n'a pas été établi qu'il augmente le risque d'événement cardiovasculaire. Cependant, chez les patients possédants des facteurs de risque cardio-vasculaire, une évaluation bénéfice/risque reste conseillée.

- Comme toutes les biothérapies, il s'agit d'un traitement onéreux (environ 725,20 € par mois de traitement) mais il a l'avantage de n'être injecté que toutes les 12 semaines.

c. Les différents traitements ciblant spécifiquement l'IL-23 actuellement commercialisés

A l'image des autres traitements actuellement sur le marché, les ACm anti-IL-23 ne permettent pas une guérison de la maladie mais une disparition transitoire et plus ou moins complète des lésions. Cependant, leur efficacité en fait une avancée considérable ayant révolutionnée la prise en charge des patients en rendant plus accessibles les chances d'obtenir un PASI90.

A l'instar des autres thérapies ciblées, les ACm anti-IL-23 sont tous contre-indiqués en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients et en cas d'infection évolutive.

i. Guselkumab (132–139)

01. Indications

En 2017, un premier traitement anti-IL-23 a obtenu son AMM dans la prise en charge du psoriasis : le guselkumab (commercialisé sous le nom de TREMFYA®). Il s'agit d'un ACm entièrement humain anti-p19. Il est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère après l'échec (ou contre-indication) d'au moins deux traitements systémiques conventionnels mais également dans le rhumatisme psoriasique actif, seul ou en association avec le méthotrexate, après échec ou contre-indication à un traitement de fond antirhumatismal.

Ce traitement nécessite une injection sous-cutanée toutes les 8 semaines sans adaptation posologique pour les personnes ayant un poids élevé.

Une injection a un coût de 1 796,23€ ce qui revient à un coût de traitement d'environ 898,11€ par mois.

02. Place dans la stratégie thérapeutique

Plusieurs études ont permis de montrer son intérêt parmi les autres biothérapies utilisées dans la prise en charge du psoriasis. Elles ont comparé l'efficacité du guselkumab à un représentant de chaque classe de biothérapies déjà présentes sur le marché.

Tout d'abord, l'étude VOYAGE1 a comparé le guselkumab avec l'adalimumab (ACm anti-TNF α) chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère (Figure 23).

Lors de l'étude, les patients sous guselkumab ont reçu une dose de 100mg aux semaines 0 et 4 puis toutes les 8 semaines jusqu'à la 48^{ème} semaine et les patients sous adalimumab ont reçu une dose de 80mg à la semaine 0 et de 40mg à la semaine 1 puis toutes les deux semaines jusqu'à la semaine 48 (dernière semaine de l'étude).

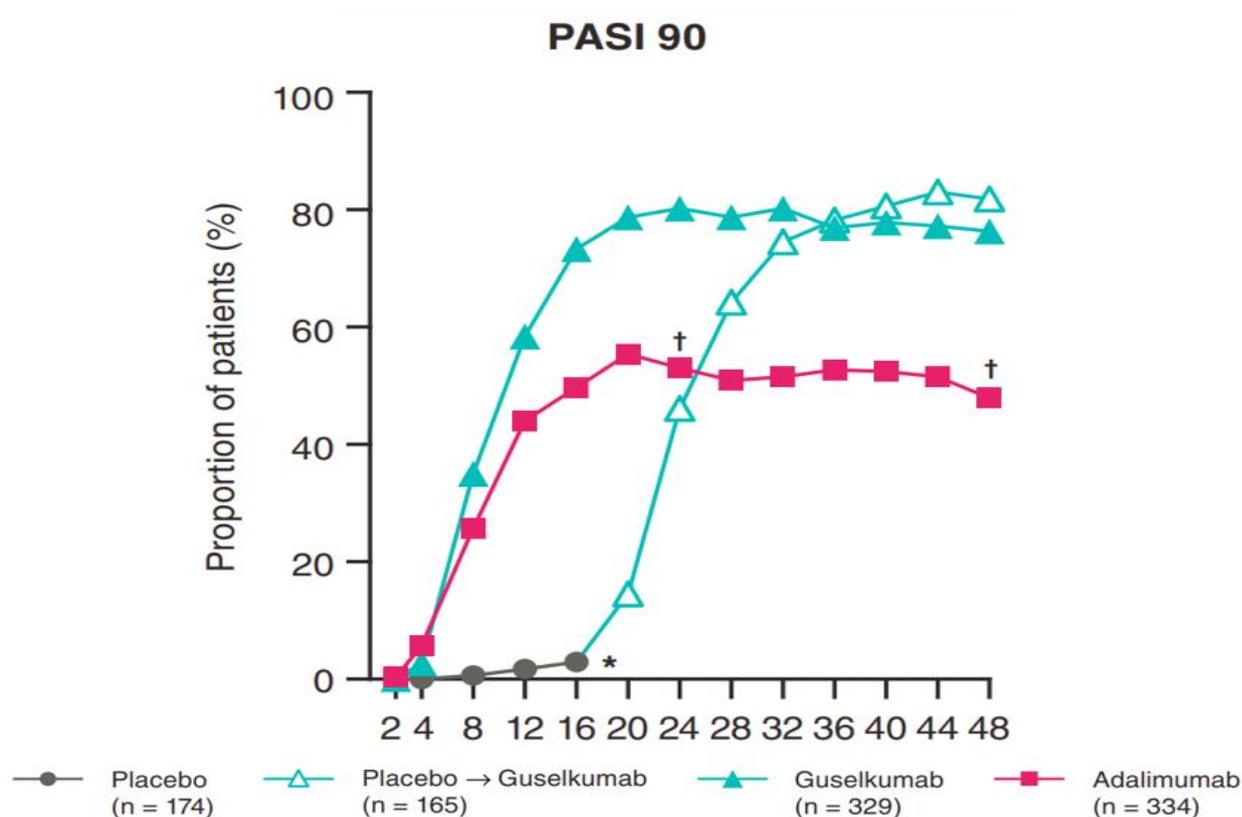


Figure 23 : Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse PASI 90 dans l'étude VOYAGE1 (137)

* $p < 0,001$ pour guselkumab vs. Placebo ; † $p < 0,001$ pour guselkumab vs. adalimumab

Le guselkumab a montré une efficacité supérieure à celle de l'adalimumab. Pour les deux molécules, l'effet est visible rapidement (dès la 2^{ème} semaine de traitement). Cependant, le PASI 90 est atteint par un pourcentage nettement plus élevé de patients dans le groupe traité par guselkumab (80,2 % à la 24^{ème} semaine) que dans le groupe sous adalimumab (53 % à la 24^{ème} semaine). Cet écart apparaît dès la 8^{ème} semaine de traitement et, après le pic de la 20^{ème} semaine, se maintient dans le temps jusqu'à

la 48^{ème} semaine de traitement. L'efficacité des deux médicaments reste supérieure au médicament placebo. Lorsque les patients sous placebo sont traités par guselkumab, l'évolution de l'efficacité observée suit un modèle similaire à celle retrouvée chez les patients traités par guselkumab dès le début de l'étude.

Cette étude a montré une efficacité et une sécurité du guselkumab indépendantes de l'âge, l'ethnie, le poids, la localisation des plaques, le score de sévérité PASI, la présence de rhumatisme psoriasique en parallèle ou des traitements antérieurs.

La suite de l'étude a mis en évidence le maintien de l'efficacité du guselkumab au cours du traitement dans le temps avec une efficacité persistante à la 156^{ème} semaine de traitement (Figure 24). Dans cette partie de l'étude, les patients n'ayant pas atteint un PASI90 sous adalimumab à la semaine 28 sont mis sous guselkumab.

Au bout de 24 semaines après le relai, dans le groupe initialement sous adalimumab, le pourcentage de patients obtenant un PASI90 et le pourcentage de ceux obtenant un PASI100 sont devenus similaires à ceux des patients initialement sous guselkumab. Cette efficacité persiste à la 156^{ème} semaine, montrant ainsi l'efficacité du guselkumab chez les patients en échec sous adalimumab.

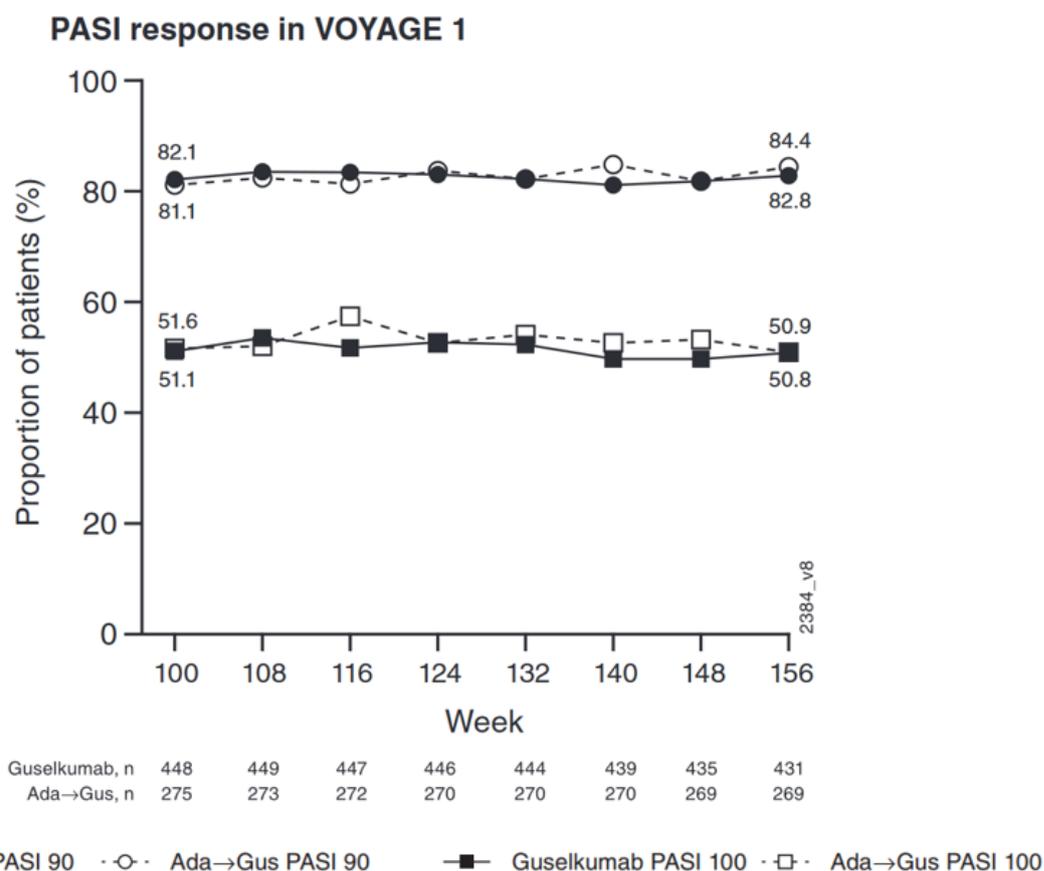


Figure 24 : Pourcentage de patients ayant une réponse PASI 90 entre la semaine 52 et la semaine 156 de l'étude VOYAGE1 lors de la poursuite du traitement (138)
 Ada = adalimumab ; Gus = guselkumab

Dans un second temps, l'étude NAVIGATE a été réalisée chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère. Elle a comparé le guselkumab avec l'ustékinumab (ACm ciblant l'IL-12 et l'IL-23) en mettant sous guselkumab des patients n'ayant pas eu une réponse suffisante sous ustékinumab. (Figure 25)

L'étude se base sur un score nommé IGA (*Investigator global assessment*). Celui-ci permet de déterminer la sévérité des lésions sur une échelle de 0 à 4 sans prendre en compte la surface corporelle atteinte ou les résultats rapportés par le patient. Bien que n'ayant jamais été validé, ce score reste couramment utilisé. Ainsi, un IGA 0 correspond à une lésion blanchie et un IGA1 à une lésion minime (Annexe 6).

Dans cette étude, la totalité des patients ont reçu un traitement préalable par ustékinumab aux semaines 0 et 4 avec un dosage déterminé par le poids (45mg pour les patients pesant jusqu'à 100 kg inclus et 90mg pour les autres). Après 16 semaines, les patients présentant un IGA supérieur ou égal à 2 sont randomisés en 2 groupes : un groupe poursuivant l'ustékinumab toutes les 12 semaines (133 patients) et un groupe débutant un traitement par guselkumab de 100mg avec une injection sous-cutanée aux semaines 16, 20 puis toutes les 8 semaines (135 patients).

