

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2014

Thèse n°

THESE **POUR LE DIPLOME D'ETAT** **DE DOCTEUR EN MEDECINE** **(décret du 16 janvier 2004)**

présentée et soutenue publiquement
le 29 avril 2014 à Poitiers

par **Amandine BUFFIERE-MORGADO**

Etude de l'effet de l'adalimumab sur le profil cytokinique cutané et sérique de patients
atteints de psoriasis

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Gérard Guillet

Membres : Monsieur le Professeur Jean-Claude Lecron
Madame le Professeur Elisabeth Solau-Gervais
Madame le Professeur Martine Bagot

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Franck Morel



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie



Le Doyen,

Année universitaire 2013 - 2014

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
2. ALLAL Joseph, thérapeutique
3. BATAILLE Benoît, neurochirurgie
4. BENSADOUN René-Jean, oncologie - radiothérapie
5. BRIDOUX Frank, néphrologie
6. BURUOJA Christophe, bactériologie - virologie
7. CARRETIER Michel, chirurgie générale
8. CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
9. CHRISTIAENS Luc, cardiologie
10. CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
11. DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
12. DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
13. DEBIAIS Françoise, rhumatologie
14. DORE Bertrand, urologie (surnombre)
15. DROUOT Xavier, physiologie
16. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
17. EUGENE Michel, physiologie (surnombre)
18. FAURE Jean-Pierre, anatomie
19. FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
20. GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
21. GICQUEL Ludovic, pédiopsychiatrie
22. GILBERT Brigitte, génétique
23. GOMBERT Jean-Marc, immunologie
24. GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
25. GUILLHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
26. GUILLET Gérard, dermatologie
27. GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
28. HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
29. HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
30. HERPIN Daniel, cardiologie
31. HOUETO Jean-Luc, neurologie
32. INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
33. IRANI Jacques, urologie
34. JABER Mohamed, cytologie et histologie
35. JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
36. KARAYAN-TAPON Lucie, oncologie
37. KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation
(de septembre à décembre)
38. KITZIS Alain, biologie cellulaire
39. KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
40. KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
41. LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
42. LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
43. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
44. LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
45. MACCHI Laurent, hématologie
46. MARCELLI Daniel, pédiopsychiatrie (surnombre)
47. MARECHAUD Richard, médecine interne
48. MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
49. MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
50. MEURICE Jean-Claude, pneumologie
51. MIMOZ Olivier, anesthésiologie - réanimation
52. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
53. NEAU Jean-Philippe, neurologie
54. ORLOT Denis, pédiatrie
55. PACCALIN Marc, gériatrie
56. PAQUEREAU Joël, physiologie
57. PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
58. PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
59. PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
60. POURRAT Olivier, médecine interne
61. PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
62. RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
63. RICHER Jean-Pierre, anatomie
64. ROBERT René, réanimation
65. ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
66. ROBLOT Pascal, médecine interne
67. RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
68. SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes
69. SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
70. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
71. TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
72. TOUCHARD Guy, néphrologie
73. TOURANI Jean-Marc, oncologie
74. WAGER Michel, neurochirurgie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. ARIES Jacques, anesthésiologie - réanimation
2. BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie - virologie
3. BEN-BRIK Eric, médecine du travail
4. BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
5. CASTEL Olivier, bactériologie - virologie - hygiène
6. CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
7. CREMNITER Julie, bactériologie - virologie
8. DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie - réanimation
9. DIAZ Véronique, physiologie
10. FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
11. FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation
12. HURET Jean-Loup, génétique
13. JAUFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
14. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
15. MIGEOT Virginie, santé publique
16. ROY Lydia, hématologie
17. SAPANET Michel, médecine légale
18. SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
19. THILLE Arnaud, réanimation
20. TOUGERON David, hépato-gastro-entérologie

Professeur des universités de médecine générale

GOMES DA CUNHA José

Professeur associé des disciplines médicales

MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique

Professeur associé de médecine générale

VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

BINDER Philippe
BIRAULT François
FRECHE Bernard
GIRARDEAU Stéphane
GRANDCOLIN Stéphanie
PARTHENAY Pascal
VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

DEBAIL Didier, professeur certifié
LILWALL Amy, maître de langues étrangères

Maître de conférences des disciplines pharmaceutiques enseignant en médecine

MAGNET Sophie, microbiologie, bactériologie

Professeurs émérites

1. DABAN Alain, oncologie radiothérapie
2. FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie - virologie
3. GIL Roger, neurologie
4. MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

1. ALCALAY Michel, rhumatologie
2. BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
3. BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
4. BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex émérite)
5. BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
6. BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex émérite)
7. BEGON François, biophysique, Médecine nucléaire
8. BOINOT Catherine, hématologie - transfusion
9. BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex émérite)
10. BURIN Pierre, histologie
11. CASTETS Monique, bactériologie - virologie - hygiène
12. CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
13. CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
14. CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
15. DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
16. DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
17. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex émérite)
18. GOMBERT Jacques, biochimie
19. GRIGNON Bernadette, bactériologie
20. JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
21. KAMINA Pierre, anatomie (ex émérite)
22. LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex émérite)
23. LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
24. MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
25. MARILLAUD Albert, physiologie
26. MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
27. POINTREAU Philippe, biochimie
28. REISS Daniel, biochimie
29. RIDEAU Yves, anatomie
30. SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
31. TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
32. TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex émérite)
33. VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

A mon président de thèse,

Monsieur le Professeur Guillet.

Après deux ans d'internat en chirurgie, vous m'avez aidée à trouver ma voie et permis de faire cette belle spécialité qu'est la dermatologie.

Veillez trouver ici la preuve de ma sincère reconnaissance.

A mes juges,

Je suis sensible à l'honneur que vous me faites de juger ce travail.

Veillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

Aux membres du LITEC de Poitiers,

Mes remerciements vont au Pr Jean Claude Lecron, pour m'avoir accueillie au sein de son laboratoire et à son équipe, en particulier Adriana, Isabelle, Martine et Sandrine qui m'ont aidée dans mes premiers pas à la paillasse.

A mon directeur de thèse,

Evidemment un grand merci au Pr Franck Morel qui est à l'origine de ce projet. Merci pour le temps que tu m'as consacré et ta patience, des rappels d'immunologie fondamentale jusqu'à la rédaction de ce manuscrit en passant par le coaching informatique.

Trouve ici la preuve de toute ma gratitude.

A ma mère,

Toujours à mes côtés.

A mon père,

Qui m'a fait la surprise de venir de si loin.

A toute l'équipe de dermatologie,

Pour leur apprentissage et leur bonne humeur, en particulier Fabienne, Mounia et Sophie.

A mes amis,

Pour tous les bons moments que nous avons passé ensemble et pour tous ceux à venir.

A Louis,

Pour les tâches ménagères pendant la rédaction de cette thèse.

Table des matières

TABLE DES MATIÈRES.....	5
LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX.....	8
LISTE DES ABREVIATIONS.....	9
INTRODUCTION.....	11
1. Généralités sur le psoriasis.....	11
1.1. Clinique.....	11
1.1.1. Présentation clinique.....	11
1.1.2. Comorbidité.....	13
1.1.3. Scores de sévérité.....	14
1.2. Facteurs génétiques.....	15
1.3. Histologie.....	16
2. Réseau cytokinique dans le psoriasis.....	17
2.1. Formation de la lésion initiale : rôle clé des kératinocytes et des cellules dendritiques.....	17
2.2. Extension des lésions : rôle clé de l'axe IL23/Th17.....	20
2.3. Maintien des plaques.....	24
3. Traitement du psoriasis.....	26
3.1. Traitements locaux.....	26
3.2. Traitements systémiques classiques.....	27
3.3. Nouvelles thérapeutiques.....	28
3.3.1. Traitement réduisant le nombre de lymphocytes T effecteurs ..	29
3.3.2. Traitement inactivant des cytokines inflammatoires.....	29
3.4. Adalimumab : état des connaissances.....	33
3.4.1. Efficacité	33
3.4.2. Effets indésirables	34
3.4.3. Mode d'action.....	35
4. Problématique de l'étude : modification du réseau cytokinique par les anti-TNF..	35
5. Objectif.....	39
MATERIEL ET METHODES.....	40
1. Population.....	40
2. Protocole thérapeutique.....	40

3. Recueil des données cliniques.....	41
4. Recueil des biopsies cutanées et des sérums.....	41
5. Extraction de l'ARN.....	42
6. Reverse transcription.....	43
7. Réaction de polymérisation en chaîne quantitative.....	44
8. Luminex.....	44
9. Analyses statistiques.....	46
RESULTATS.....	47
1. Données cliniques à l'inclusion.....	47
2. Profil des transcrits cutanés à l'inclusion.....	48
3. Evolution du profil clinico-biologique en cours de traitement.....	52
3.1. Profil clinique de la cohorte.....	52
3.2. Profil des transcrits cutanés de la cohorte.....	53
3.2.1. Cytokines pro-inflammatoires.....	53
3.2.2. Gènes cibles kératinocytaires.....	58
3.2.2.1. Peptides anti-microbiens.....	58
3.2.2.2. Chimioquinas.....	59
3.2.2.3. Antigène de différenciation.....	60
3.3. Exemple d'un patient non répondeur représentatif.....	61
4. Profil cytokinique sérique.....	65
5. Corrélation entre les données cliniques.....	65
6. Corrélation entre les données cliniques et cytokiniques cutanées.....	65
6.1. Corrélation à l'inclusion sur peau lésée.....	65
6.1.1. PASI.....	66
6.1.2. Score de plaque.....	67
6.1.3. DLQI.....	68
6.2. Corrélation après un mois de traitement sur peau lésée.....	69
6.2.1. PASI.....	69
6.2.2. Score de plaque.....	70
6.2.3. DLQI.....	71
6.3. Corrélation après 4 mois de traitement sur plaque blanchie.....	72
6.3.1. PASI.....	72
6.3.2. DLQI.....	73
6.4. Corrélation après 4 mois de traitement sur plaque résiduelle.....	74