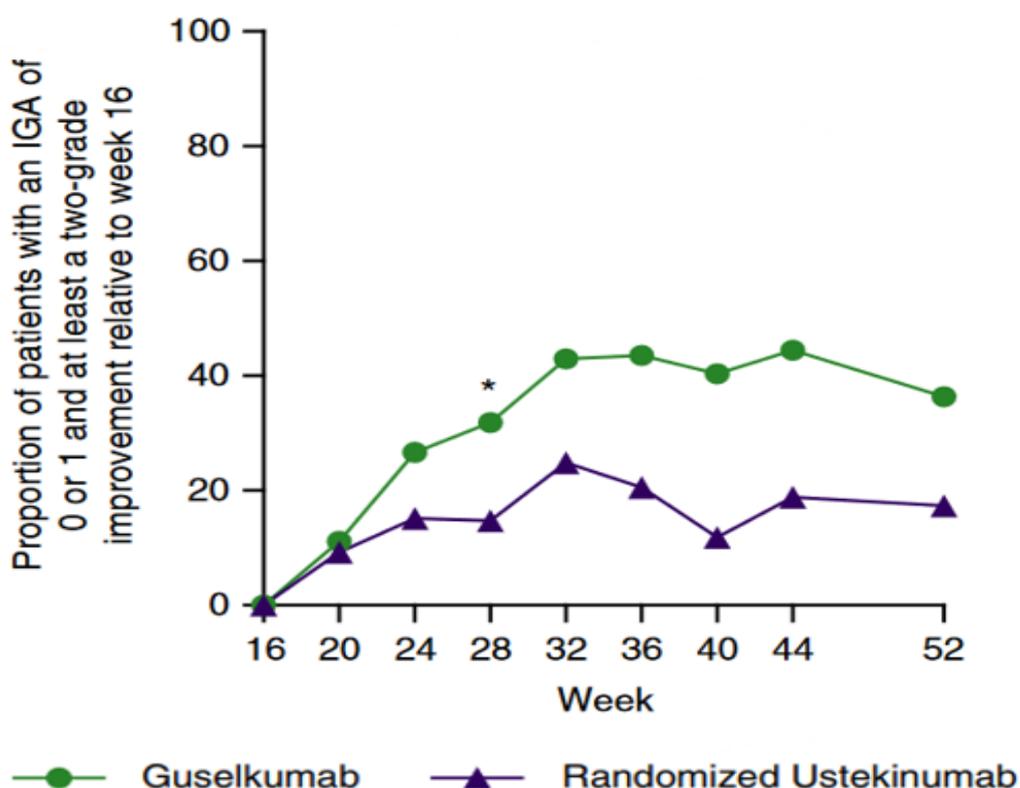


Figure 25 : Pourcentage de patients ayant obtenu un score IGA de type 0 ou 1 (obtenu avec une modification d'au moins 2 points par rapport au début) de l'étude NAVIGATE (136)

*P < 0,001

Chez les patients traités par guselkumab, une amélioration significativement plus importante est observée dès la 4^{ème} semaine de traitement (20^{ème} semaine après le relai). A partir de la 12^{ème} semaine de traitement (28^{ème} semaine après le relai), le pourcentage de patients ayant un score de 0 ou 1 (avec une modification d'au moins 2 points par rapport au début de l'étude) est deux fois plus élevé sous guselkumab. A la semaine 12 de traitement (28^{ème} semaine après le relai), le PASI90 est obtenu par 48 % des patients sous guselkumab contre 23 % des patients sous ustékinumab. Ces chiffres montrent non seulement une efficacité plus importante du guselkumab par rapport à l'ustékinumab mais également son intérêt dans le traitement des patients en échec sous ustékinumab.

Pour finir, l'étude ECLIPSE a comparé le guselkumab au sécukinumab (anti-IL-17) chez des patients souffrant d'un psoriasis en plaques modéré à sévère.

Dans cette étude, les patients sous guselkumab (534 patients) ont reçu une dose de 100mg aux semaines 0 et 4 puis toutes les 8 semaines et les patients sous sécukinumab (514 patients) ont reçu une dose de 300mg toutes les semaines jusqu'à la semaine 4 puis toutes les 4 semaines. Les deux groupes ont reçu leur dernière dose à la semaine 44 (Figure 26).

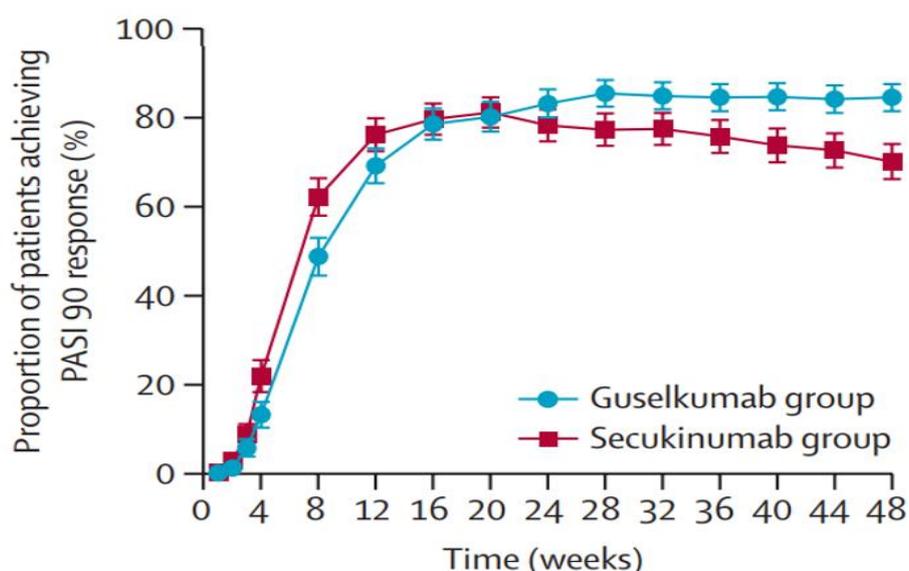


Figure 26 : Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse PASI 90 dans l'étude ECLIPSE (134)

Le sécukinumab semble efficace plus rapidement. Cependant, à partir de la semaine 20, le guselkumab montre une efficacité plus élevée avec, à la semaine 48, un PASI90 pour 84,5 % des patients sous guselkumab contre 70 % des patients sous sécukinumab. Son efficacité semble se maintenir dans le temps contrairement à celle du sécukinumab qui décroît à partir de la semaine 20.

Les études DISCOVER ont étudié l'efficacité du guselkumab sur le rhumatisme psoriasique. Elles ont montré que celle-ci est indépendante de l'âge, l'ethnie, le poids, l'utilisation antérieure d'une thérapie

ciblant le TNF α et de l'utilisation antérieure ou concomitante de traitements autres que des thérapies ciblées telles que le méthotrexate.

Ces études cliniques ont montré que cette efficacité est similaire pour une injection de 100mg de guselkumab effectuée toutes les 4 semaines ou toutes les 8 semaines (Figure 27) chez, respectivement, 245 et 248 patients atteints de rhumatisme psoriasique actif après échec ou contre-indication d'un traitement de fond antirhumatismal. Le traitement consiste donc en une injection toutes les 8 semaines, ce qui est moins contraignant pour le patient.

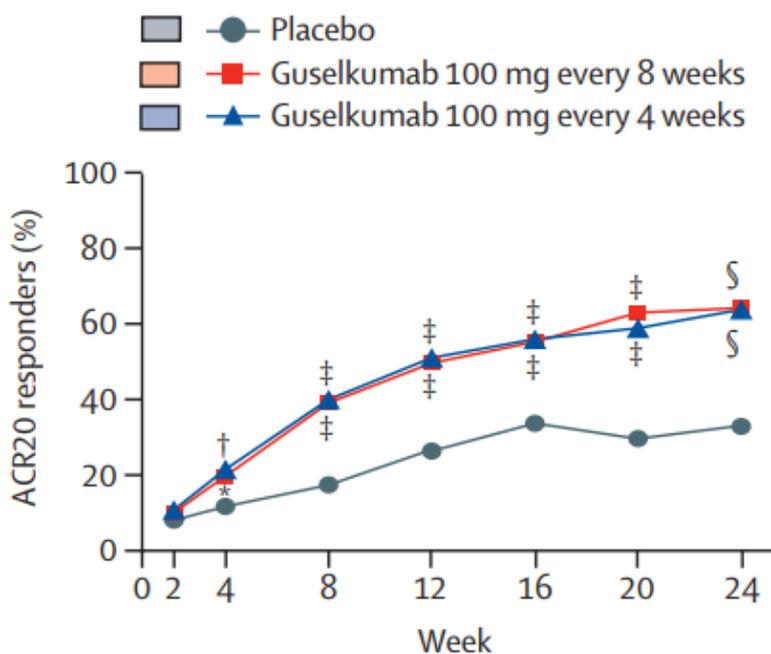


Figure 27 : Pourcentage de réponse ACR20 dans l'étude DISCOVER2 (139)

* $p < 0,0001$; † $p < 0,01$; ‡ $p < 0,001$; § $p < 0,0001$

La HAS a défini son SMR comme important dans le cadre de son indication dans le psoriasis en plaques et modéré dans le rhumatisme psoriasique. L'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) est de 5 (insuffisant) dans le traitement du rhumatisme psoriasique et de 4 dans le traitement du psoriasis en plaques.

03. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents associés au guselkumab semblent être l'augmentation du risque d'infections des voies respiratoires et des transaminases, des céphalées, des diarrhées, des arthralgies et des réactions au site d'injection.

Une étude a montré des anticorps anti-médicament neutralisants chez seulement 0,4 % des patients traités pour un psoriasis en plaques sans conséquence sur l'efficacité ou la tolérance au traitement.

ii. Tildrakizumab (140–142)

01. Indications

En 2018, un 2^{ème} anti-IL-23 a été mis sur le marché : le tildrakizumab (commercialisé sous le nom d'ILUMETRI®). Il s'agit d'un ACm humanisé anti-p19. Il est indiqué chez l'adulte dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère nécessitant un traitement systémique. Il s'agit du seul anti-IL-23 ne possédant pas d'AMM dans le rhumatisme psoriasique.

Il nécessite une injection sous cutanée de 100mg toutes les 12 semaines. Chez les patients présentant un poids \geq 90kg, un dosage de 200mg peut être nécessaire.

Une injection coûte 2402,41€ ce qui équivaut à 800,80€ par mois de traitement.

02. Place dans la stratégie thérapeutique

Deux études ont été effectuées pour montrer l'efficacité du Tildrakizumab. Ces deux études portaient sur des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère.

Tout d'abord, l'étude reSURFACE1 se constituait de quatre groupes :

- Un groupe sous tildrakizumab 100mg avec une injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4 puis toutes les 12 semaines jusqu'à la fin de l'étude.
- Un groupe sous tildrakizumab 200mg avec une injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4 puis toutes les 12 semaines jusqu'à la fin de l'étude.
- Un groupe sous tildrakizumab 200mg avec une injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4 puis toutes les 12 semaines jusqu'à la semaine 28 puis passé sous placebo.
- Un groupe sous tildrakizumab 100mg avec une injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4 puis toutes les 12 semaines jusqu'à la semaine 28 puis passé sous placebo.

Cette étude a montré le maintien dans le temps de l'efficacité du tildrakizumab le temps où le traitement est maintenu avec une injection à 0 et 4 semaines puis une injection toutes les 12 semaines (Figure 28).

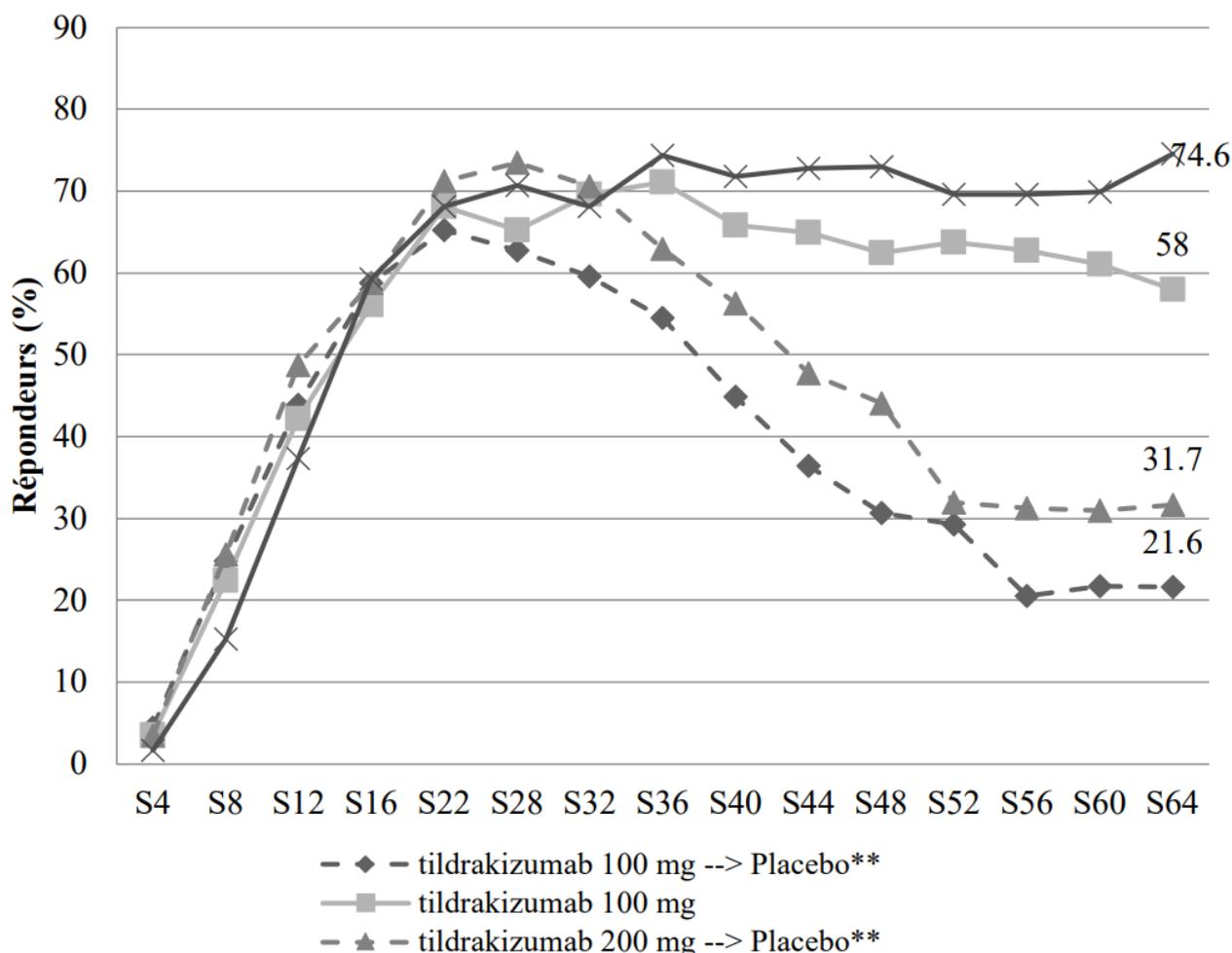


Figure 28 : Pourcentage de patients ayant une réponse PASI90 dans l'étude reSURFACE1

**Ces patients ont été mis sous placebo à la semaine 28, La courbe non légendé (caractérisée par des croix) représente les patients sous Ilumetri à 200mg (140)

Le pic d'efficacité est obtenu à la semaine 28 pour le dosage 100mg et le dosage 200mg de tildrakizumab avec respectivement 65,2 et 70,7 % des patients ayant atteint un PASI90 montrant une efficacité relativement similaire pour les deux dosages. Ce résultat se maintient dans le temps avec la poursuite du traitement avec, à la semaine 64, un PASI90 chez 58 % des patients à 100mg et 74,6 % des patients à 200mg. Cependant, chez les patients ayant eu un relai par placebo le pourcentage chute pour les deux dosages testés, montrant la nécessité de continuer le traitement.

Ce maintien dans le temps de l'efficacité sous traitement a été démontré dans la phase d'extension de l'étude qui a duré 4 ans avec 239 patients à la semaine 64 puis 169 à la semaine 268. Durant la phase d'extension de l'étude, les patients ont continué à recevoir le même traitement que durant l'étude initiale. Au bout de 268 semaines, la réponse PASI90 était présente chez 58,6 % des patients au dosage

de 100mg (maintien de la réponse par rapport à la semaine 64) et chez 60,1 % des patients au dosage 200mg (réponse toujours efficace mais perte de 13 points par rapport à la semaine 64).

Pour finir, l'étude reSURFACE2 se composait de trois groupes :

- Un groupe de 307 patients sous tildrakizumab 100mg aux semaines 0 et 4 puis toutes les 12 semaines jusqu'à la fin de l'étude (semaine 28).
- Un groupe de 314 patients sous tildrakizumab 200mg aux semaines 0 et 4 puis toutes les 12 semaines jusqu'à la fin de l'étude (semaine 28).
- Un groupe de 156 patients sous étanercept 50mg deux fois par semaines pendant 12 semaines puis une fois par semaine jusqu'à la fin de l'étude (semaine 28).

Cette étude a montré une efficacité plus importante du tildrakizumab à 100mg et à 200mg que celle de l'étanercept (protéine de fusion anti-TNF α) avec, à la semaine 12 de traitement, un PASI90 atteint par respectivement 38,8% et 36,6% contre 21,4 % des patients. Cette supériorité se maintient à la semaine 28 de traitement avec un PASI90 atteint chez 57,7% des patients sous 200mg de tildrakizumab et 55,5% des patients sous 100mg de tildrakizumab contre 29,4% des patients sous étanercept.

La HAS a défini son SMR d'important et son ASMR d'insuffisant du fait de l'absence d'étude comparative aux autres thérapies anti-cytokines.

03. Effets indésirables

Les effets indésirables fréquents de cette molécule sont des infections des voies respiratoires supérieures, des céphalées, des troubles gastro-intestinaux (gastro-entérite, nausées, diarrhées), des dorsalgies et des réactions au point d'injection.

7,3 % des patients ont développé des anticorps anti-médicament. Ils ne sont cependant pas corrélés à une baisse d'efficacité du traitement ou à l'apparition d'effets indésirables.

iii. Risankizumab (142,143–150)

01. Indications

En 2019, un troisième ACm anti-IL-23 est mis sur le marché : le risankizumab (commercialisé sous le nom de SKYRIZI®). Il s'agit d'un ACm humanisé indiqué chez l'adulte dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère nécessitant un traitement systémique ainsi que dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte suite à une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux, seul ou en association avec le méthotrexate.

Ce traitement nécessite une injection sous-cutanée de 150mg toutes les 12 semaines. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant un poids corporel élevé.

Son coût est de 2742,74€ ce qui revient à un coût de traitement d'environ 914,25€ par mois.

02. Place dans la stratégie thérapeutique

A l'instar du guselkumab, plusieurs études ont montré l'intérêt du risankizumab parmi les autres biothérapies du psoriasis par sa comparaison à un représentant de chaque classe de biothérapies déjà présentes sur le marché.

Tout d'abord, les études ULTIMMA-1 et ULTIMMA-2 ont permis de comparer le risankizumab et l'ustékinumab (thérapie ciblant l'IL-12 et l'IL-23).

Ces études ont inclus 997 patients dont 598 traités par risankizumab à 150mg et 199 patients sous ustékinumab (dont le dosage était de 45mg ou 90mg en fonction du poids du patient).

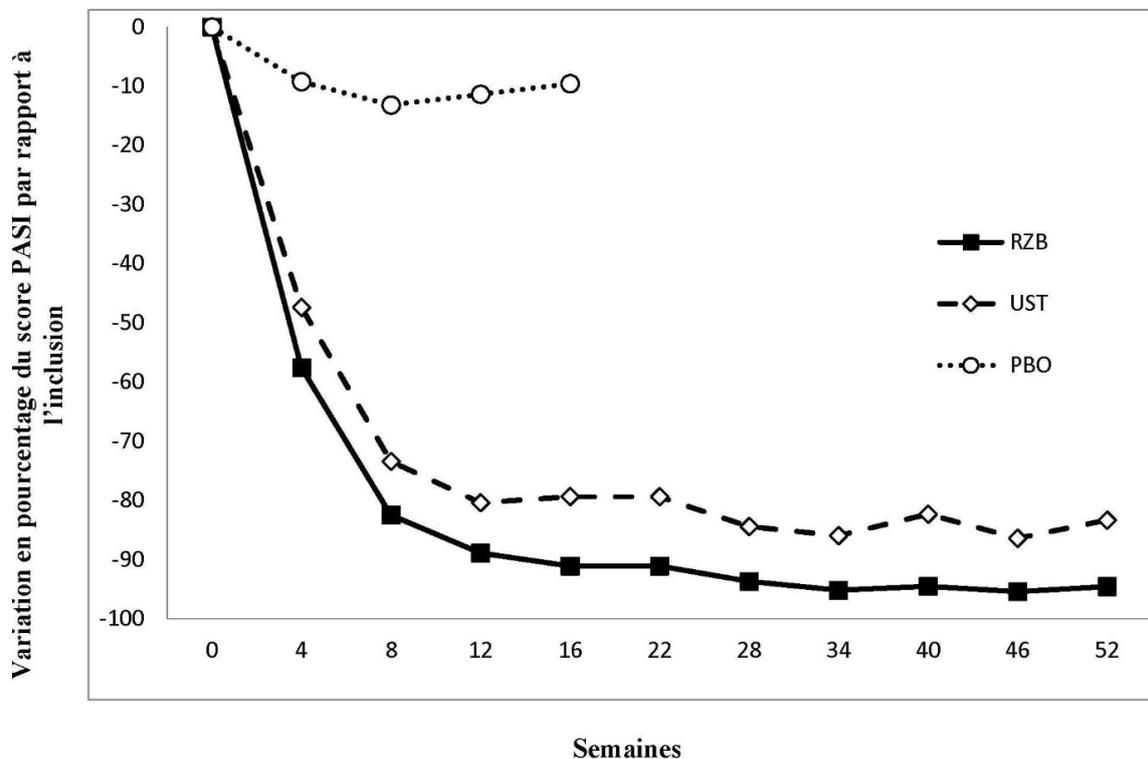


Figure 29 : Variation moyenne du pourcentage de PASI au cours du temps dans les études ULTIMMA-1 et ULTIMMA-2 (143)
 RZB = risankizumab ; UST = ustékinumab ; PBO = placebo

Ces études ont montré une amélioration du PASI plus importante chez les patients traités par risankizumab que chez les patients traités par ustékinumab avec 75,3 % des patients obtenant un PASI 90 au bout de 16 semaines sous risankizumab contre 42 % sous ustékinumab (Figure 29). Ces résultats ont été démontrés sans différence en fonction de l'âge, du sexe, du poids, de l'origine ethnique, du score PASI à l'induction, de la présence conjointe de rhumatisme psoriasique ou de traitements antérieurs.

La réponse des patients au risankizumab est maintenue dans le temps tout en restant supérieure à celle de l'ustékinumab. A la semaine 52, 81,9 % des patients sous risankizumab contre 44 % des patients sous ustékinumab ont obtenu un PASI90.

Ensuite, l'étude IMMVENT a comparé le risankizumab et l'adalimumab (ACm anti-TNF α) et a démontré la place du risankizumab en relai après l'échec d'une thérapie par adalimumab chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère (Figure 30).

L'étude incluait 301 patients recevant 150mg de risankizumab aux semaines 0 et 4 puis toutes les 12 semaines ainsi que 304 patients recevant une dose de 80mg d'adalimumab à la semaine 0 puis 40mg à la semaine 1 puis toutes les 12 semaines.

A la 16^{ème} semaine de traitement, l'étude a montré une efficacité supérieure du risankizumab sur l'adalimumab avec respectivement l'obtention d'un PASI75 pour 90,7 % contre 71,7 % des patients traités et un PASI90 pour 72,4 % contre 47,4 % des patients traités.

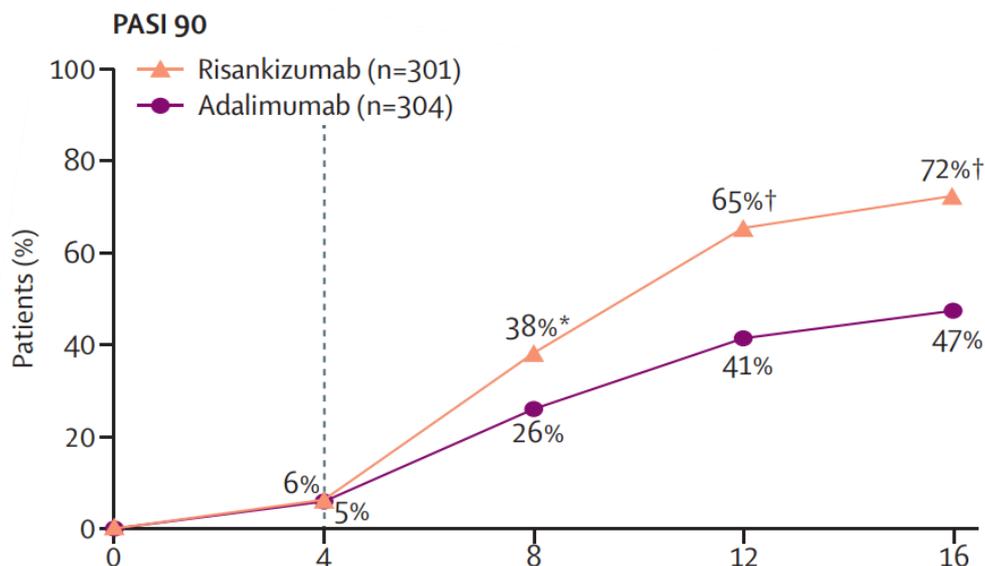


Figure 30 : Pourcentage de patient ayant atteint un score PASI90 lors de l'étude IMMVENT (145)
*p=0,0012 versus adalimumab ; †p<0,0001 versus adalimumab.

Dans la suite de l'étude, les patients ayant obtenu une amélioration de 50 (PASI50) à 90% (PASI90) des symptômes sous adalimumab à la semaine 16 de la 1^{ère} partie ont été rerandomisés. Un groupe a poursuivi le traitement, l'autre groupe est passé sous risankizumab (Figure 31).