6.4.1. PASI.....	74
6.4.2. Score de plaque.....	75
6.4.3. DLQI.....	76
6.5. Corrélation entre les PASI et les taux de transcrits sous traitement.....	77
DISCUSSION	78
1. Validation de notre cohorte.....	78
2. Validation du groupe témoin.....	79
3. Profil des transcrits cutanés à l'inclusion.....	80
4. Profil des transcrits cutanés sous adalimumab.....	82
5. Profil des transcrits sériques sous adalimumab.....	82
6. Corrélation clinico-biologique.....	86
7. Conclusion.....	88
ANNEXES.....	90
BIBLIOGRAPHIE.....	93
RESUME.....	102
SERMENT.....	103

Liste des figures et tableaux

Figure 1 : Lésions de psoriasis en plaques.....	12
Figure 2 : Histologie d'une biopsie de plaque de psoriasis.....	16
Figure 3 : Le kératinocyte : cellule sentinelle de la peau.....	18
Figure 4 : Phase d'initiation du psoriasis.....	19
Figure 5 : Physiopathologie du psoriasis.....	23
Figure 6 : Maintien des plaques : rétrocontrôle positif.....	25
Figure 7 : Les nouvelles biothérapies.....	30
Figure 8 : Protocole de notre étude.....	42
Figure 9 : Technique Luminex.....	46
Figure 10 : Profil d'expression des transcrits cutanés à l'inclusion.....	50
Figure 11 : Corrélation entre le PASI et le profil des transcrits en peau lésée à l'inclusion...	51
Figure 12 : Scores cliniques en cours de traitement de notre cohorte.....	52
Figure 13 : Profil des transcrits cutanés en cours de traitement de notre cohorte.....	55
Figure 14 : Scores cliniques de deux patients non répondeurs en cours de traitement.....	62
Figure 15 : Profil des transcrits cutanés en cours de traitement d'un patient non répondeur..	64
Figure 16 : Corrélation entre le PASI et les scores de plaque et le DLQI.....	65
Figure 17 : Corrélation entre le PASI et les taux de transcrits cutanés à M0.....	66
Figure 18 : Corrélation entre le score de plaque et les taux de transcrits cutanés à M0.....	67
Figure 19 : Corrélation entre le DLQI et les taux de transcrits cutanés à M0.....	68
Figure 20 : Corrélation entre le PASI et les taux de transcrits cutanés à M1.....	69
Figure 21 : Corrélation entre le score de plaque et les taux de transcrits cutanés à M1.....	70
Figure 22 : Corrélation entre le DLQI et les taux de transcrits cutanés à M1.....	71
Figure 23 : Corrélation entre le PASI et les taux de transcrits cutanés en PB.....	72
Figure 24 : Corrélation entre le DLQI et les taux de transcrits cutanés en PB.....	73
Figure 25 : Corrélation entre le PASI et les taux de transcrits cutanés en PR.....	74
Figure 26 : Corrélation entre le score de plaque et les taux de transcrits cutanés en PR.....	75
Figure 27 : Corrélation entre le DLQI et les taux de transcrits cutanés en PR.....	76
Figure 28 : Corrélation entre les PASI et les taux de transcrits cutanés à M0 M1 M4.....	78
Tableau 1 : Données cliniques à l'inclusion.....	48
Tableau 2 : Données cliniques en cours de traitement.....	53
Tableau 3 : Données cliniques de deux patients non répondeurs.....	61

Liste des abréviations

Ac : Anticorps

BD : β -défensine

BSA : Body Surface Area

CK: Cytokératine

DAMPs : Danger-Associated Molecular Patterns

DLQI : Dermatology Life Quality Index

EI : Effet Indésirable

HB-EGF : heparin-binding epidermal growth factor

HCR : helix coiled coil rod homolog

HTA : Hypertension Artérielle

IL : Interleukine

ITT : intention de traiter

JAK : Janus Kinase

LPS : lipopolysaccharides

LT : Lymphocyte T

MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinase

mCD : cellules dendritiques myéloïdes

NLRs : Nucleotide binding domain, Leucine rich Repeat-containing

OSM : Oncostatine M

PAMPs : Pathogen-Associated Molecular Patterns

PASI : Psoriasis Area and Severity Index

PB : Plaque Blanchie

pCD : cellules dendritiques plasmacytoïdes

PDE4 : PhosphoDiEsterase 4

PGA : Physician Global Assessment

PGFA : Platelet-derived Growth Factor A

PL : Peau Lésée

PN : Polynucléaire Neutrophile

PNL : Peau Non Lésée

PR : Plaque Résiduelle

PS : Peau Saine

PSORS : Psoriasis Susceptibility

RT-qPCR : Polymerase Chain Reaction quantitative en temps réel

STAT : Signal Transducer and Activator of Transcription

TLRs : Toll-Like Receptors

TNF α : Tumor Necrosis Factor α

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

Introduction

1. Généralités sur le psoriasis :

1.1. Clinique

1.1.1. Présentation clinique

Le psoriasis est une dermatose fréquente, atteignant 2 à 3% de la population mondiale (Perera et al. 2008).

La forme la plus commune, retrouvée dans 90% des cas, est le psoriasis en plaques ou vulgaire (figure 1). Il se manifeste par des lésions en plaques érythémato-squameuses infiltrées, bien limitées, de distribution habituellement symétrique, atteignant préférentiellement les faces d'extension des coudes et des genoux, le cuir chevelu, la région lombosacrée et l'ombilic. Les traumatismes cutanés peuvent être le siège d'efflorescence de lésions psoriasiques (phénomène de Köebner).

Il existe de nombreuses autres formes cliniques : psoriasis inversé (des plis), psoriasis en gouttes, psoriasis pustuleux palmo-plantaire, psoriasis pustuleux généralisé, psoriasis érythrodermique, psoriasis unguéal, kératodermie palmo-plantaire psoriasique.

L'évolution du psoriasis est chronique et imprévisible, avec alternance d'épisodes de poussées et de rémission.



Figure 1a. Lésions de psoriasis en plaques des coudes : plaques érythémato-squameuses, infiltrées, bien limitées.



Figure 1b. Lésions de psoriasis en plaques des genoux.

1.1.2. Comorbidités

Le psoriasis est responsable d'une altération importante de la qualité de vie. D'après l'étude de Gupta (Gupta et al. 2003), une association à des comorbidités psychiatriques, en particulier la dépression, est retrouvée chez 30% de ces patients. Il existe également une surconsommation d'alcool (Vincenti et al. 1987) de l'ordre de 30 à 39% versus 8% dans la population générale (Kirby et al. 2008).

Un rhumatisme psoriasique est associé dans 7 à 26% des cas (Prey et al. 2010). Il s'agit d'un rhumatisme inflammatoire parfois destructeur touchant les articulations périphériques et/ou le squelette axial. Son diagnostic est posé selon les critères CASPAR pour « CLASSification criteria of Psoriatic Arthritis » définis en 2006 (annexe 1). Il associe une atteinte inflammatoire articulaire (arthrite asymétrique, spondylarthropathie ou enthésite) à au moins 3 des 5 items suivants : psoriasis cutané, onychodystrophie psoriasique, dactylite, séronégativité du facteur rhumatoïde et/ou arguments radiologiques de rhumatisme psoriasique (Taylor et al. 2006).

L'équipe de Koç (Zindanci et al. 2012) a montré un risque accru de syndrome métabolique, caractérisé par la conjonction de divers troubles d'origine glucidique, lipidique et vasculaire, dans le psoriasis. L'étude a comparé un groupe de 115 patients suivis pour un psoriasis en plaque à un groupe de 140 sujets sains et a montré que le risque de syndrome métabolique était 3 fois plus important chez les patients atteints de psoriasis. Le risque de syndrome métabolique était indépendant de la sévérité et de la durée de la maladie. D'autres études avaient déjà suggéré ce résultat et montré une prévalence augmentée d'obésité, de diabète de type II, d'HTA et de dyslipidémie par rapport à la population générale (Kaye et al. 2008, Sommer et al. 2006, Neimann et al. 2006, Akhyani et al. 2007).

Des études récentes ont montré que le psoriasis est un facteur de risque indépendant d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral (Xu et al. 2012, Gelfand et al. 2006 et 2009).

Enfin, l'étude de Stern et Huibregtse en 2011 a montré un taux de mortalité 1.55 fois plus important chez les patients atteints de psoriasis sévère par rapport à la population générale sur un suivi prospectif de 30 ans d'une cohorte de 1376 patients.

Le psoriasis est donc associé à une morbi-mortalité importante et doit être considéré comme une maladie auto-inflammatoire systémique, prédisposant au syndrome métabolique et au développement de l'athérogenèse, et non plus comme une pathologie purement cutanée.

1.1.3. Scores de sévérité

Sa sévérité est évaluée cliniquement par le PGA, le BSA, le PASI et le DLQI. Plus ces scores sont élevés, plus l'atteinte est sévère.

Le PGA ou « Physician Global Assessment » représente l'évaluation globale par le dermatologue de la sévérité de la maladie en 6 points de « clair » ou « blanchi » à sévère.

Le BSA ou « body surface area » évalue la surface cutanée atteinte en considérant que la paume du patient correspond à 1% de sa surface cutanée totale. Il est classé de léger ($BSA < 5\%$), modéré ($5-10\%$) à sévère ($> 10\%$). Mais ce score ne prend pas en compte la sévérité de la lésion cutanée.

Le PASI ou « Psoriasis Area and Severity Index » est un index composite qui évalue à la fois le BSA et les caractéristiques de la lésion selon 3 items : érythème, induration et desquamation, pondérés en fonction du pourcentage de surface atteinte et de la localisation des lésions. Le PASI est coté de 0 à 72 (annexe 2).

L'impact sur la qualité de vie est évalué par le DLQI ou « Dermatology Life Quality Index » (annexe 3). C'est un questionnaire d'autoévaluation de l'impact de l'atteinte dermatologique sur les fonctions psychosociales, sociales et sexuelles et l'accomplissement des activités quotidiennes. Le score s'étend de 0 à 30, les valeurs supérieures indiquant une mauvaise qualité de vie. Une évolution de 5 points est la variation minimale cliniquement significative.

1.2. Facteurs génétiques

Deux grands types de psoriasis sont décrits, à l'exclusion des psoriasis pustuleux :

- type I : familial, d'apparition précoce (12 à 27ans) et sévère
- type II : plus fréquent et sporadique, d'apparition tardive (50 à 60ans) et moins sévère (Henseler et al. 1985).