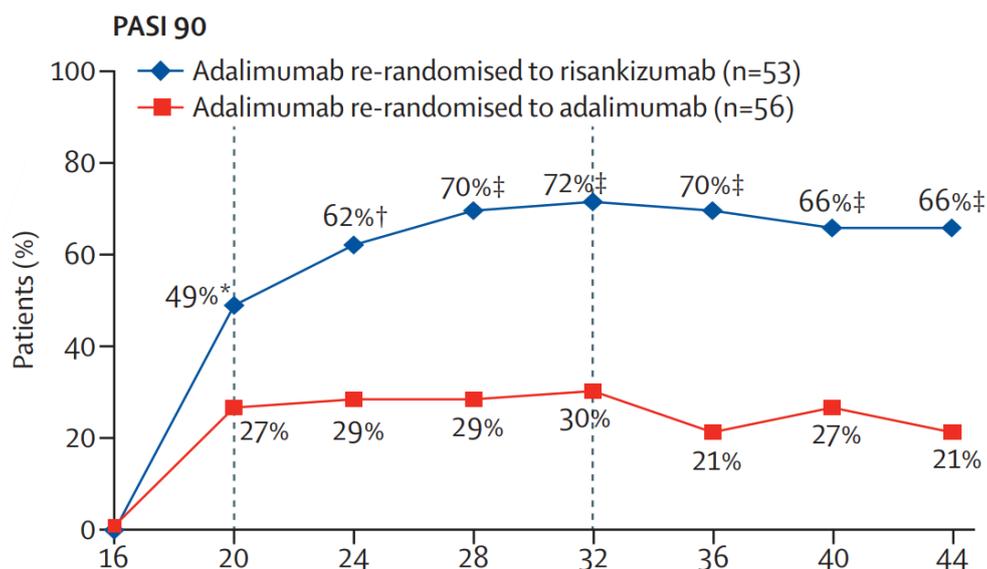


Figure 31 : Pourcentage de patient ayant atteint un score PASI90 lors de la deuxième partie de l'étude IMMVENT (145)

*p=0,0012 versus adalimumab ; †p<0,0001 versus adalimumab ; ‡p=0,0026 versus adalimumab

Cette étude a montré que le relai de l'adalimumab par le risankizumab était efficace avec, à la 28^{ème} semaine de traitement (44^{ème} semaine de l'étude), l'obtention d'un PASI90 par 66 % des patients étant passés sous risankizumab contre 21,4 % des patients n'ayant pas eu de changement de traitement et un PASI100 chez 39,6% des patients ayant changé de traitement contre 7,1 % pour les autres patients.

Enfin, l'étude IMMERGE a permis la comparaison du risankizumab avec le sécukinumab (ACm anti-IL-17). Cette étude comptait 164 patients sous 150mg de risankizumab (injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4 puis toutes les 12 semaines jusqu'à la semaine 40) et 163 patients sous 300mg de sécukinumab (injection sous-cutanée toutes les semaines jusqu'à la semaine 4 puis toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 48) souffrant de psoriasis en plaques modéré à sévère (Figure 32).

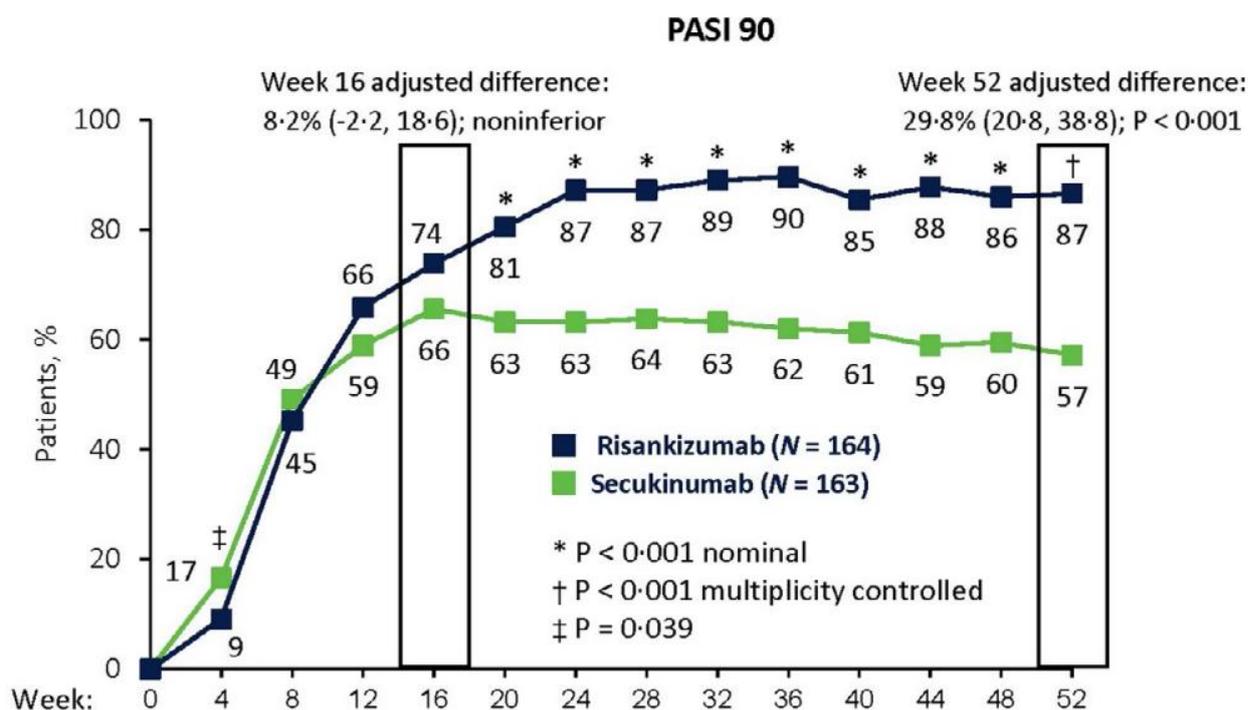


Figure 32 : Pourcentage de patients ayant obtenu un PASI90 dans l'étude IMMERGE (151)

Le sécukinumab semble efficace plus rapidement et a montré une efficacité relativement similaire au risankizumab avec un PASI 90 atteint par 73,8% des patients sous risankizumab à la semaine 16 contre 65,6 % des patients sous sécukinumab. Cependant, le risankizumab montre une efficacité supérieure à celle du sécukinumab à partir de la semaine 20. A la semaine 52, le PASI90 est atteint par 86,6 % des patients sous risankizumab contre 57,1 % des patients sous sécukinumab.

Pour finir, l'étude KEEPSAKE1 a été réalisée dans le cadre du traitement du rhumatisme psoriasique chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique actif après échec ou contre-indication d'un traitement de fond antirhumatismal et naïfs de traitement biologique (Figure 33). L'étude KEEPSAKE1 présentait 67,3 % de patients souffrant également de psoriasis unguéal. Lors de l'étude, 75,7% des

patients ont reçu un traitement conventionnel en concomitance de la prise du placebo ou du risankizumab.

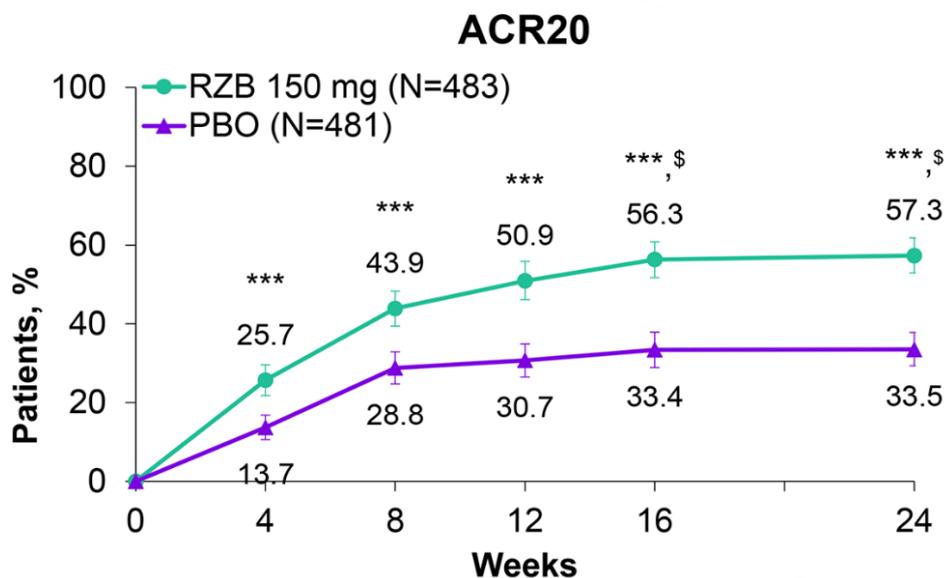


Figure 33 : Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR20 lors de l'étude KEEPSAKE1 (143)
RZB = risankizumab (483 patients) ; PCB = Placebo (481 patients) ; ***P<0,001 versus PBO

Les patients n'étant pas dans le groupe placebo ont reçu 150mg de risankizumab aux semaines 0, 4 et 16 puis toutes les 12 semaines. Le pourcentage de patients ayant atteint un ACR20 à la 24^{ème} semaine est supérieur chez les patients traités par risankizumab (57,3 %) que sous placebo (33,4 %). Cette réponse est plus importante dès la 4^{ème} semaine de traitement et se maintient jusqu'à la 24^{ème} semaine. Une amélioration significative du psoriasis unguéal a également été observée montrant l'efficacité du risankizumab dans le traitement de ces deux formes de psoriasis.

La HAS a cependant défini son SMR comme important dans le cadre de son indication dans le psoriasis en plaques et comme insuffisant dans les autres formes. L'ASMR est insuffisante.

03. Effets indésirables

Les effets indésirables fréquents sont : les infections des voies aériennes supérieures, les dermatophytoses, les céphalées, le prurit, la fatigue et la réaction au point d'injection.

Lors des essais cliniques, sur une période pouvant aller jusqu'à 52 semaines à la dose clinique recommandée, 24 % des patients ont présenté des anticorps anti-médicament et 14 % des anticorps neutralisants. Pour approximativement 1 % d'entre eux la présence de ces anticorps ont conduit à une diminution de la réponse clinique.

d. Conclusion sur les anti-IL-23 (66,129,133–135,137,138,140,143,151,152)

L'apparition des thérapies ciblées a révolutionné la prise en charge du psoriasis. Les ACm anti-IL-23 semblent être la classe de biothérapie la plus performante. Bien que leur efficacité soit reconnue, il manque des études cliniques comparatives avec les autres thérapies ciblées pour permettre d'affirmer de manière exacte leur position au sein des thérapies ciblées et d'évaluer correctement leur ASMR.

Contre-intuitivement, les ACm anti-IL-23 se sont révélés plus efficaces que l'ACm anti-IL-12/23 alors qu'ils inhibent uniquement la voie IL-17/IL-23 (contre les voies dépendantes de Th1 et IL-17/IL-23 pour l'ustékinumab). L'explication exacte de ce phénomène reste floue. Cependant, des travaux effectués sur des souris déficientes en IL-12 ont montré un phénotype auto-immun plus sévère sur ces dernières que sur les souris témoins ce qui évoque une propriété protectrice de l'IL-12 dans la réaction inflammatoire psoriasique qui pourrait expliquer l'efficacité moindre de l'ustékinumab par rapport aux anti-IL-23.

De plus, les ACm anti-IL-23 montrent une efficacité supérieure aux ACm anti-IL-17. L'effet déclencheur ou aggravant des MICI des ACm anti-IL-17 n'est pas retrouvé avec les ACm anti-IL-23. L'explication de ce phénomène peut résider dans une origine digestive de l'IL-17 indépendante des cellules productrices d'IL-17. Pour finir, le maintien dans le temps de la réponse sous traitement par ACm anti-IL-23 a été démontré par plusieurs études (dont VOYAGE1) alors que l'efficacité des ACm anti-IL-17 semble diminuer au cours du traitement (études ECLIPSE et IMMERGE). Les ACm anti-IL-17 ont toutefois l'avantage de posséder un délai de réponse plus rapide (étude ECLIPSE et IMMERGE).

Les ACm anti-IL-23 semblent être bien tolérés et présentent peu d'effets indésirables. Cependant, ces molécules restent trop récentes pour avoir suffisamment de recul sur cet aspect, notamment sur l'évaluation d'effets se déclarant sur le long terme tels que l'apparition d'une néoplasie.

Le délai entre les injections du guselkumab (8 semaines) mais surtout du tildrakizumab et du risankizumab (12 semaines) permet un allègement de la contrainte qu'engendre la prise du traitement dans la vie du patient. L'ustékinumab (ACm anti-IL-12/23) partage également cette qualité en ne nécessitant qu'une injection toutes les 12 semaines.

Enfin, les ACm anti-IL-23 possèdent un délai médian de rechute après l'arrêt du traitement supérieur aux autres thérapies (Figure 34). C'est particulièrement le cas du risankizumab dont le délai médian de perte du PASI90 est de 295 jours. Ce délai de rechute élevé peut notamment permettre aux patients d'effectuer des pauses thérapeutiques.

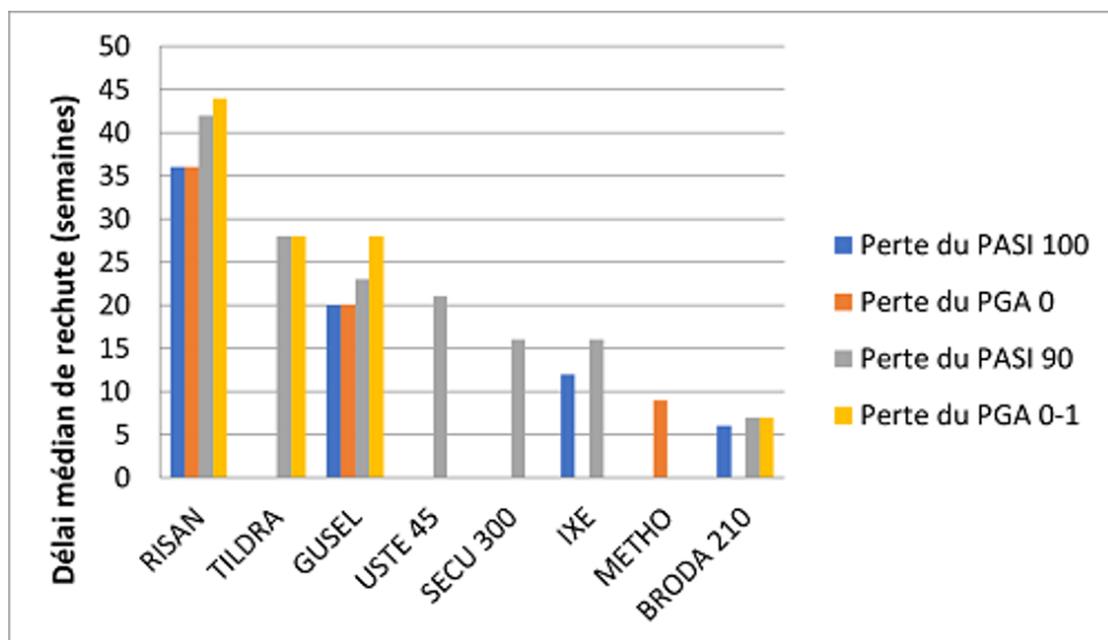


Figure 34 : Délai médian de rechute de différentes thérapies utilisées dans le traitement du psoriasis (152)

RISAN = risankizumab ; TILDRA = Tildrakizumab ; GUSEL = Guselkumab ; USTE 45 = Ustékinumab à 45mg ; SECU 300 = Sécukinumab à 300mg ; IXE = Ixékizumab ; METHO = Méthotrexate ; BRODA = Brodalumab

VII. Conclusion

De par la nature des phénomènes immunologiques qui sont mis en cause et la diversité de ses manifestations, le psoriasis est une maladie complexe. Son impact fonctionnel et sur la vie socio-professionnelle du patient entraîne une altération significative de sa qualité de vie pouvant aboutir à une dépression.

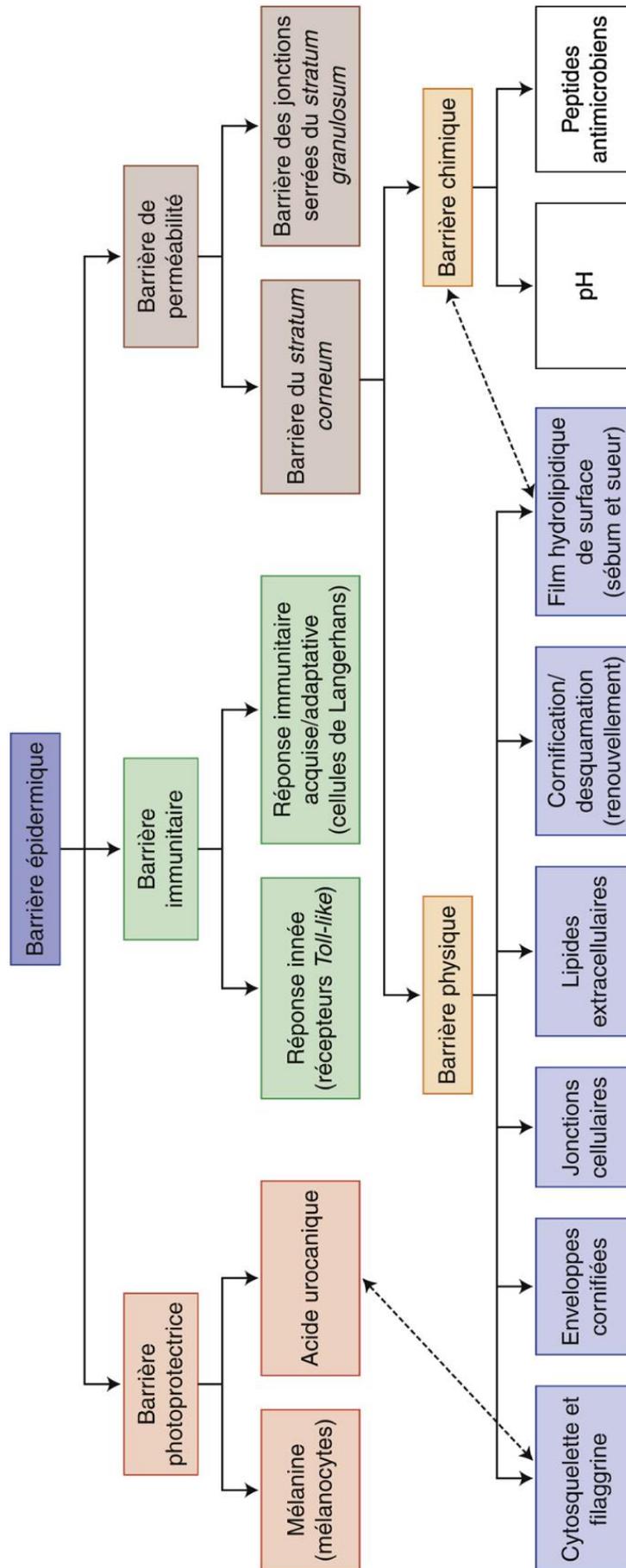
Les découvertes des thérapies ciblées ainsi que des mécanismes immunologiques impliqués dans la maladie ont permis des avancées majeures dans le traitement de la maladie ces 20 dernières années.

Malgré ces avancées, la prise en charge reste symptomatique. Elle a pour vocation l'amélioration voire la disparition des lésions ainsi que l'amélioration de la qualité de vie du patient, ces deux points étant étroitement liés. Le suivi de cette amélioration est effectué par le biais de score permettant de mesurer l'atteinte cutanée (score PASI), articulaire (réponse ACR) ainsi que la qualité de vie (DLQI).

Le psoriasis possède aujourd'hui un large panel thérapeutique composé de traitements locaux et de traitements systémiques. Les thérapies ciblées représentent la dernière ligne de traitement. Bien que très onéreuse, l'arrivée de ces thérapies a révolutionné la prise en charge du patient, permettant de viser non plus une amélioration de 75% du PASI mais un PASI90 voir un PASI100 et permettant la prise en charge de patients auparavant en échec thérapeutique. Selon les recommandations de la Société Française de Dermatologie, l'adalimumab (ACm anti-TNF α) et l'ustékinumab (ACm anti-IL-12/23) en sont les thérapies ciblées de 1^{ère} ligne. En cas d'échec, la stratégie employée sera rotationnelle.

Les ACm anti-IL-23 ont montré une grande efficacité et une bonne tolérance à travers les différentes études cliniques dont ils ont fait l'objet. Cependant, le manque de recul dû à leur récente arrivée sur le marché et le manque d'études comparatives vis-à-vis des autres thérapies ciblées ne permettent pas de leur définir une place précise dans la stratégie thérapeutique.

A l'heure actuelle, bien que l'obtention d'un PASI 100 soit possible, une rechute survient à l'arrêt des traitements. Il n'existe pas encore de piste allant vers un traitement curatif du psoriasis. Cependant, l'avancée dans la recherche sur les mécanismes immunologiques de la maladie continue et rend possible l'exploration de nouvelles cibles de traitement.



| |
|---|
| Formulaire de calcul de score PASI |
|---|

| Caractéristiques des plaques | Score d'atteinte | Régions corporelles | | | |
|--|---|---------------------|--------------------|-----------------|--------------------|
| | | Tête et cou | Membres supérieurs | Tronc | Membres inférieurs |
| Erythème | 0 = aucun 1 = léger 2 = modéré 3 = sévère 4 = très sévère | | | | |
| Induration | | | | | |
| Desquamation | | | | | |
| Sous-totaux | | A1 = | A2 = | A3 = | A4 = |
| <i>Multiplier chaque sous-total par le facteur associé à chaque région corporelle</i> | | | | | |
| | | A1 x 0.1 = B1 | A2 x 0.2 = B2 | A3 x 0.3 = B3 | A4 x 0.4 = B4 |
| | | B1 = | B2 = | B3 = | B4 = |
| Score d'atteinte (%) pour chaque région corporelle (score pour chaque région de 0 à 6) | 0 = aucun 1 = 1 à 9% 2 = 10 à 29% 3 = 30 à 49% 4 = 50 à 69% 5 = 70 à 89% 6 = 90 à 100% | | | | |
| <i>Multiplier chaque sous-total B1, B2, B3 ou B4 par le score d'atteinte déterminé pour chaque région corporelle</i> | | | | | |
| | | B1 x score = C1 | B2 x score = C2 | B3 x score = C3 | B4 x score = C4 |
| | | C1 = | C2 = | C3 = | C4 = |
| Le score PASI du patient est la somme de C1 + C2 + C3 + C4 | | | | PASI = | |

DLQI – Dermatology Life Quality Index

Au cours des 7 derniers jours :

1. Votre peau vous a-t-elle **démangé(e), fait souffrir** ou **brûlé(e)** ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout
2. Vous êtes-vous senti(e) **gêné(e)** ou **complexé(e)** par votre problème de peau ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout
3. Votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) pour **faire des courses**, vous occuper de votre **maison** ou pour **jardiner** ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)
4. Votre problème de peau vous a-t-il influencé(e) dans le **choix de vos vêtements** que vous portiez ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)
5. Votre problème de peau a-t-il affecté vos **activités avec les autres** ou vos **loisirs** ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)
6. Avez-vous eu du mal à faire du **sport** à cause de votre problème de peau ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)
7. Votre problème de peau vous a-t-il **complètement** empêché de **travailler** ou **étudier** ?
₃ Oui ₀ Non ₀ Non concerné(e)
Si la réponse est « Non » : votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) dans votre **travail** ou vos **études** ?
₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)
8. Votre problème de peau a-t-il rendu difficile vos relations avec votre **conjoint(e)**, vos **amis** ou votre **famille** ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)
9. Votre problème de peau a-t-il rendu votre vie sexuelle difficile ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)
10. Le traitement que vous utilisez pour votre peau a-t-il été un problème par exemple en prenant trop de votre temps ou en salissant votre maison ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)

Score final DLQI : (0-30)

PROBLEMES DE PEAU

Ces questions ont pour but de mesurer à quel point tu as été gêné(e) par tes problèmes de peau AU COURS DE LA SEMAINE DERNIERE.

Pour chaque question, réponds en mettant une croix ☒ dans une seule case.

Enormément

Beaucoup

Juste un peu

Pas du tout



Au cours de la semaine dernière, est-ce que ta peau t'a **démangé**, "gratté", ou t'a fait mal ?



Au cours de la semaine dernière, est-ce que tu as été **gêné** ou mal à l'aise, malheureux ou triste à cause de tes problèmes de peau ?

Enormément

Beaucoup

Juste un peu

Pas du tout

Enormément

Beaucoup

Juste un peu

Pas du tout



Au cours de la semaine dernière, est-ce que tes problèmes de peau ont changé tes **relations avec tes copains** ?



Au cours de la semaine dernière, est-ce que tu as dû te changer ou porter **des chaussures** ou **des vêtements différents** ou **spéciaux** à cause de tes problèmes de peau ?

Enormément

Beaucoup

Juste un peu

Pas du tout

Enormément

Beaucoup

Juste un peu

Pas du tout



Au cours de la semaine dernière, est-ce que tes problèmes de peau t'ont gêné pour **sortir, jouer, ou faire les choses qui t'intéressent** ?



Au cours de la semaine dernière, est-ce que tu as évité d'**aller nager** ou de **faire du sport** à cause de tes problèmes de peau ?

Enormément

Beaucoup

Juste un peu

Pas du tout



Si tu avais école : au cours de la semaine dernière, est-ce que tes problèmes de peau ont eu des conséquences sur ton travail à l'école ?

- Enormément
- Beaucoup
- Juste un peu
- Pas du tout



Si tu étais en vacances : au cours de la semaine dernière, est-ce que tes problèmes de peau t'ont empêché de passer de bonnes vacances ?

- Enormément
- Beaucoup
- Juste un peu
- Pas du tout

- Enormément
- Beaucoup
- Juste un peu
- Pas du tout



Au cours de la semaine dernière, est-ce qu'à cause de tes problèmes de peau tu as été embêté(e) par les autres : ils te donnaient de drôles de noms, te taquinaient, cherchaient la bagarre, te posaient des questions, ou t'évitaient ?



Au cours de la semaine dernière, est-ce que tu as mal dormi à cause de tes problèmes de peau ?

- Enormément
- Beaucoup
- Juste un peu
- Pas du tout

Vérifie que tu as bien répondu à TOUTES les questions. MERCI.