Le risque d'être atteint de psoriasis est plus élevé chez les patients avec des antécédents familiaux de psoriasis par rapport à la population générale. Il est de 28 % en cas d'un parent atteint et de 65 % si les deux parents sont atteints (Swanbeck et al. 1997). L'étude de Farber et Nall en 1974 a montré que chez les jumeaux homozygotes, la concordance de la maladie est 3 fois plus grande que chez les jumeaux dizygotes (72 et 15–23% respectivement).

Neuf loci de susceptibilité ont été identifiés et sont appelés PSORS 1 à 9 pour « PSOriasis Susceptibility » (Bowcock et al. 2005) (annexe 4). Ces loci sont souvent associés à des gènes du système immunitaire ou de la différenciation épidermique (Liu et al. 2007).

Le déterminant génétique majeur est PSORS1 situé sur le chromosome 6p21, dans la région des gènes du complexe d'histocompatibilité majeure de type I, en particulier HLA-Cw6 (Trembath *et al.* 1997, Nair et al. 19997). Il code pour 2 gènes impliqués dans la pathogenèse du psoriasis : HCR (Helix Coiled coil Rod homolog) et une cornéodesmosine. HCR serait impliqué dans la prolifération kératinocytaire. La cornéodesmosine est exprimée dans les couches granuleuses et cornées de l'épiderme et est impliquée dans l'adhésion kératinocytaire. Le clivage de sa partie terminale riche en sérine et en glycine est responsable de la desquamation cutanée (Liu et al. 2007). PSORS1 est associé aux gènes codant pour la cytokine IL-23 et son récepteur (IL-23A, IL-23R, IL-12B), à 2 gènes impliqués dans l'expression du TNF α et de la voie NF- κ B (TNIP1, TNFAIP3) et à 2 gènes impliqués dans la modulation de la réponse Th2 (IL-4 et IL-13) (Nair et al. 2009).

PSORS1 est impliqué dans 35 à 50% de l'hérédité du psoriasis de type I (Asumalahti et al. 2003). Mais seulement 10% des personnes porteuses de l'allèle HLA-Cw6 sont malades (Bowcock et al. 2004). Cela suggère la nécessité d'association à d'autres facteurs génétiques ou à l'intervention de facteurs environnementaux dans la survenue de la maladie (Elder *et al.* 1994).

1.3. Histologie

L'histologie du psoriasis a 3 caractéristiques principales : une hyperplasie épidermique, une angiogenèse importante et un infiltrat inflammatoire prédominant dans le derme (figure 2).

L'hyperplasie épidermique est associée à :

- une dédifférenciation kératinocytaire ou parakératose lié à un défaut de maturation des kératinocytes avec persistance anormale des noyaux dans les cornéocytes
- un épaissement de la couche cornée (hyperkératose) et du corps muqueux de Malpighi (acanthose) qui traduit un renouvellement excessivement rapide de l'épiderme (en moyenne 3 à 5 jours pour une normale de 28 jours)
- un allongement des papilles dermiques ou hyperpapillomatose.

L'infiltrat inflammatoire dermique est constitué de lymphocytes T, de polynucléaires neutrophiles (qui forment des microabcès de Munro-Sabouraud), de cellules dendritiques plasmacytoïdes et myéloïdes (pCD et mCD), de macrophages, de mastocytes et de cellules Natural Killer (NK).

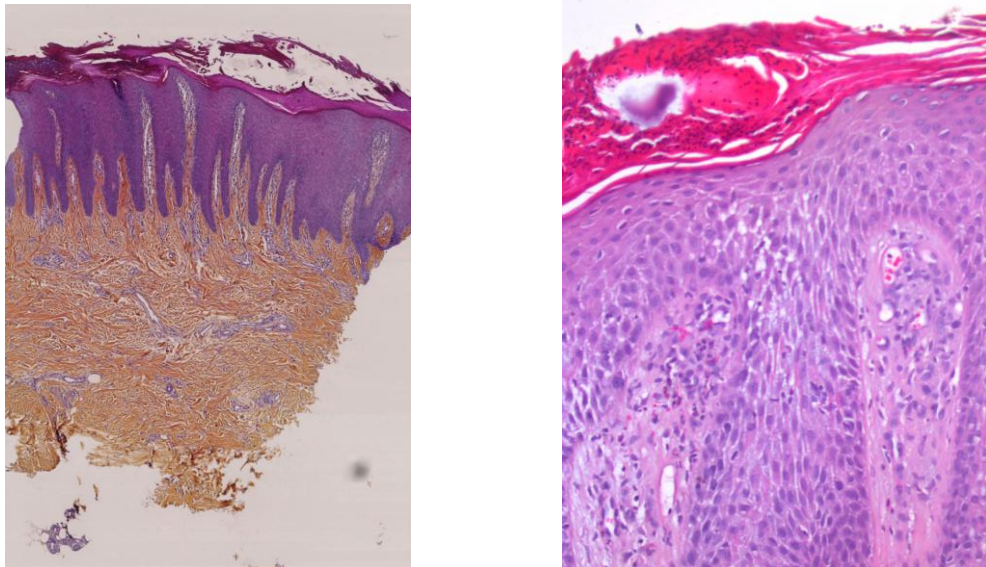


Figure 2. Histopathologie d'une biopsie de plaque de psoriasis en coloration HES.

En faible grossissement : hyperkératose et acanthose régulière de l'épiderme associées à un allongement des crêtes dermiques. En fort grossissement : parakératose, amincissement en regard du toit des papilles et polynucléaires neutrophiles en exocytose dans l'épiderme.

2. Réseau cytokinique dans le psoriasis

Le psoriasis est une maladie auto-inflammatoire chronique à médiation immunitaire. Les travaux récents montrent que le psoriasis est avant tout lié à un dysfonctionnement de la réponse immunitaire cellulaire. Trois grandes populations cellulaires y sont essentielles : les kératinocytes, les pCD et mCD et les lymphocytes T (Th1 et Th17 en particulier).

2.1. Formation de la lésion initiale : rôle clé des kératinocytes et des cellules dendritiques

L'initiation des lésions de psoriasis s'articule autour de cellules clés de l'immunité innée : les kératinocytes et les cellules dendritiques. Ce sont les cellules sentinelles de la peau qui coordonnent une réponse immunitaire dans le but de maintenir l'homéostasie cutanée.

Les kératinocytes constituent la première barrière de défense de l'organisme (Nestle *et al.* 2009). Ils expriment à leur surface des « Toll-Like Receptors » (TLRs) qui sont des protéines transmembranaires et dans leur cytoplasme des « Nucleotide binding domain, Leucine rich Repeat-containing » (NLRs) qui reconnaissent des signaux de danger. Les TLRs reconnaissent des signaux de danger exogènes et les NLRs des signaux de danger endogènes (figure 3). Il existe trois types de signaux:

- DAMPs ou « Danger-Associated Molecular Pattern » pour les irritants et les toxines (ex : stress, médicaments, tabac, traumatisme)
- PAMPs ou « pathogen-associated molecular patterns » pour les lipopolysaccharides (LPS), peptidoglycanes, flagellines et acides nucléiques (ex : agent infectieux viraux ou bactériens)
- lumière UV reconnue par les NLRs

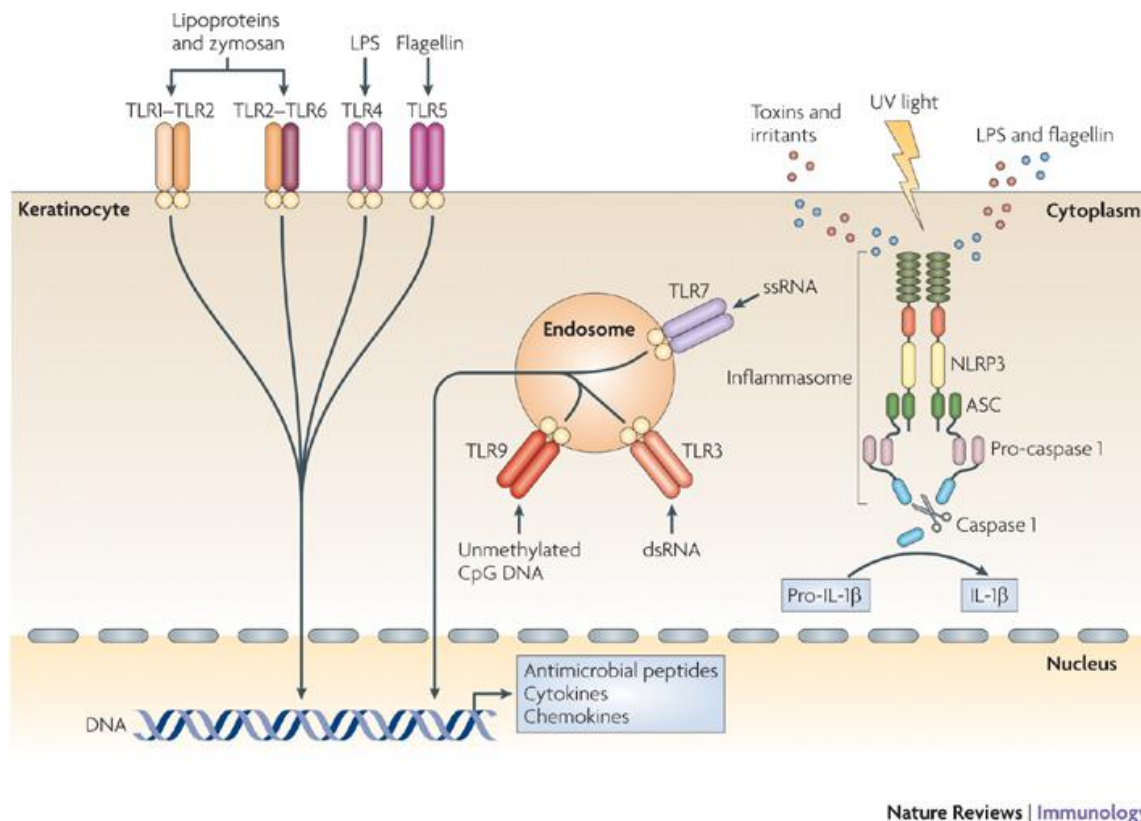


Figure 3. Le kératinocyte : cellule sentinelle de la peau (d'après Nestlé *et coll.*,2009)

L'activation des NLRs induit une cascade de signalisation aboutissant à la formation d'un complexe multiprotéique nommé l'inflammasome, responsable de la production d'IL-1 β par les cellules monocytaires (Martinon et al. 2009).

L'activation des TLRs induit l'activation de facteurs de transcription (dont NF- κ B) impliqués dans la production de peptides antimicrobiens (cathélicidine ou LL37, β -défensine et psoriasine ou S100A7), de cytokines (IL-1 β , IL-6 et TNF α) et de chimiokines (CXCL8, CXCL10 et CCL20) à l'origine de la dérégulation de la prolifération kératinocytaire (Lew et al. 2004) et du recrutement des cellules dendritiques plasmacytoïdes (pCD) (via CXCL10), des polynucléaires neutrophiles (via CXCL8) et des lymphocytes Th17(via CCL20) dans la peau (Albanesi et al. 2009).

Les pCD sont habituellement absentes dans la peau saine. L'étude de Nestlé *et al.* a montré que les pCD présentes dans les lésions de psoriasis infiltraient également la peau apparemment saine des patients psoriasiques (peau « prépsoriasique » ou non lésionnelle) (Nestlé *et al.* 2009 et 2005). Une des hypothèses est que la surexpression du peptide antimicrobien LL37 dans la peau non lésionnelle soit responsable de la rupture de tolérance à l'ADN du soi (Lande *et al.* 2007, Buchau *et al.* 2007). En effet l'agression des kératinocytes libérerait de l'ADN et de l'ARN autologue. Cette libération d'acides nucléiques couplée à une dysrégulation de l'expression épithéliale de LL37 favoriserait la formation de complexes LL37-ADN ou LL37-ARN autologues reconnus par les TLR 9 des pCD et à l'origine de leur activation (figure 4).

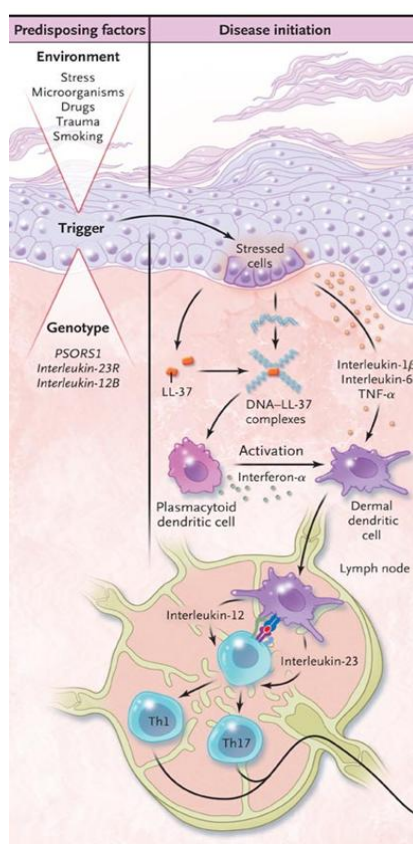


Figure 4. Phase d'initiation du psoriasis (d'après Nestlé *et coll.*, 2009)

L'importance de l'activation de ces TLRs est illustrée par le fait que des lésions « psoriasis-like » peuvent être induites par l'imiquimod, un agoniste des TLR7/8, utilisé en application topique pour traiter les kératoses actiniques, les carcinomes basocellulaires et les condylomes. Ce même agoniste est utilisé chez la souris pour générer un modèle murin de psoriasis (Gilliet *et al.* 2004).

Les pCD activées vont sécréter de grandes quantités d'IFN α , une cytokine qui joue un rôle clé dans la phase d'initiation du psoriasis (Nestle et al. 2005).

Cette cytokine va activer un autre type de cellules dendritiques : les cellules dendritiques myéloïdes (mCD). Les mCD ont pour rôle de capturer les complexes antigéniques et de migrer vers les ganglions lymphatiques locorégionaux où elles présentent ces antigènes aux lymphocytes T naïfs. Elles activent ainsi la maturation et la différenciation de LT naïfs et leur prolifération par le biais de sécrétion de cytokines, en particulier IL-6, IL-1 β , IL-12 et IL-23 (Chiricozzi et al. 2011, Tonel et al. 2010).

La sécrétion d'IL-12 favorise la maturation des LT en Th1, tandis que la sécrétion d'IL-23 favorise la maturation en Th17 (Di Cesare et al. 2009, Yawalkar et al. 2009, Wilson et al. 2007).

La cellule dendritique établit donc un lien entre l'immunité innée et l'immunité adaptative au niveau de l'épithélium cutané (Lew et al. 2004).

2.2. Extension des lésions : rôle clé de l'axe IL-23/Th17

Les LT vont jouer un rôle majeur dans la constitution et la pérennisation des lésions inflammatoires cutanées du psoriasis (Lowe et al. 2008).

Les LT gagnent la circulation puis la peau où leur migration est guidée au niveau cutané par des gradients de chimiokines sécrétées, entre autres, par les kératinocytes :

- CXCL9 et CXCL10 pour le recrutement de LTh1
- CCL20 pour le recrutement de LTh17

Les LT effecteurs recrutés dans la peau lésée expriment des cytokines pro-inflammatoires. Les LTh1 sécrètent l'interféron gamma (IFN γ) et IL-2. Les Th17 sécrètent l'IL-17A, IL-17F et IL-22. La sécrétion de TNF α et d'IL-6 est commune aux voies Th1 et Th17.

Ces cytokines activent des voies de signalisation (NF κ B, JAK/STAT, MAPK) régulant la transcription de nombreux gènes impliqués dans la réponse inflammatoire, dans la prolifération épidermique et la néoangiogenèse.

Plusieurs observations soulignent l'importance de l'axe Th17 dans la pathogénèse du psoriasis (Nakajima et al. 2012). L'IL-22 et l'IL-17A vont induire la production de molécules pro-inflammatoires par les kératinocytes : S100A7, S100A8, S100A9 et β -défensine 2 (BD2) (Liang et al. 2006).

L'IL-22 est sécrétée par les cellules Th17 et joue un rôle essentiel dans l'homéostasie et le remodelage des tissus épidermiques. Le transcrit d'IL-22 est surexprimé dans les lésions de psoriasis et les concentrations d'IL-22 sont augmentées dans le sérum des patients psoriasiques par rapport aux sujets sains (Boniface et al. 2007, Wolk et al. 2006). L'IL-22 appartient à la famille des cytokines IL-20, incluant IL-19, IL-20, IL-22 et IL-24. Elle induit la prolifération des kératinocytes et inhibe leur différenciation en activant les voies de transduction JAK/STAT3 responsable d'une augmentation du marqueur d'hyperprolifération CK16 (Wolk et al. 2009) et MAPK dans les kératinocytes (Sa et al. 2007) (Boniface et al. 2005). L'équipe de Kaplan a montré que STAT3, dont le taux est augmenté dans les plaques de psoriasis, est impliqué dans la différenciation des LT en Th17 via IL-6 et IL-23 et stimule la sécrétion d'IL-17A par les cellules mononuclées (Mathur et al. 2007). L'activation de STAT3 dans les kératinocytes par IL-22 stimule également l'expression de PAM (S100A7, S100A8, S100A9), de chimiokine CXCL5 et de « platelet-derived growth factor A » (PGFA). Une récente étude a montré que l'application topique d'un inhibiteur de Stat-3 entraînait une diminution de la prolifération kératinocytaire *in vivo* (Miyoshi et al. 2011).

L'IL-17A est sécrétée notamment par les PN et les cellules Th17. Elle joue un rôle important dans le recrutement des PN en stimulant la sécrétion de chimiokines, incluant CXCL1, CXCL5, CXCL8 par les kératinocytes (Ouyang et al. 2008). L'IL-17A stimule également la sécrétion de PAM (β -défensine 4, S100A) par les kératinocytes (Zheng et al. 2009). Le transcrit d'IL-17A est surexprimé dans les lésions de psoriasis mais pas les concentrations sériques d'IL-17A (Teunissen et al. 1998). Cependant son rôle semble secondaire par rapport à l'IL-23 puisque les traitements par des Ac anti-IL-17A ne diminuent pas l'expression de l'IL-22 (Chan et al. 2006).

IL-23 sécrétée majoritairement par les CD est responsable de la différenciation et de la prolifération des lymphocytes Th17 induisant la production d'IL-22 et d'IL-17A (Lee et al. 2004). Les transcrits IL-23p19 et IL-23p40 sont surexprimés dans les lésions de psoriasis (Lee et al. 2004). Ils induisent la prolifération kératinocytaire avec acanthose et l'expression des TLRs à la surface des cellules dendritiques par l'intermédiaire de l'IL-22. Ainsi des lésions de « psoriasis-like » peuvent être induites par l'injection répétée d'IL-23 (Zheng et al. 2007).

En parallèle, le TNF α , sécrété par les kératinocytes et les cellules mononuclées dont les CD et les cellules Th17, induit l'expression de diverses chimiokines et amplifie les effets de l'IL-22 et de l'IL-17 (Banno et al. 2004, Wolk et al. 2009, Zaba et al. 2009). Ainsi Boniface *et al.* ont montré que le TNF α agit de façon synergique avec IL-17A, IL-22 et OSM sur la production de molécules pro-inflammatoires comme BD2 et CXCL8 (Boniface et al. 2007). Le TNF α induit également la synthèse de NO par les CD responsable d'une vasodilatation. Le TNF α participe aussi à l'activation et la migration des pCD en diminuant l'expression de la E-cadherine qui participe à l'adhérence cellulaire entre les pCD et les kératinocytes (Villablanca et al. 2008). Le TNF α active également la voie de signalisation NF- κ B qui induit l'expression de facteurs de croissance tels les VEGF ou « endothelial growth factor » par les cellules endothéliales (Avramidis et al. 2010). Cette néoangiogenèse favorise la migration des cellules immunitaires dans la peau lésée (Detmar et al. 1994). L'étude de Bonifati *et al.* a ainsi pu mettre en évidence une corrélation entre le taux de TNF α sur les plaques de psoriasis et la sévérité de la maladie évaluée par le score PASI suggérant l'implication de cette cytokine dans les phénomènes inflammatoires cutanés (Bonifati et al. 1994).