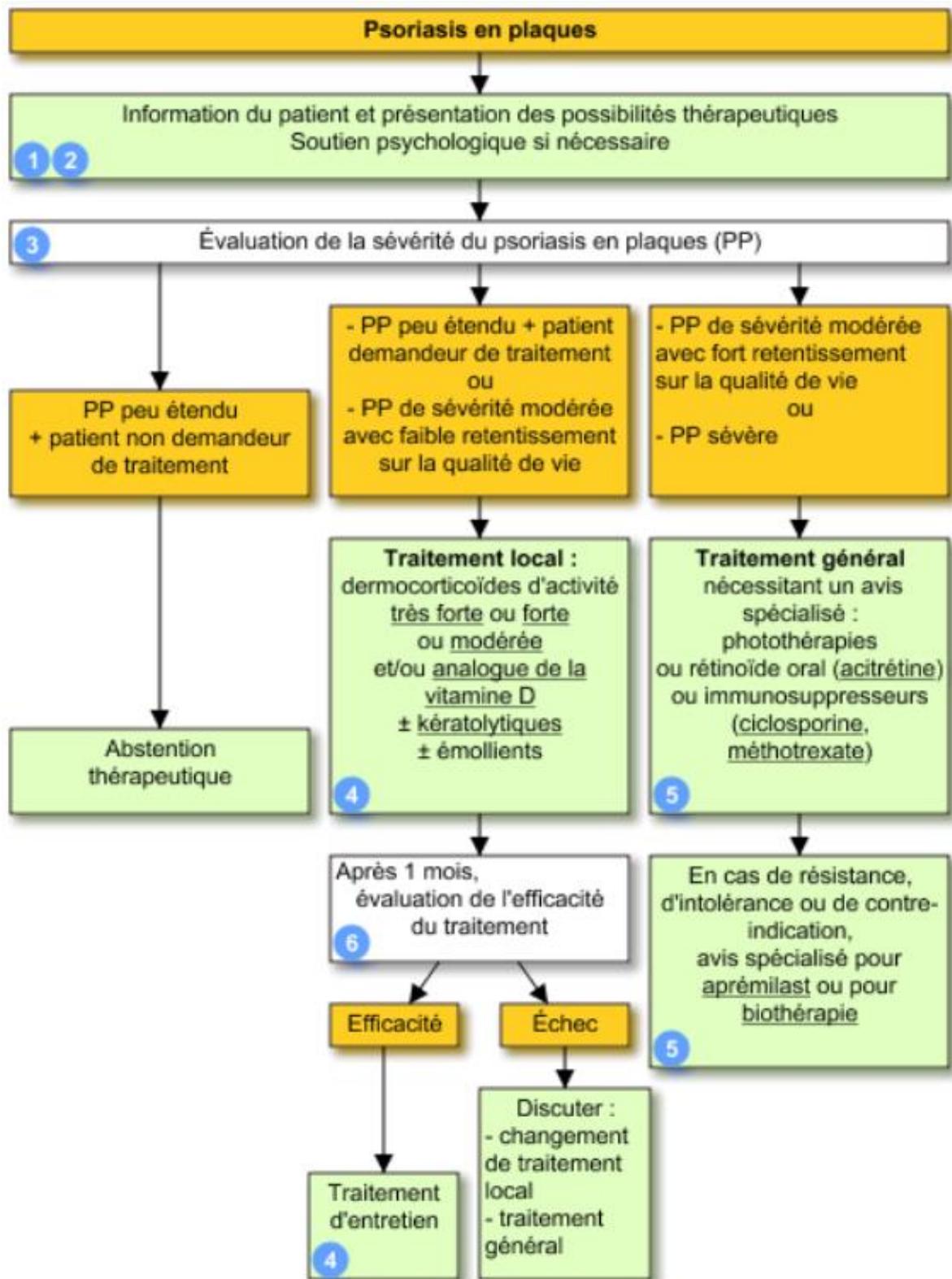
CDLQI. © M S Lewis-Jones, A Y Finlay June 1993.
Illustrations © Media Resources Centre, UWCM December 1996
Toute reproduction, même partielle, de ce document est interdite sans autorisation des auteurs.



Au cours de la semaine dernière, est-ce que le traitement pour ta peau t'a posé des problèmes ?

- Enormément
- Beaucoup
- Juste un peu
- Pas du tout

Annexe 5 : Arbre de décision pour le traitement du psoriasis en plaques (5)



Annexe 6 : Score IGA (*Investigator global assessment*) (156)

| Score | Category | Description |
|--------------|-----------------|--|
| 0 | Clear | Minor residual discoloration; no erythema, scaling, or plaque thickness |
| 1 | Almost Clear | Occasional fine scale, faint erythema, and barely perceptible plaque thickness (possible but difficult to ascertain whether there is a slight elevation above normal skin) |
| 2 | Mild | Fine scales predominate with light red coloration and mild plaque thickness (slight but definite elevation, typically edges are indistinct or sloped) |
| 3 | Moderate | Coarse scales predominate with moderate red coloration and moderate plaque thickness (moderate elevation with rough or sloped edges) |
| 4 | Severe | Thick tenacious scale predominates with deep red coloration and severe plaque thickness (very marked elevation typically with hard sharp edges) |

Bibliographie

1. Grän F, Kerstan A, Serfling E, Goebeler M, Muhammad K. Current Developments in the Immunology of Psoriasis. *Yale J Biol Med.* mars 2020;93(1):97-110.
2. Le psoriasis est bien plus que la peau [Internet]. medportal | Das Portal für Angehörige medizinischer Fachkreise. [cité 27 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.medportal.ch/fr/domaines-therapeutiques/dermatologie/psoriasis/le-psoriasis-est-bien-plus-que-la-peau>
3. Psoriasis AF. Point sur les biothérapies dans le psoriasis [Internet]. Association France Psoriasis. 2017 [cité 14 mai 2022]. Disponible sur: <https://francepsoriasis.org/actualites/point-sur-les-biotherapies-dans-le-psoriasis/>
4. Psoriasis - symptômes, causes, traitements et prévention [Internet]. VIDAL. [cité 12 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/peau-cheveux-ongles/psoriasis.html>
5. Psoriasis en plaques de l'adulte - Prise en charge - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 28 avr 2022]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/recos/details/1625/psoriasis_en_plaques_de_l_adulte/prise_en_charge
6. CT-14591_OTEZLA_PIC_INS_Pso_Avis2_CT14591.pdf [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14591_OTEZLA_PIC_INS_Pso_Avis2_CT14591.pdf
7. Nicolas JF. Psoriasis : physiopathologie. Comment l'épithélium peut orienter la réponse immunitaire ou un « ménage à trois » : épithélium, cellule dendritique et lymphocyte T. *Bull Académie Natl Médecine* [Internet]. janv 2014 [cité 16 mars 2022];198(1):17-30. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001407919313718>
8. Tégument — acadpharm [Internet]. [cité 27 févr 2022]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/T%C3%A9gument>
9. Dréno B. Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. *Ann Dermatol Vénéréologie* [Internet]. oct 2009 [cité 16 mars 2022];136:S247-51. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S015196380972527X>
10. 3-structuredelapeau.pdf [Internet]. [cité 27 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.sfdermato.org/media/pdf/formation-en-dpc/formation/3-structuredelapeau.pdf>
11. La peau humaine normale [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2011 [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: <http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article9>
12. Démarchez M. Biologie de la peau [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2022 [cité 14 mai 2022]. Disponible sur: https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article27&lang=fr#outil_sommaire_2
13. Prost-Squarcioni C. Histologie de la peau et des follicules pileux. *médecine/sciences* [Internet]. 1 févr 2006 [cité 7 mars 2022];22(2):131-7. Disponible sur: <https://www.medecinesciences.org/articles/medsci/abs/2006/03/medsci2006222p131/medsci2006222p131.html>
14. Le derme [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2012 [cité 13 mars 2022]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?rubrique34>

15. Démarchez M. La vascularisation de la peau [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2011 [cité 13 mars 2022]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?rubrique36>
16. Newberry R. Lymphocytes. In: Johnson LR, éditeur. Encyclopedia of Gastroenterology [Internet]. New York: Elsevier; 2004 [cité 14 mai 2022]. p. 570-5. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B0123868602004597>
17. Les cellules innées lymphoïdes : des nouveaux acteurs de l'immunité - ScienceDirect [Internet]. [cité 16 mai 2022]. Disponible sur: https://www-sciencedirect-com.docelec.u-bordeaux.fr/science/article/pii/S0001407919307320?ref=pdf_download&fr=RR-2&rr=70c6523ffc13ee4c
18. Rouxel O, Lehuen A. Les cellules MAIT : un lien entre l'intestin et le diabète de type 1. médecine/sciences [Internet]. 1 juin 2018 [cité 16 mai 2022];34(6-7):518-22. Disponible sur: <https://www.medecinesciences.org/articles/medsci/abs/2018/07/medsci180192s/medsci180192s.html>
19. Debroas G, Hoeffel G, Reynders A, Ugolini S. Interactions neuro-immunes dans la peau - Un lien entre douleur et immunité. médecine/sciences [Internet]. 1 mai 2018 [cité 14 mai 2022];34(5):432-8. Disponible sur: <https://www.medecinesciences.org/articles/medsci/abs/2018/06/medsci180116s/medsci180116s.html>
20. Guttman-Yassky E, Zhou L, Krueger JG. The skin as an immune organ: Tolerance versus effector responses and applications to food allergy and hypersensitivity reactions. J Allergy Clin Immunol [Internet]. août 2019 [cité 15 mai 2022];144(2):362-74. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674919304749>
21. Wang WM, Jin HZ. Role of Neutrophils in Psoriasis. J Immunol Res [Internet]. 5 juin 2020 [cité 14 mai 2022];2020:e3709749. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2020/3709749/>
22. Dumas A, Pouliot M. Le neutrophile : ennemi ou ami ? médecine/sciences [Internet]. août 2009 [cité 14 mai 2022];25(8-9):699-704. Disponible sur: <http://www.medecinesciences.org/10.1051/medsci/2009258-9699>
23. Granger V, Chaisemartin L de, Chollet-Martin S. La pêche miraculeuse des filets du neutrophile. médecine/sciences [Internet]. 1 mai 2014 [cité 10 mai 2022];30(5):544-9. Disponible sur: <https://www.medecinesciences.org/articles/medsci/abs/2014/06/medsci20143005p544/medsci20143005p544.html>
24. Démarchez M. La jonction dermo-épidermique [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2015 [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article47>
25. Démarchez M. L'épiderme et la différenciation des kératinocytes [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2015 [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article10>
26. Démarchez M. Le mélanocyte et la pigmentation [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2019 [cité 15 mars 2022]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article12>
27. Démarchez M. La cellule de Merkel [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2011 [cité 15 mars 2022]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article13&lang=fr>

28. Kératinocyte — acadpharm [Internet]. [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/K%C3%A9ratinocyte>
29. Dermato-Info. le psoriasis [Internet]. dermatoinfo.fr. [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <https://dermato-info.fr/fr/les-maladies-de-la-peau/le-psoriasis>
30. Le psoriasis en chiffres - patients touchés par le psoriasis | Resopso [Internet]. Resopso. [cité 13 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.resopso.fr/le-psoriasis-en-chiffres/>
31. Symptômes du psoriasis et évolution [Internet]. [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/psoriasis/symptomes-diagnostic-evolution>
32. Psoriasis AF. Le diagnostic [Internet]. Association France Psoriasis. 2016 [cité 20 févr 2022]. Disponible sur: <https://francepsoriasis.org/la-maladie/comprendre/psoriasis/le-diagnostic/>
33. Item 114 – UE 4 Psoriasis. Ann Dermatol Vénérologie [Internet]. mars 2018 [cité 1 mai 2022];145:S45-56. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0151963818300188>
34. Ammar M, Souissi-Bouchlaka C, Gati A, Zaraq I, Bouhaha R, Kouidhi S, et al. Le psoriasis : physiopathologie et immunogénétique. Pathol Biol [Internet]. févr 2014 [cité 29 mars 2022];62(1):10-23. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0369811413001235>
35. Psoriasis · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/psoriasis/>
36. Les formes et localisations du psoriasis - Association France Psoriasis [Internet]. [cité 4 mars 2022]. Disponible sur: <https://francepsoriasis.org/la-maladie/comprendre/psoriasis/formes-et-localisations-du-psoriasis/>
37. Quels sont les types de psoriasis ? [Internet]. VIDAL. [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/peau-cheveux-ongles/psoriasis/types.html>
38. Bachelez H. Psoriasis pustuleux. Ann Dermatol Vénérologie [Internet]. avr 2012 [cité 4 mars 2022];139:S34-8. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0151963812701084>
39. Orphanet: Pustulose palmoplantaire [Internet]. [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=17548&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=psoriasis&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Pustulose-palmoplantaire&title=Pustulose%20palmoplantaire&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=17548&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=psoriasis&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Pustulose-palmoplantaire&title=Pustulose%20palmoplantaire&search=Disease_Search_Simple)
40. Orphanet: Psoriasis pustuleux généralisé [Internet]. [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=19519&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=psoriasis&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Psoriasis-pustuleux-generalise&title=Psoriasis%20pustuleux%20g%C3%A9n%C3%A9ralis%C3%A9&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=19519&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=psoriasis&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Psoriasis-pustuleux-generalise&title=Psoriasis%20pustuleux%20g%C3%A9n%C3%A9ralis%C3%A9&search=Disease_Search_Simple)
41. Le psoriasis érythrodermique [Internet]. 2019 [cité 20 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.ducray.com/fr-fr/psoriasis/psoriasis-erythrodermique>

42. Lorette G, Samimi M. Quand évoquer un psoriasis ? Rev Rhum Monogr [Internet]. 1 juin 2011 [cité 3 avr 2022];78(3):140-4. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878622711000336>
43. Le psoriasis inversé ou psoriasis des plis [Internet]. 2019 [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.ducray.com/fr-fr/psoriasis/psoriasis-inverse>
44. Psoriasis AF. Le psoriasis de l'enfant [Internet]. Association France Psoriasis. 2017 [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: <https://francepsoriasis.org/lassociation/documentation/fiches-conseil/le-psoriasis-de-lenfant/>
45. print PF digital finger. Le psoriasis du visage | Eau Thermale Avène [Internet]. [cité 20 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.eau-thermale-avene.fr/votre-peau/eczema-eczema-atopique-psoriasis/les-zones-du-psoriasis/le-psoriasis-du-visage>
46. Psoriasis AF. Psoriasis du visage [Internet]. Association France Psoriasis. 2016 [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <https://francepsoriasis.org/lassociation/documentation/fiches-conseil/psoriasis-du-visage/>
47. Lukas C. Épidémiologie du rhumatisme psoriasique. Rev Rhum Monogr [Internet]. sept 2020 [cité 8 mars 2022];87(4):245-8. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1878622720300977>
48. Symptômes, évolution et diagnostic du rhumatisme psoriasique [Internet]. VIDAL. [cité 8 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/rhumatisme-psoriasique/symptomes-diagnostic.html>
49. Claudepierre P, Bagot M. Rhumatisme psoriasique. Ann Dermatol Vénéréologie [Internet]. 1 févr 2008 [cité 4 avr 2022];135:263-8. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0151963808705465>
50. Baran R. Comment reconnaître et traiter un psoriasis unguéal. Presse Médicale [Internet]. 1 nov 2014 [cité 16 mars 2022];43(11):1251-9. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0755498214004187>
51. formulaire-de-calcul-de-score-pasi-239e58233872fe425ce7a8a3232d0265.pdf [Internet]. [cité 20 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.sfdermato.org/upload/scores/formulaire-de-calcul-de-score-pasi-239e58233872fe425ce7a8a3232d0265.pdf>
52. Evaluer vos patients avec des outils afin d'optimiser la prise en charge [Internet]. [cité 20 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.abbviepro.com/fr/fr/immunologie/dermatologie/outils-et-services/evaluer-vos-patients-avec-des-outils-afin-d-optimiser-la-prise-e.html>
53. Aubert H. Les critères d'efficacité pour l'évaluation de la réussite du traitement. Ann Dermatol Vénéréologie - FMC [Internet]. oct 2021 [cité 2 mars 2022];1(5):5S22-30. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2667062321008990>
54. Humbert P. Les critères de sévérité du psoriasis. Ann Dermatol Vénéréologie [Internet]. sept 2005 [cité 2 mars 2022];132(8-9):4-5. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0151963805794357>
55. Le Loët X, Kozyreff Meurice M, Lequerré T, Vittecoq O. Polyarthrite rhumatoïde : définitions de la réponse, des différents niveaux d'activité et de la rémission. Rev Rhum Monogr [Internet]. févr 2010 [cité 10 avr 2022];77(1):22-7. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1878622709000083>

56. Pillon F, Buxeraud J. Le psoriasis, une maladie chronique invalidante. Actual Pharm [Internet]. 1 sept 2015 [cité 20 févr 2022];54(548):18-20. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370015002657>
57. Schmutz JL. Médicaments inducteurs de psoriasis : actualités. Ann Dermatol Vénérologie [Internet]. mars 2019 [cité 3 avr 2022];146(3):260-1. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0151963819300092>
58. Schön MP. Adaptive and Innate Immunity in Psoriasis and Other Inflammatory Disorders. Front Immunol [Internet]. 2019 [cité 15 mai 2022];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2019.01764>
59. Jullien D. Physiopathologie du psoriasis. Ann Dermatol Vénérologie [Internet]. avr 2012 [cité 3 avr 2022];139:S68-72. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0151963812701138>
60. Rozieres A, Hennino A, Nicolas JF. Le TNF- δ dans la physiopathologie du psoriasis. Ann Dermatol Vénérologie [Internet]. 1 févr 2006 [cité 20 mars 2022];133(2):174-80. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0151963806708730>
61. de Masson A, Bouaziz JD, Battistella M, Bagot M, Bensussan A. Immunopathologie du psoriasis: *From bench to bedside*. médecine/sciences [Internet]. mars 2016 [cité 19 avr 2022];32(3):253-9. Disponible sur: <http://www.medecinesciences.org/10.1051/medsci/20163203009>
62. Pelletier F, Angelot F, Garnache-Ottou F, Humbert P, Seilles E, Aubin F. L'auto-inflammation dans le psoriasis : rôle des cellules dendritiques. Ann Dermatol Vénérologie [Internet]. 1 févr 2010 [cité 3 avr 2022];137(2):132-9. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0151963810000049>
63. Hu P, Wang M, Gao H, Zheng A, Li J, Mu D, et al. The Role of Helper T Cells in Psoriasis. Front Immunol [Internet]. 15 déc 2021 [cité 10 mai 2022];12:788940. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8714744/>
64. Jiang Q, Yang G, Xiao F, Xie J, Wang S, Lu L, et al. Role of Th22 Cells in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases. Front Immunol [Internet]. 2021 [cité 5 juin 2022];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2021.688066>
65. Galaine J, Godet Y, Adotévi O. Pour comprendre : l'activation lymphocytaire T. Bull Cancer (Paris) [Internet]. nov 2016 [cité 31 mars 2022];103:S127-31. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007455116303691>
66. Hawkes JE, Yan BY, Chan TC, Krueger JG. Discovery of the IL-23/IL-17 Signaling Pathway and the Treatment of Psoriasis. J Immunol [Internet]. 15 sept 2018 [cité 15 mai 2022];201(6):1605-13. Disponible sur: <https://www.jimmunol.org/content/201/6/1605>
67. Noack M, Kolopp-Sarda MN. Cytokines et inflammation : physiologie, physiopathologie et utilisation thérapeutique. Rev Francoph Lab [Internet]. févr 2018 [cité 23 mars 2022];2018(499):28-37. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1773035X18300522>
68. Interleukine 23 - un aperçu | Sujets de ScienceDirect [Internet]. [cité 10 mai 2022]. Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com.docelec.u-bordeaux.fr/topics/immunology-and-microbiology/interleukin-23>

69. Boutet MA, Nerviani A, Gallo Afflitto G, Pitzalis C. Role of the IL-23/IL-17 Axis in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: The Clinical Importance of Its Divergence in Skin and Joints. *Int J Mol Sci.* 9 févr 2018;19(2):E530.
70. Yamanaka K, Yamamoto O, Honda T. Pathophysiology of psoriasis: A review. *J Dermatol [Internet].* 2021 [cité 10 mai 2022];48(6):722-31. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1346-8138.15913>
71. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 Axis in the Immunopathogenesis of Psoriasis. *J Invest Dermatol [Internet].* juin 2009 [cité 12 juin 2022];129(6):1339-50. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X15343608>
72. Furue M, Furue K, Tsuji G, Nakahara T. Interleukin-17A and Keratinocytes in Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 13 févr 2020;21(4):E1275.
73. Ghoreschi K, Balato A, Enerbäck C, Sabat R. Therapeutics targeting the IL-23 and IL-17 pathway in psoriasis. *The Lancet [Internet].* févr 2021 [cité 16 avr 2022];397(10275):754-66. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673621001847>
74. Psoriasis : une maladie systémique inflammatoire chronique. *Ann Dermatol Vénéréologie [Internet].* déc 2008 [cité 3 avr 2022];135:S296-300. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0151963808754802>
75. Bens G, Maccari F, Estève É. Psoriasis : une maladie systémique. *Presse Médicale [Internet].* avr 2012 [cité 12 mars 2022];41(4):338-48. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0755498211005574>
76. Delaporte E. Psoriasis et maladies inflammatoires du tube digestif. *Ann Dermatol Vénéréologie [Internet].* avr 2012 [cité 12 mars 2022];139:S46-52. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0151963812701102>
77. Psoriasis et comorbidités cardiovasculaires et métaboliques. *Ann Dermatol Vénéréologie [Internet].* déc 2008 [cité 12 mars 2022];135:S301-6. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0151963808754814>
78. Psoriasis : quel traitement ? [Internet]. [cité 28 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/psoriasis/traitement>
79. Psoriasis en plaques de l'adulte - Traitements - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/recos/details/1625/psoriasis_en_plaques_de_l_adulte/traitements
80. print PF digital finger. Les traitements locaux qui combattent le psoriasis | Ducray [Internet]. [cité 28 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ducray.com/fr-fr/psoriasis/comment-soigner/traitements-locaux>
81. Les traitements locaux du psoriasis [Internet]. VIDAL. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/peau-cheveux-ongles/psoriasis/traitements-locaux.html>
82. DIPROSONE 0,05 % crème - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/diprosone_0_05_creme-5391.html
83. Traitements topiques du psoriasis en 2009 [Internet]. *Revue Medicale Suisse.* [cité 13 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2009/revue-medicale-suisse-200/traitements-topiques-du-psoriasis-en-2009>

84. Pillon F, Buxeraud J, Couic-Marinier F. Les traitements locaux du psoriasis. Actual Pharm [Internet]. sept 2015 [cité 6 avr 2022];54(548):21-5. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0515370015002669>
85. Corticoïdes locaux [Internet]. [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoides-locaux>
86. Béani JC, Jeanmougin M, Schmutz JL. Photothérapies du psoriasis. Ann Dermatol Vénéréologie [Internet]. 1 juin 2019 [cité 13 avr 2022];146(6):450-3. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0151963819301413>
87. Psoriasis AF. PUVAthérapie [Internet]. Association France Psoriasis. 2018 [cité 20 avr 2022]. Disponible sur: <https://francepsoriasis.org/lassociation/documentation/traitement-du-psoriasis/la-puvatherapie/>
88. Méthoxsalène : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 13 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/methoxsalene-4893.html>
89. Recommandations Psoriasis en plaques de l'adulte [Internet]. VIDAL. [cité 30 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/psoriasis-en-plaques-de-l-adulte-1625.html>
90. CT-18044_METOJECT_psoriasis_PIC_EI_AvisDef_CT18044.pdf [Internet]. [cité 2 avr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18044_METOJECT_psoriasis_PIC_EI_AvisDef_CT18044.pdf
91. Beylot-Barry M, Le Maitre M, Goujon C. Méthotrexate. Ann Dermatol Vénéréologie [Internet]. juin 2019 [cité 19 avr 2022];146(6-7):459-65. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0151963819301437>
92. IMETH 12,5 mg/0,5 ml sol inj en seringue préremplie - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 19 avr 2022]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/imeth_12_5_mg_0_5_ml_sol_inj_en_seringue_preremplie-161910.html
93. IMETH 10 mg cp séc - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 1 avr 2022]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/imeth_10_mg_cp_sec-90763.html#indications
94. SORIATANE 10 mg gél - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 30 avr 2022]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/soriatane_10_mg_gel-15325.html?=&order=&by=asc
95. Sbidian E. Acitrétine. Ann Dermatol Vénéréologie [Internet]. juin 2019 [cité 19 avr 2022];146(6-7):454-8. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0151963819301425>
96. NEORAL 10 mg caps molle - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 19 avr 2022]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/neoral_10_mg_caps_molle-11602.html
97. Paul C. Ciclosporine. Ann Dermatol Vénéréologie [Internet]. juin 2019 [cité 19 avr 2022];146(6-7):466-9. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0151963819301486>
98. OTEZLA 30 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 19 avr 2022]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/otezla_30_mg_cp_pellic-151265.html

99. Quiles Tsimaratos N. Aprémilast. *Ann Dermatol Vénéréologie* [Internet]. juin 2019 [cité 19 avr 2022];146(6-7):470-3. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S015196381930153X>
100. Bachelez H. Thérapeutiques ciblées dans les maladies inflammatoires cutanées. *Bull Académie Natl Médecine* [Internet]. nov 2018 [cité 23 avr 2022];202(8-9):1939-45. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001407919301608>
101. Ten Bergen LL, Petrovic A, Krogh Aarebrot A, Appel S. The TNF/IL-23/IL-17 axis-Head-to-head trials comparing different biologics in psoriasis treatment. *Scand J Immunol*. oct 2020;92(4):e12946.
102. CT-14979_COSENTYX_SA_PIC_INS_Avis2_CT14979.pdf [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14979_COSENTYX_SA_PIC_INS_Avis2_CT14979.pdf
103. CT-16892_TREMFYA_INS_PIS_avis3_CT16892.pdf [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16892_TREMFYA_INS_PIS_avis3_CT16892.pdf
104. ENBREL 25 mg, poudre et solvant pour solution injectable (Boîte de 4 flacons et 4 seringues pré-remplies) ENBREL 25 mg, poudre pour solution injectable (Boîte de 4 flacons) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_400205/fr/enbrel-25-mg-poudre-et-solvant-pour-solution-injectable-boite-de-4-flacons-et-4-seringues-pre-remplies-enbrel-25-mg-poudre-pour-solution-injectable-boite-de-4-flacons
105. CT-13990_STELARA_PIS_RI_Avis2_CT13990.pdf [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13990_STELARA_PIS_RI_Avis2_CT13990.pdf
106. Libon F, Lebas E, El Hayderi L, De Schaetzen V, Dezfoulian B, Nikkels AF. [Actual treatments of psoriasis : from etanercept to anti-IL17 and anti-IL23 antagonists]. *Rev Med Liege*. mai 2020;75(5-6):376-81.
107. Aubin F. Adalimumab. *Ann Dermatol Vénéréologie* [Internet]. juin 2019 [cité 12 avr 2022];146(6-7):478-82. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0151963819301498>
108. Charles J. Certolizumab. *Ann Dermatol Vénéréologie* [Internet]. juin 2019 [cité 12 avr 2022];146(6-7):487-91. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0151963819301383>
109. Descamps V. Étanercept. *Ann Dermatol Vénéréologie* [Internet]. juin 2019 [cité 12 avr 2022];146(6-7):474-7. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0151963819301449>
110. Goujon C, Bachelez H. Infliximab. *Ann Dermatol Vénéréologie* [Internet]. juin 2019 [cité 12 avr 2022];146(6-7):483-6. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0151963819301504>
111. CIMZIA 200 mg sol inj en stylo prérempli - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 12 avr 2022]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/cimzia_200_mg_sol_inj_en_stylo_prerempli-178996.html