Enfin l'équipe de Lecron a montré le rôle de l'oncostatine M (OSM) dans la pathogenèse des lésions psoriasiques. Cette cytokine pro-inflammatoire sécrétée par les LT induit l'expression de S100A7 et BD2 et de chimiokines comme CXCL8 et une diminution des cytokératines de différenciation (CK10) par les kératinocytes en activant les voies de transduction JAK/STAT3 et MAPK. Elle est surexprimée dans les lésions psoriasiques et agit de façon synergique avec IL-17A, IL-22 et TNF α (Boniface et al. 2007).

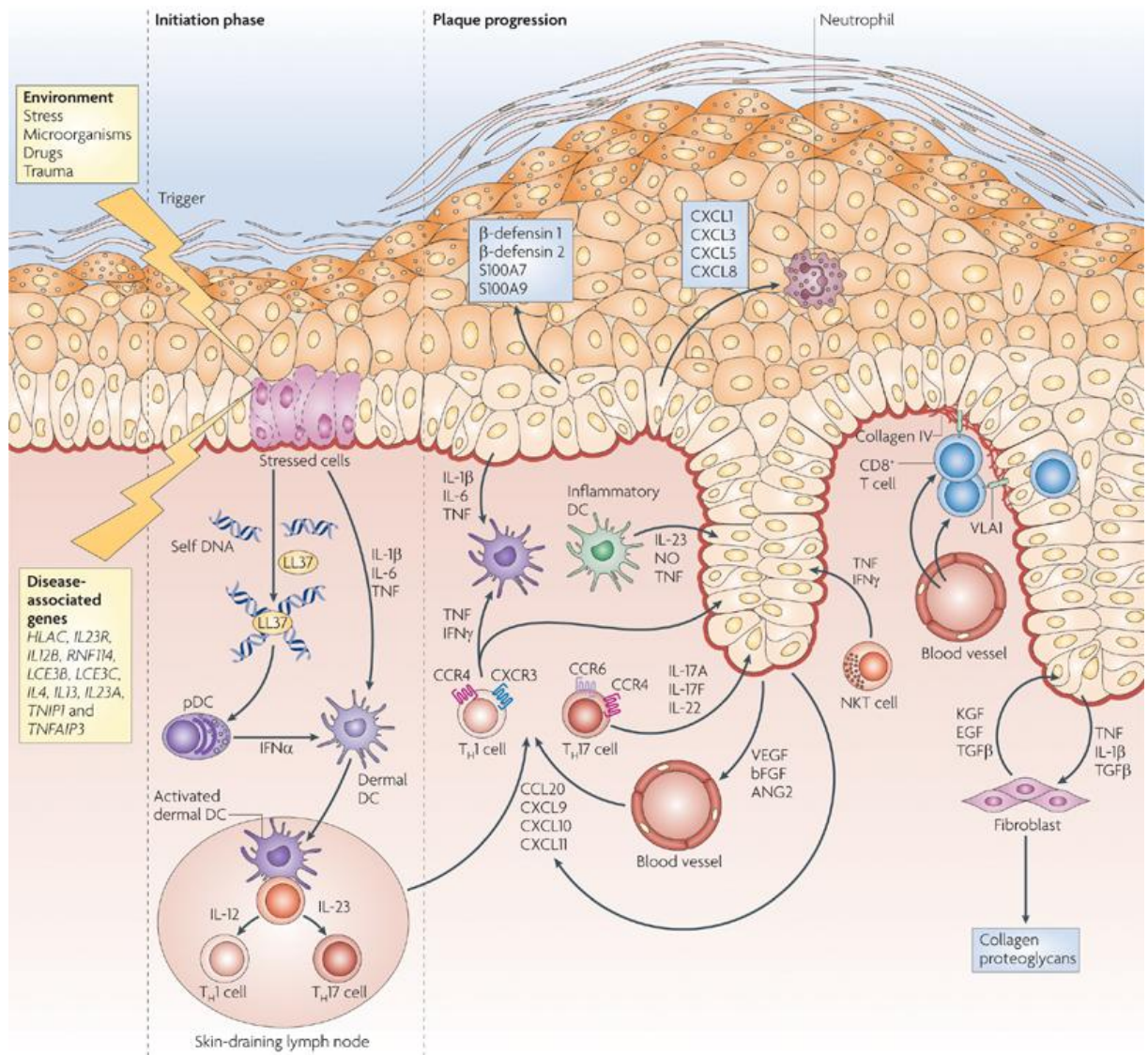


Figure 5. Physiopathologie du psoriasis, initiation (d'après Nestlé et coll., 2009) : initiation, polarisation Th, synthèse de cytokines, activation kératinocytaire, recrutement et amplification des phénomènes inflammatoires.

2.3. Maintien des plaques

Les réactions inflammatoires sont des phénomènes physiologiques. Un système immunitaire compétent doit mettre en place des mécanismes pour contrôler l'inflammation.

Dans le psoriasis, aucune tendance à la résolution spontanée n'est constatée et l'on observe une persistance voire une amplification des phénomènes inflammatoires :

- l'activation de l'axe Th17 induit une surexpression des PAM (β -défensine 1, β -défensine 2, LL37, RNase 7, S100A7 et S100A9), des cytokines dont le TNF α et des chimiokines (CXCL8, CXCL9, CXCL10, CXCL20) par les kératinocytes qui favorisent le recrutement de nouvelles cellules inflammatoires dans la peau lésée, en particulier des LT. Le TNF α sécrété stimule à son tour la production de transcrits TNF α par les kératinocytes. Ce mécanisme aboutit à une boucle d'auto amplification du TNF α (Banno et al. 2004). Le TNF α sécrété augmente également la synthèse des cytokines pro-inflammatoires IL-1 β , IL-6 et CXCL8 et de molécules d'adhésion vasculaire (VCAM, ICAM-1). Ces protéines sont responsables de la migration et l'activation de nouvelles cellules inflammatoires dans la peau, notamment les CD, qui vont recruter de nouvelles cellules LT dans la peau. Ces mécanismes induisent un rétrocontrôle positif et une tendance à la chronicisation des phénomènes inflammatoires (Liang et al. 2006, Nograles et al. 2008) (figure 6).

- l'expression du récepteur de l'IL-23 est paradoxalement élevée à la surface des LT CD4⁺ et CD8⁺ et des cellules dendritiques dans les lésions de psoriasis participant au rétrocontrôle positif qui potentialise la réponse inflammatoire (Tonel et al. 2010).

- l'infiltrat cellulaire dermique dans les plaques de psoriasis, contenant des amas de cellules dendritiques et de LT, aurait tendance à s'organiser à la manière d'un tissu lymphoïde. La coexistence de ces cellules immunitaires pourrait favoriser l'activation et la différenciation des LT *in situ* sans nécessité de migration vers les ganglions lymphatiques (Lew et al. 2004).

Par ailleurs, il existe un défaut de régulation de l'inflammation. Bien que le nombre de cellules T régulatrices soit augmenté dans les plaques de psoriasis et qu'elles expriment l'IL-10 qui est une cytokine anti-inflammatoire, ceci n'est pas suffisant pour contrôler la plus forte activité des LT effecteurs également présents en grand nombre dans les lésions (Fujimura et al. 2008, Sugiyama et al. 2005).

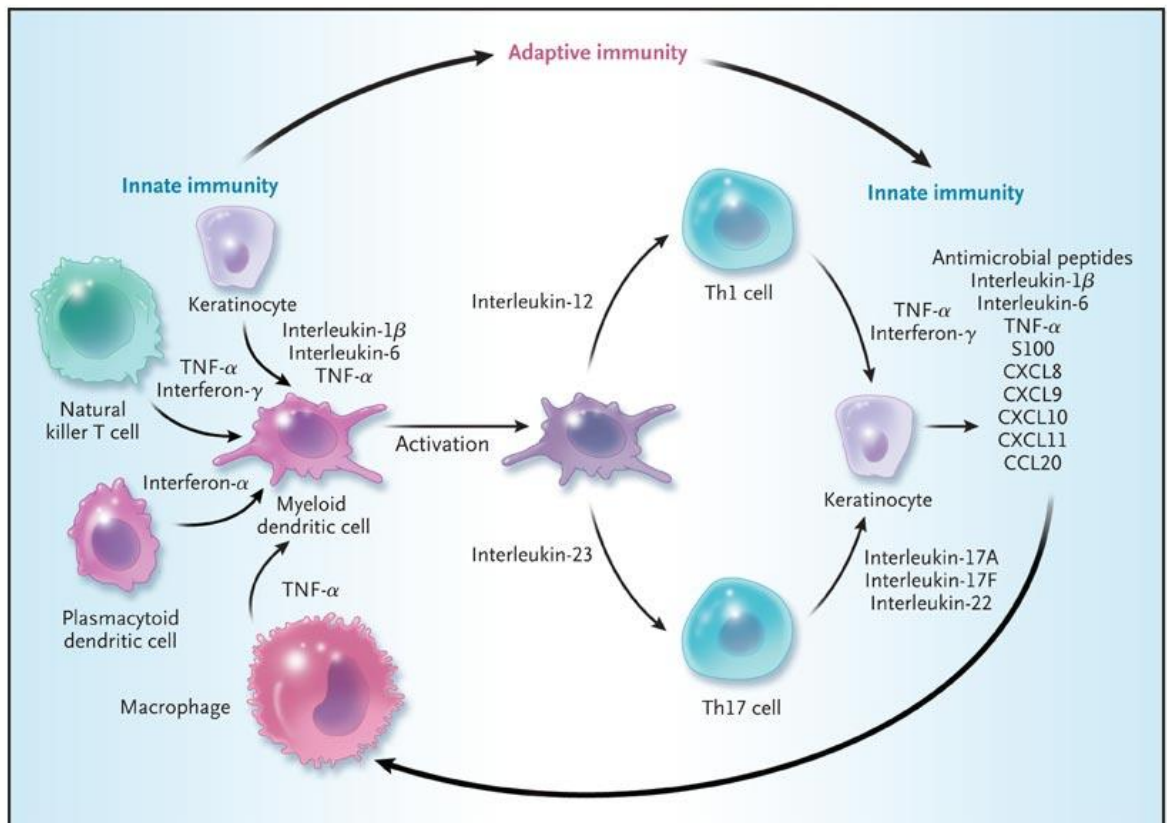


Figure 6. Maintien des plaques : rétrocontrôle positif (d'après Nestlé et coll., 2009).