112. REMICADE 100 mg pdre p sol diluer p perf - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 21 avr 2022]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/remicade_100_mg_pdre_p_sol_diluer_p_perf-14286.html
113. HUMIRA (adalimumab) - Psoriasis [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 20 avr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3270042/fr/humira-adalimumab-psoriasis
114. Ogawa E, Sato Y, Minagawa A, Okuyama R. Pathogenesis of psoriasis and development of treatment. *J Dermatol.* mars 2018;45(3):264-72.
115. Lowes MA, Russell CB, Martin DA, Towne JE, Krueger JG. The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses. *Trends Immunol* [Internet]. 1 avr 2013 [cité 3 avr 2022];34(4):174-81. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471490612001998>
116. Rozieres A, Hennino A. Le TNF-D dans la physiopathologie du psoriasis. *Ann Dermatol Venereol.* :7.
117. Psoriasis paradoxal induit par anti-TNF – un challenge en clinique [Internet]. *Revue Medicale Suisse.* [cité 13 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2019/revue-medicale-suisse-644/psoriasis-paradoxal-induit-par-anti-tnf-un-challenge-en-clinique>
118. Girard C. Brodalumab. *Ann Dermatol Vénéréologie* [Internet]. juin 2019 [cité 16 avr 2022];146(6-7):511-4. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0151963819301358>
119. Seneschal J. Ixékizumab. *Ann Dermatol Vénéréologie* [Internet]. juin 2019 [cité 16 avr 2022];146(6-7):507-10. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0151963819301395>
120. Meunier L. Sécukinumab. *Ann Dermatol Vénéréologie* [Internet]. juin 2019 [cité 28 avr 2022];146(6-7):503-6. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0151963819301401>
121. COSENTYX 150 mg sol inj en seringue préremplie - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 28 avr 2022]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/cosentyx_150_mg_sol_inj_en_seringue_preremplie-151262.html
122. TALTZ 80 mg sol inj en seringue préremplie - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 13 mai 2022]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/taltz_80_mg_sol_inj_en_seringue_preremplie-170369.html#pharmacodynamie
123. XELJANZ 10 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/xeljanz_10_mg_cp_pellic-194213.html
124. RINVOQ 15 mg cp LP - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/rinvoq_15_mg_cp_lp-208584.html
125. CT-19045_RINVOQ_RP_PIC_EI_AvisDef_CT19045.pdf [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19045_RINVOQ_RP_PIC_EI_AvisDef_CT19045.pdf

126. El Jammal T, Gerfaud-Valentin M, Sève P, Jamilloux Y. Les inhibiteurs de JAK : perspectives pour la médecine interne. *Rev Médecine Interne* [Internet]. déc 2019 [cité 12 juin 2022];40(12):816-25. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0248866319306174>
127. Nouvelles stratégies thérapeutiques dans le psoriasis [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/article/nouvelles-strategies-therapeutiques-dans-le-psoriasis>
128. Michelucci A, Margiotta FM, Panduri S, Tonini A, Romanelli M, Morganti R, et al. A real-life experience as a proof of Guselkumab effectiveness and safety in patients with moderate to severe psoriasis. *Dermatol Ther* [Internet]. 1 avr 2022 [cité 13 juin 2022];35(4):e15339. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.15339>
129. Nogueira M, Torres T. Guselkumab for the treatment of psoriasis – evidence to date. *Drugs Context* [Internet]. 9 juill 2019 [cité 16 avr 2022];8:212594. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6668503/>
130. Jullien D, Staumont-Salle D. Ustékinumab. *Ann Dermatol Vénéréologie* [Internet]. juin 2019 [cité 10 avr 2022];146(6-7):497-502. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0151963819301516>
131. STELARA 45 mg sol inj en seringue préremplie - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 28 avr 2022]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/stelara_45_mg_sol_inj_en_seringue_preremplie-98534.html
132. Montaudié H. Guselkumab. *Ann Dermatol Vénéréologie* [Internet]. juin 2019 [cité 13 avr 2022];146(6-7):515-9. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0151963819301371>
133. TREMFYA 100 mg sol inj en stylo prérempli - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 16 avr 2022]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/tremfya_100_mg_sol_inj_en_stylo_prerempli-201462.html
134. Reich K, Armstrong AW, Langley RG, Flavin S, Randazzo B, Li S, et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet* [Internet]. 7 sept 2019 [cité 13 juin 2022];394(10201):831-9. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673619317738>
135. Nakamura M, Lee K, Jeon C, Sekhon S, Afifi L, Yan D, et al. Guselkumab for the Treatment of Psoriasis: A Review of Phase III Trials. *Dermatol Ther* [Internet]. 21 juin 2017 [cité 13 juin 2022];7(3):281-92. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5574739/>
136. Langley R g., Tsai TF, Flavin S, Song M, Randazzo B, Wasfi Y, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol* [Internet]. 2018 [cité 13 juin 2022];178(1):114-23. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjd.15750>
137. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator–

- controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. mars 2017 [cité 13 juin 2022];76(3):418-31. Disponible sur:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962216311586>
138. Reich K, Griffiths CEM, Gordon KB, Papp KA, Song M, Randazzo B, et al. Maintenance of clinical response and consistent safety profile with up to 3 years of continuous treatment with guselkumab: Results from the VOYAGE 1 and VOYAGE 2 trials. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. avr 2020 [cité 13 juin 2022];82(4):936-45. Disponible sur:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962219331329>
139. Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB, Kollmeier AP, Hsia EC, Xu XL, et al. Guselkumab in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet* [Internet]. avr 2020 [cité 13 juin 2022];395(10230):1126-36. Disponible sur:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620302634>
140. ILUMETRI 100 mg sol inj en seringue préremplie - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 28 avr 2022]. Disponible sur:
https://evidal.vidal.fr/medicament/ilumetri_100_mg_sol_inj_en_seringue_preremplie-194926.html
141. CT-18557_ILUMETRI_PIC_INS_AvisDef_CT18557.pdf [Internet]. [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18557_ILUMETRI_PIC_INS_AvisDef_CT18557.pdf
142. Thaci D, Piaserico S, Warren R b., Gupta A k., Cantrell W, Draelos Z, et al. Five-year efficacy and safety of tildrakizumab in patients with moderate-to-severe psoriasis who respond at week 28: pooled analyses of two randomized phase III clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2)*. *Br J Dermatol* [Internet]. 2021 [cité 14 juin 2022];185(2):323-34. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjd.19866>
143. SKYRIZI 75 mg sol inj en seringue préremplie - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 18 avr 2022]. Disponible sur:
https://evidal.vidal.fr/medicament/skyrizi_75_mg_sol_inj_en_seringue_preremplie-201678.html#pharmacodynamie
144. Crowley JJ, Langley RG, Gordon KB, Pinter A, Ferris LK, Rubant S, et al. Efficacy of Risankizumab versus Secukinumab in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis: Subgroup Analysis from the IMMerge Study. *Dermatol Ther* [Internet]. 20 janv 2022 [cité 2 mai 2022];12(2):561-75. Disponible sur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8850502/>
145. Reich K, Gooderham M, Thaçi D, Crowley JJ, Ryan C, Krueger JG, et al. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. *The Lancet* [Internet]. août 2019 [cité 2 mai 2022];394(10198):576-86. Disponible sur:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673619309523>
146. Warren RB, Blauvelt A, Poulin Y, Beeck S, Kelly M, Wu T, et al. Efficacy and safety of risankizumab vs. secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMerge): results from a phase III, randomized, open-label, efficacy-assessor-blinded clinical trial. *Br J Dermatol* [Internet]. janv 2021 [cité 20 mai 2022];184(1):50-9. Disponible sur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7983954/>

147. CT-19114_SKYRIZI_REEVAL_ASMR_Pso_PIC_Avisdéf_CT19114.pdf [Internet]. [cité 20 mai 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19114_SKYRIZI_REEVAL_ASMR_Pso_PIC_Avisd%C3%A9f_CT19114.pdf
148. AbbVie. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Study Comparing Risankizumab to Placebo in Subjects With Active Psoriatic Arthritis (PsA) Who Have a History of Inadequate Response to or Intolerance to at Least One Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD) Therapy (KEEPSAKE 1) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 févr [cité 9 juin 2022]. Report No.: results/NCT03675308. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03675308>
149. Kristensen LE, Keiserman M, Papp K, McCasland L, White D, Lu W, et al. Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 24-week results from the randomised, double-blind, phase 3 KEEPSAKE 1 trial. *Ann Rheum Dis*. févr 2022;81(2):225-31.
150. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *The Lancet* [Internet]. 25 août 2018 [cité 22 mai 2022];392(10148):650-61. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)31713-6/fulltext?fbclid=IwAR3TEaH89Usn8v77dBDO0rE-2pBaMK37PZwiHTe248dfUvWIShCTe9EG4kA](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)31713-6/fulltext?fbclid=IwAR3TEaH89Usn8v77dBDO0rE-2pBaMK37PZwiHTe248dfUvWIShCTe9EG4kA)
151. Warren R b., Blauvelt A, Poulin Y, Beeck S, Kelly M, Wu T, et al. Efficacy and safety of risankizumab vs. secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMerge): results from a phase III, randomized, open-label, efficacy–assessor-blinded clinical trial*. *Br J Dermatol* [Internet]. 2021 [cité 14 juin 2022];184(1):50-9. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjd.19341>
152. Regnault MM, Shourik J, Jendoubi F, Tauber M, Paul C. Délai de rechute après arrêt des traitements systémiques dans le psoriasis cutané : revue systématique. *Ann Dermatol Vénéréologie - FMC* [Internet]. 1 déc 2021 [cité 22 mai 2022];1(8, Supplement 1):A53. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667062321007145>
153. Abdayem R, Haftek M. Barrière épidermique. *Ann Dermatol Vénéréologie* [Internet]. 1 avr 2018 [cité 3 avr 2022];145(4):293-301. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0151963817310438>
154. DLQI.pdf [Internet]. [cité 15 mai 2022]. Disponible sur: <https://document.sfdermato.org/reco/DLQI.pdf>
155. cdlqi-cartoon-french-2-b3675660c41ded79a97172e963477715.pdf [Internet]. [cité 15 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.sfdermato.org/upload/scores/cdlqi-cartoon-french-2-b3675660c41ded79a97172e963477715.pdf>
156. download.pdf [Internet]. [cité 20 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/127951/download>

PSORIASIS ET ANTI-IL-23 :

DE LA PHYSIOPATHOLOGIE AUX TRAITEMENTS

Résumé :

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique d'étiologie multifactorielle touchant environ 2 % de la population française. Ses manifestations, le plus souvent bénignes sous formes de plaques érythémato-squameuses, se présentent par périodes de poussée d'intensité et de durée variables entrecoupées de périodes de rémission. Leur caractère inesthétique et handicapant génère d'importantes répercussions sur la vie socio-professionnelle des patients. L'inflammation à l'origine des lésions résulte notamment de l'interaction des kératinocytes, des cellules dendritiques, des neutrophiles et des lymphocytes T et met en jeu des cytokines pro-inflammatoires dont les plus impliquées sont le *Tumor Necrosis Factor α* (TNF α), l'interleukine (IL) 17 et l'IL-23. Les traitements sont symptomatiques et permettent une réduction importante des symptômes et une amélioration de la qualité de vie. Ils se composent de traitements locaux (dermocorticoïdes, analogues de la vitamine D) et de traitements généraux (méthotrexate, acitrétine, ciclosporine). L'avancée des connaissances sur les mécanismes intervenant dans la maladie a permis une révolution de la prise en charge du psoriasis modéré à sévère avec l'utilisation de différentes thérapies ciblées (anti-TNF α , anti-IL-17, anti-IL-12/23). La découverte de l'IL-23 et de son rôle dans la physiopathologie du psoriasis a permis l'émergence de thérapies la ciblant plus spécifiquement : les anti-IL-23 dont les représentants sont le guselkumab, le tildrakizumab et le risankizumab. Cette inhibition spécifique de l'IL-23 a montré une bonne tolérance et une efficacité prometteuse par rapport à celle obtenue auparavant avec les anti-IL-12/23 et les autres thérapies ciblées. Cette thèse va s'intéresser à l'IL-23 à travers son mécanisme d'action dans la physiopathologie du psoriasis et à la place des différentes thérapies ciblant cette cytokine dans la stratégie thérapeutique du psoriasis.

Mots clés :

Psoriasis, inflammation, thérapies ciblées, IL-23, guselkumab, risankizumab, tildrakizumab, ustékinumab