3. Traitements du psoriasis

Les traitements actuels du psoriasis sont des traitements suspensifs qui n'entraînent pas la guérison de la maladie mais permettent une disparition provisoire partielle ou complète des lésions.

3.1. Traitements locaux

Le traitement est local en cas de psoriasis cutané peu sévère. Les produits utilisés se présentent sous forme de pommade, de crème, de lotion ou de gel. La galénique est choisie en fonction de la topographie des lésions.

Les topiques utilisés sont les corticostéroïdes et les dérivés de la vitamine D3, seuls ou en association.

Les corticostéroïdes ont une action anti-inflammatoire et anti-prurigineuse favorable dans le psoriasis.

Les calcipotriènes ou dérivés de la vitamine D3 agissent sur les kératinocytes. Ils contrôlent le renouvellement cellulaire en diminuant la prolifération des kératinocytes et en stimulant leur différenciation (Gniadecki et al. 1996). Ils ont également un effet immunosuppresseur, en particulier sur les cellules de Langerhans et les LT (Bagot et al. 1994).

L'acide salicylique et l'urée peuvent également être utilisés en association à un corticostéroïde pour leur action kératolytique.

3.2. Traitements systémiques classiques

Le traitement est systémique en cas de psoriasis sévère : plus de 30% de surface corporelle atteinte ou PASI>10 ou DLQI>10.

L'acitrétine, la ciclosporine, la photothérapie (PUVAthérapie ou UVBthérapie) et le méthotrexate sont prescrits en 1^{ère} intention.

Ces traitements ont pour cible soit l'épiderme (effet kératolytique) soit les cellules du système immunitaire par le biais d'un effet immunosuppresseur. L'efficacité de ces traitements est évaluée dans les études par l'obtention rapide d'un PASI 75, ce qui correspond à une réduction de 75% du score initial ((PASI initial – PASI final)/PASI initial).

La thérapie par « psoralen and ultraviolet A » (PUVA) associe la prise d'une molécule photosensibilisante, le psoralène, à une exposition aux UVA limitée à 150 J/cm² par séance. La lumière UVA et UVB ont un effet immunosuppresseur en diminuant le nombre de cellules dendritiques dans la peau. La principale limite de ces traitements est la fréquence des déplacements en cabinet pour la réalisation des séances 3 fois par semaine et l'effet à long terme sur le vieillissement cutané et le risque accru de carcinomes cutanés.

Le méthotrexate est un anti-folate administré par voie orale qui inhibe l'enzyme dihydrofolate réductase. En empêchant le recyclage par réduction du dihydrofolate, il bloque le fonctionnement de la thymidylate synthétase et limite ainsi la synthèse d'ADN et la division cellulaire. Il réduit également la production d'IL-6 (Elango et al. 2012) et d'IL-22 (Meephansan et al. 2011). Le PASI 75 est atteint chez 42% des patients après 16 semaines de traitement à hautes doses (15-22,5 mg/semaine) (d'après la méta-analyse de Bansback et al. 2008, Dogra et al. 2012). Cependant son emploi est limité par sa toxicité hépatique, son action myélosuppressive et son action tératogène.

La ciclosporine A est un immunosuppresseur oral développé initialement pour prévenir le rejet d'organe chez les patients greffés. Un effet bénéfique a été constaté fortuitement chez des patients greffés atteints de psoriasis. La ciclosporine A a une action cytotoxique sur les LT (Haider et al. 2008). Elle inhibe l'activation et la différenciation des LT en bloquant l'activation des facteurs de transcription NFAT (nuclear factor of activated T-cells) par les calcineurines (Tsuda et al. 2012). L'étude de Lowes et de Johansen *et al.* ont montré une baisse des transcrits IL-17A sous traitement par ciclosporine (Lowes et al. 2008, Johansen et al. 2009). Son efficacité est évaluée par un PASI 75 atteint chez la 33% des patients à 3 mg/kg/j (d'après la méta-analyse de Bansback et al. 2008) mais son utilisation est limitée du fait de ses effets indésirables (EI) en particulier sur la fonction rénale et l'hypertension artérielle (Maza et al. 2011).

L'acitrétine est un rétinoïde oral qui agit sur la composante kératinocytaire en diminuant la prolifération et en rétablissant la différenciation kératinocytaire. Néanmoins son efficacité est limitée et ses EI sont nombreux : sécheresse cutanée et muqueuse, chute de cheveux, dyslipidémie, hépatotoxicité et tératogénicité.

3.3. Nouvelles thérapeutiques

Les recherches en immunopathologie sur le psoriasis ont permis de découvrir le rôle clé des LT, du TNF α , de l'IL-23 et de l'IL-17A qui constituent autant de cibles thérapeutiques d'intérêt (Kupetsky et al. 2013). Ainsi de nouvelles thérapies qui agissent spécifiquement sur les molécules mises en cause dans l'inflammation cutanée ont été développées. De nombreuses études ont confirmé leur efficacité avec une amélioration significative de la qualité de vie des patients et leur absence de toxicité par rapport aux traitements classiques. Ces thérapies ciblées sont indiquées pour des patients atteints de psoriasis modéré à sévère ayant un score PASI>10 et un DLQI>10 en cas d'intolérance, de contre-indication ou d'échec de 2 traitements systémiques classiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.

3.3.1. Traitement réduisant le nombre de lymphocytes T effecteurs

L'alefacept a été la première biothérapie développée dans le psoriasis ayant pour cible le LT (Ellis et al. 2001). C'est une protéine de fusion recombinante humaine entre l'ectodomaine de LFA-3 (CD58) et un Fc d'IgG1. L'alefacept se lie à la molécule CD2 sur les LT et bloque l'interaction entre les molécules LFA-3 et CD2 nécessaire à l'activation des LT (Meier et al. 1995). De plus, elle occupe les récepteurs FcγRIII de l'IgG présents sur les cellules NK, entraînant l'apoptose des LT exprimant un taux élevé de CD2 (Majeau et al. 1994). L'alefacept a été supplanté par les nouvelles biothérapies.

3.3.2. Traitements inactivant des cytokines inflammatoires

La recherche sur le psoriasis et la compréhension de sa pathogénie impliquant entre autre le TNFα a permis d'ouvrir la voie à de nouvelles thérapeutiques. Quatre biothérapies anti-cytokine sont actuellement utilisées: infliximab, etanercept, adalimumab et ustekinumab. Les 3 premières sont des molécules dirigées contre le TNFα, la dernière contre la protéine p40 commune à l'IL-12 et l'IL-23.

Leur mise en route se justifie devant un psoriasis modéré à sévère (surface corporelle atteinte >10%, PASI ou DLQI >10) ou une atteinte palmoplantaire dans les cas d'échec de 2 traitements de première ligne ou de contre-indication à ces traitements (ciclosporine, méthotrexate, photothérapie).

Leur but est d'induire un « blanchiment » des lésions correspondant à un PASI100, une rémission la plus longue possible et une amélioration de la qualité de vie de ces patients.

Les biothérapies anti-TNFα se divisent en 2 catégories :

- les Ac anti-TNFα monoclonaux
 - adalimumab Humira®: Ac monoclonal humanisé
 - infliximab Rémicade®: Ac monoclonal chimérique
- et les récepteurs solubles du TNFα
 - etanercept Embrel®: Récepteur soluble recombinant du TNFα

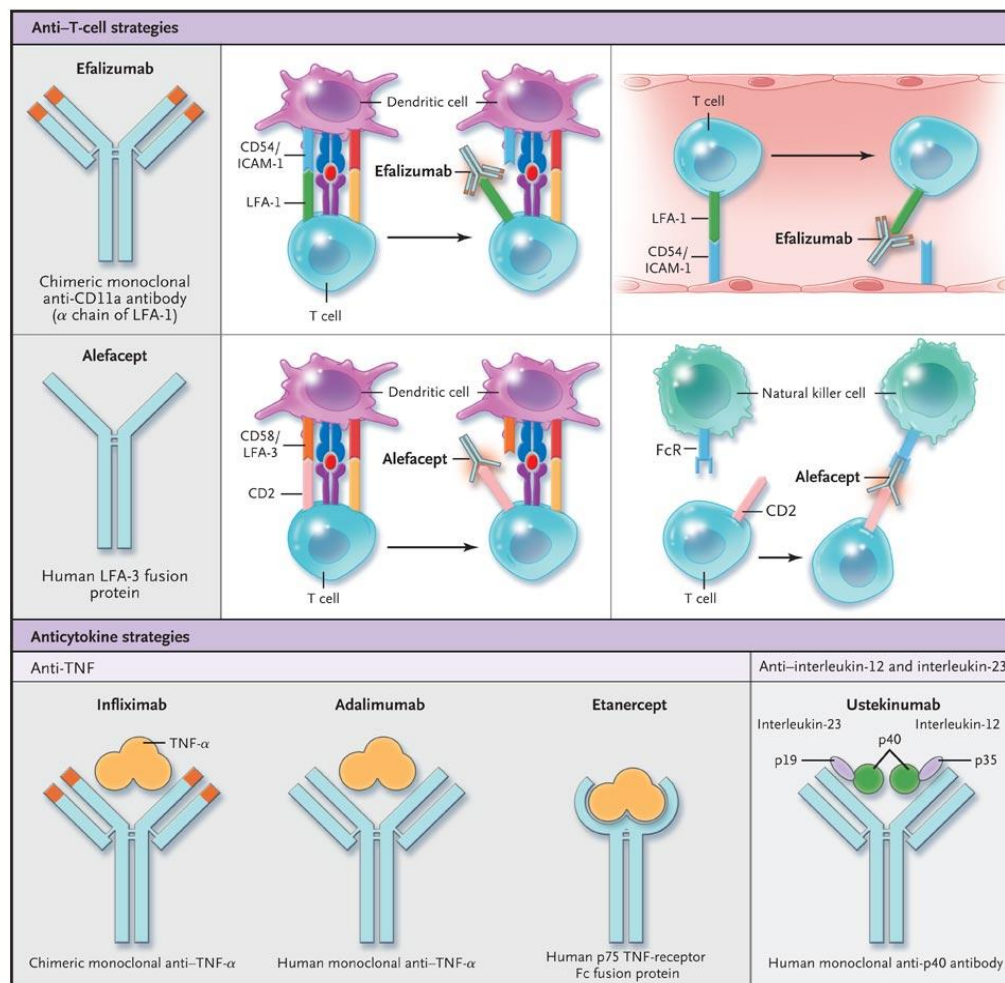


Figure 7 : Les nouvelles biothérapies (d'après Nestlé *et coll.*, 2009)

Les principaux EI des anti-TNFα sont infectieux, en particulier le risque de réactivation d'une tuberculose. Plus rarement, il existe un risque de décompensation cardiaque, de maladie démyélinisante centrale et de lupus induit. Cependant, une étude a montré un risque cardio vasculaire diminué, notamment d'infarctus du myocarde, chez les patients psoriasiques ayant un traitement par anti-TNFα par rapport aux traitements topiques (Ryan et al. 2011).

L'adalimumab est un anticorps recombinant humanisé de type IgG1 monoclonal qui neutralise à la fois le TNF α soluble et le TNF α de membrane. Il est administré à 40 mg toutes les 2 semaines en sous-cutané après une phase d'induction. Son efficacité est évaluée à 16 semaines de traitement, le PASI 75 est atteint chez 71% des patients (d'après la méta-analyse de Bansback et al. 2008, Mrowietz et al. 2012). Malgré le fait que le médicament soit totalement humanisé, 20% des patients développent des Ac anti-adalimumab qui diminuent son efficacité (Bartelds et al. 2010).

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique (75% humain et 25% murin) qui neutralise à la fois le TNF α soluble et le TNF α de membrane. Il est la première biothérapie à avoir été utilisée dans le traitement du psoriasis. Il comprend des régions constantes de l'Ac humain (portion Fc de l'IgG1) et des régions variables de l'Ac murin (portion Fab). Il est administré à 5 mg/kg toutes les 8 semaines en intraveineux après une phase d'induction. La réponse est rapide avec atteinte du PASI 75 chez 81% des patients après 16 semaines de traitement à 5 mg/kg/semaine (d'après la méta-analyse de Bansback et al. 2008, Garcia et al. 2011). Cependant il existe une perte d'efficacité au long cours fréquente car les patients développent des Ac anti infliximab (Kupetsky et al. 2013).

L'etanercept est une protéine recombinante de fusion soluble du récepteur humain du TNF α lié à la portion Fc de l'IgG1 humaine. Il agit comme un inhibiteur compétitif du récepteur du TNF α en se liant à cette cytokine et en empêchant son interaction avec son récepteur de surface cellulaire. Contrairement aux Ac monoclonaux anti-TNF α , l'etanercept se lie au TNF α soluble mais pas au TNF α membranaire (Shen et al. 2005). L'etanercept se distingue également des Ac monoclonaux par sa plus faible action inhibitrice sur les granulomes inflammatoires. Il a été montré, sur modèle murin, que ces granulomes dépendent du TNF α et en particulier le TNF α membranaire des monocytes et lymphocytes (Fallahi et al. 2012). Cela explique le plus faible risque de réactivation d'infections latentes à mycobactéries, notamment à *M. tuberculosis*, observées par rapport aux autres anti-TNF α (Papp et al. 2005). Il est administré à 50 mg toutes les semaines en sous-cutané. L'efficacité de l'etanercept est évaluée à 50% des patients avec PASI 75 après 16 semaines de traitement à 50 mg 2 fois par semaine (d'après la méta-analyse de Bansback et al. 2008). Bien que l'efficacité du récepteur soluble au TNF α soit moins importante que pour les Ac anti-TNF α monoclonaux, il a l'avantage d'être moins immunogène et donc d'induire moins de résistance au long cours (Kupetsky et al. 2013).

L'ustekinumab est un anticorps recombinant humain. Initialement développé dans l'hypothèse que le psoriasis était médié par les Th1, sécrétant l'IL-12, ustekinumab agit sur la sous unité p40 commune à l'IL-12 et l'IL-23. Les études récentes ont montré que son efficacité est en fait liée à son action anti-IL-23, bloquant l'axe Th17. En effet, l'équipe de Krueger retrouvait des taux de transcrits IL-23p19 et IL-23p40 augmentés en PL par rapport à la PNL. Cependant IL-12, dont la sous unité p40 est commune avec l'IL-23, n'était pas augmenté, ce qui confirmait le rôle prédominant d'IL-23 (profil Th17) par rapport à l'IL-12 (profil Th1) dans la pathogénie du psoriasis (Lee et al. 2004). L'administration se fait en sous cutanée toutes les 12 semaines après une phase d'induction. Le PASI 75 est atteint chez 75% des patients après 12 semaines de traitement (Leonardi et al. 2008). Une nouvelle molécule est en cours de développement ciblant la sous unité p19 spécifique de l'IL-23.

Ces 4 molécules ont révolutionné le traitement du psoriasis par leur efficacité et leur absence de toxicité par rapport aux traitements conventionnels. Les anti-TNF α sont responsables de l'apoptose des cellules dendritiques présentes dans les plaques de psoriasis (Malaviya et al. 2006). Ces biothérapies inhibent spécifiquement l'axe IL-23/Th17 et soulignent le rôle primordial d'IL-23 dans le développement du psoriasis (Zaba *et al.* 2007 et 2009).

Néanmoins certains patients ne répondent pas à ces biothérapies ou développent des Ac anti médicament responsables d'une perte d'efficacité au cours du temps.

Pour cela de nouvelles thérapies sont en cours de développement, citons quelques exemples (Patel et al. 2012):

- Ac anti-IL-17 :
 - o brodalimumab : Ac monoclonal IgG2 humanisé anti-récepteur de l'IL-17
 - o secukinumab : Ac monoclonal IgG1 humanisé anti-IL-17A
 - o ixekizumab : Ac monoclonal IgG4 humanisé anti-IL-17A
- Ac anti-IL-22 : fezakinumab : Ac monoclonal IgG1 humanisé anti-IL-22
- Ac anti-IL-23 : BI655066 : Ac monoclonal IgG1 humanisé anti p19
- Ac anti-JAK : tofacitinib : anti JAK3/1 ; Baricitinib :anti JAK1/2
- Ac anti-PDE4 : apremilast

3.4. Adalimumab : état des connaissances

L'adalimumab a été commercialisé en 2002. Il est le premier anticorps anti-TNF α humanisé à avoir été utilisé dans cette indication et à avoir fait la preuve de son efficacité après échec des traitements systémiques conventionnels chez des patients ayant un psoriasis modéré à sévère (Sola et al. 2012). Il a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le psoriasis mais aussi pour des pathologies rhumatismales inflammatoires (rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante, polyarthrite rhumatoïde et arthrite juvénile idiopathique) et la maladie de Crohn (Iaconi et al. 2010). Il est administré à une dose de charge de 80 mg puis à partir de la semaine suivante 40 mg une semaine sur deux.

3.4.1. Efficacité de l'adalimumab

L'étude CHAMPION menée en 2007 sur 271 patients était l'étude de référence. C'était une étude randomisée, en double aveugle qui comparait l'efficacité de l'adalimumab (n=108) à la prise de MTX de 7,5 à 25 mg par semaine (dont 94% ont reçu des doses >15 mg/semaine) (n=110) et à un groupe placebo (n=53). Le score PASI initial moyen était de 19,7. Parmi les 108 patients ayant reçu l'adalimumab, 4 (3.7%) ont arrêté l'étude (1 pour EI et 3 pour raisons diverses). Après 16 semaines de traitement par adalimumab, 86% des patients atteignaient un PASI 75 contre 39% dans le groupe MTX et 10% dans le groupe placebo. La rémission complète des patients correspondant à un PASI 100 après 16 semaines était supérieur dans le groupe adalimumab (respectivement 17%, 7% et 2%). La prévalence d'arrêt du traitement pour EI était plus importante chez les patients sous MTX du fait de son hépatotoxicité (Saurat et al. 2007). La supériorité d'efficacité d'adalimumab sur le MTX évaluée par le PASI 75 a été confirmée par d'autres études (Revicki et al. 2008, Gordon et al. 2006, Menter et al. 2008).

L'étude REVEAL réalisée en 2010 est la plus grande étude versus placebo, randomisée, en double aveugle, sur une cohorte de 1212 patients ayant un psoriasis sévère (PASI > ou égal à 12). Le score PASI initial moyen était de 18,9. Parmi les 814 patients ayant reçu l'adalimumab, 31 (3.8%) ont arrêté l'étude (dont 2 pour réponse insuffisante, 10 pour EI et 19 pour raisons diverses). Après 16 semaines de traitement par adalimumab avec 71% de PASI 75 dont 20% de PASI 100 contre 7% et 1% respectivement dans le groupe placebo. Il existait également une amélioration significative de la qualité de vie (-8,2 points versus -1,7 pour le placebo). Les EI sévères rapportés étaient 2 cas de tuberculose et 4 décès : 2 infarctus et 2 d'étiologies inconnues.

Enfin, l'étude de Revicki *et al.* a montré une amélioration significative de la qualité de vie évaluée par le DLQI au bout de 16 semaines de traitement par adalimumab versus MTX et placebo (Revicki *et al.* 2008).

3.4.2. Effets indésirables d'adalimumab

Les principaux EI du traitement sont infectieux, en particulier le risque de réactivation d'une tuberculose latente avec quelques cas rapportés. Un test par Quanti-FERON est recommandé de façon systémique avant d'initier le traitement afin de réduire ce risque. Les autres EI rapportés sont : une réaction au site d'injection, un lupus-induit, une maladie démyélinisante, une insuffisance cardiaque, pancytopénie, élévation des transaminases, pustulose palmoplantaire (Ghate *et al.* 2009), réactions lichénoïdes (Asarch *et al.* 2009), éruptions bulleuses, alopecie (El Shabrawi *et al.* 2009), prise de poids (Saraceno *et al.* 2008) et néoplasie en particulier lymphomes et leucémies. Des lésions de « psoriasis-like » ont également été décrites comme un effet paradoxal d'adalimumab lié à la surexpression d'IFN α par les pCD induite par l'anti- TNF α (Seneschal *et al.* 2009).

3.4.3. Mode d'action d'adalimumab

L'action de TNF α dépend de la voie de signalisation p38 MAPK. De récentes études ont montré le rôle de p38 MAPK dans la pathogenèse du psoriasis (Johansen et al. 2005), l'augmentation de son activité dans les plaques de psoriasis et l'effet inhibiteur d'adalimumab sur l'activité de p38 MAPK (Soegaard et al. 2010). P38 MAPK est une kinase impliquée dans les mécanismes inflammatoires en réponse à un stress cellulaire, une irradiation UV ou après stimulation par des cytokines tels TNF α et IL-1 β (Zarubin et al. 2005). P38 MAPK phosphorylé régule à son tour l'expression de cytokines pro-inflammatoires (Johansen et al. 2006): IL-1 β , TNF α , CXCL-8, IL12/IL-23 (p40), IL-23 (p19) et IL-20. En particulier, elle augmente les modifications post-transcriptionnelles du TNF α (145). L'étude de Johansen *et al.* a montré que p38 MAPK est augmentée dans les plaques psoriasiques et que l'adalimumab a une action inhibitrice dès 4 jours de traitement sur p38 MAPK, précédant l'amélioration clinico-histologique (Johansen et al. 2010 et 2005). L'adalimumab agit en se liant au TNF α et en bloquant ainsi son interaction avec les sous unités p55 et p75 qui constituent le récepteur de surface cellulaire de p38 MAPK (Meier et al. 1995). L'adalimumab inhibe ainsi l'activité p38 MAPK en réduisant son taux de phosphorylation par le TNF α (Johansen et al. 2010). Cela permet un rétablissement de la différenciation kératinocytaire (Zaba et al. 2007) et une amélioration de l'hyperplasie de l'épiderme par baisse de l'expression des cytokines de la famille IL-20 (Wang et al. 2012). Mais alors que certains patients sont blanchis, d'autres gardent des lésions résiduelles.

4. Problématique de l'étude : modification du réseau cytokinique par les anti-TNF α

Les études ont montré un taux élevé de cytokines pro-inflammatoires et de leur transcrits dans les plaques de psoriasis par rapport à la peau saine (PS) notamment d'IL-23 (Lee et al. 2004), d'IL-17 (Johansen et al. 2009) et d'IL-22 (Boniface et al. 2007) associé à une augmentation du nombre de cellules Th17 dans les lésions et dans le sang périphérique de ces patients (Wilson et al. 2007, Lowes et al. 2008, Kagami et al. 2010). L'expression protéique de TNF α est également augmentée en peau lésée (PL) (Ettehad et al. 1994). Quelques études ont analysé les modifications du profil cytokinique en PL sous traitement par anti-TNF α .

L'étude d'Alice *et al.* de 2005 portait sur 10 patients psoriasiques sous etanercept. Les biopsies étaient réalisées avant traitement en PNL et PL puis sur la même plaque de psoriasis en cours de traitement après 1, 3 et 6 mois. L'ensemble des résultats était comparé aux PNL de ces patients avant traitement. Le PASI75 était atteint chez 60% des patients à la date de fin de suivi associé à une diminution de l'hyperplasie épidermique constatée dès 3 mois de traitement et à une normalisation de la différenciation kératinocytaire chez 90% d'entre eux à 6 mois. La rémission histologique était corrélée à la baisse du marqueur d'hyperprolifération kératinocytaire CK16. Le taux de cellules inflammatoires diminuait également dans les plaques psoriasiques de façon significative à partir de 3 mois de traitement et à 6 mois, il existait une baisse de 95% pour les CD et de 74% pour les LT. Cette diminution de l'infiltration cutanée était corrélée à la rémission histologique et au PASI. Ils ont noté une diminution des taux de transcrits kératinocytaires IL-1 β et CXCL8 après 1 mois de traitement alors que les autres transcrits diminuaient plus progressivement avec une baisse significative du taux de transcrit IL-23p19 à partir de 3 mois seulement. La baisse de l'expression des transcrits IL-1 β et CXCL8 était corrélée à la baisse du PASI à 1 mois.

L'étude de Bosè *et al.* de 2011 portait sur 33 patients psoriasiques et 10 patients suivis pour une MICI sous adalimumab, infliximab ou etanercept. Les biopsies étaient réalisées avant et après 1 mois de traitement sur PL et comparées à des PS de sujets sains non psoriasiques. Ils n'ont pas montré de différence d'expression des transcrits des cytokines Th17 (IL-17, IL-22), des cytokines Th1 (IFN γ) et des cibles kératinocytaires (IL-1 β , CXCL8, CXCL10) en PL par rapport aux PS à l'inclusion. En cours de traitement, ils ont montré une baisse significative de ces transcrits cytokiniques après 1 mois de traitement chez 3 patients psoriasiques. En parallèle, ils ont étudié le profil transcriptionnel sérique avant et après 1, 3 et 6 mois de traitement par anti-TNF α . Ils ont montré une augmentation significative de l'IFN γ , l'IL-17 et des cytokines de la famille Th2 (IL-10, IL-5) après 1 mois de traitement. Seul l'augmentation de l'IL-10 était corrélée à une baisse du PASI. Cette étude montrait un effet paradoxal des anti-TNF α avec augmentation des cytokines dans le sérum et baisse de leur transcrits dans les PL.

L'étude de Zaba *et al.* de 2007 portait sur 20 patients psoriasiques sous etanercept. Les biopsies étaient réalisées avant traitement en PNL et PL puis sur la même plaque de psoriasis en cours de traitement après 1, 2, 4 et 12 semaines. L'ensemble des résultats était comparé aux PNL de ces patients avant traitement. Elle montrait une réponse clinique avec PASI75 chez 16 d'entre eux corrélée à une rémission histologique au bout de 12 semaines de traitement. Les taux de transcrits IL-17, IL-22, CK16, CCL20, BD4, IL-23p19, IL-1 β et CXCL-8 étaient significativement diminués après 1 semaine de traitement. Les taux de transcrits IL-23p40 et IL-6 étaient diminués après 2 semaines de traitement. Le transcrit IFN γ appartenant à la famille de cytokines Th1 ne diminuait qu'au bout de 12 semaines. La sécrétion des transcrits IL-12p35, CD3+, CD11+ et TGF β n'était pas modifiée par le traitement à la date de fin de suivi et le taux de transcrit IL-4 appartenant à la famille de cytokines Th2 était augmenté après 12 semaines. Par ailleurs, il existait une forte corrélation entre la diminution des cytokines Th17 et la rémission histologique après 12 semaines de traitement liée à la baisse d'expression du transcrit CK16, marqueur d'hyperprolifération kératinocytaire. Ces résultats montraient l'action rapide de l'etanercept sur l'expression des cytokines Th17 et leurs cibles kératinocytaires dès 1 semaine de traitement alors que son action sur les cytokines Th1 n'était significative qu'après 12 semaines de traitement. L'étude de Zaba *et al* soulignait le rôle primordial des cytokines Th17 par rapport aux cytokines Th1 dans la pathogenèse du psoriasis.

L'étude de Johansen *et al.* de 2010 portait sur 6 patients psoriasiques sous adalimumab. Les biopsies étaient réalisées avant traitement en PNL et PL puis sur la même plaque de psoriasis en cours de traitement après 4, 15 et 84 jours. L'ensemble des résultats était comparé aux PNL de ces patients avant traitement. Elle montrait que les taux de transcrits kératinocytaires (IL-1 β , CXCL8, CCL20), des cytokines de la famille Th1 (IFN γ , IL-2) et des cytokines de la famille Th17 (IL-23p19, IL-23p40, IL17A, IL-22) étaient significativement supérieurs en PL par rapport aux PNL à l'inclusion.

Une diminution rapide après 4 jours de traitement par adalimumab était obtenue pour les transcrits kératinocytaires avec des taux comparables aux PNL après 12 semaines de traitement. Cette diminution était corrélée à l'inhibition précoce de p38MAPK dès 4 jours alors qu'aucun effet n'était constaté sur l'activité STAT3. Les taux de transcrits IL-23p40, IL-17A et IL-22 ne diminuaient qu'après 2 semaines de traitement. Enfin les transcrits IL-23p19 et de la famille des cytokines Th1 (IFN γ et IL-2) ne diminuaient qu'après 12 semaines de traitement. Ceci montre que le mécanisme d'action d'adalimumab cible préférentiellement les kératinocytes via l'inhibition précoce de la phosphorylation de p38MAPK, avant même que des effets clinico-histologiques soient détectables et n'implique que plus tardivement les cytokines Th17.

L'étude de Wang *et al.* de 2012 portait sur 30 patients psoriasiques sous etanercept. Les biopsies étaient réalisées avant traitement en PNL et PL puis sur la même plaque de psoriasis en cours de traitement après 1, 2, 3 et 4 semaines. L'ensemble des résultats était comparé aux PNL de ces patients avant traitement. Les taux de transcrits de la famille de cytokines IL-20 (IL-19, IL-20, IL-24), du facteur de transcription STAT3, des cytokines Th17 (IL-17A, IL-22, IL-23p40, IL-23p19), du marqueur d'hyperprolifération kératinocytaire CK16 et des marqueurs de cellules dendritiques CD11+ et lymphocytaires CD3+ étaient significativement supérieurs en PL par rapport aux PNL à l'inclusion. En cours de traitement, les taux de transcrits IL-19, IL-20, IL-24, CK16 et STAT-3 étaient significativement diminués en PL après 1 semaine et corrélés à une rémission histologique. L'expression des transcrits kératinocytaires dont les chimiokines (CXCL1, CXCL8, CCL20, CXCL10), les PAM (LL-37 et BD2) ainsi que l'IL-1 β et le facteur de croissance HB-EGF (heparin-binding epidermal growth factor) étaient également significativement diminués après 1 semaine de traitement. Les taux de transcrits IL-23p40 et IL-23p19 diminuaient respectivement à 3 et 4 semaines. Les taux de transcrits IL-17A et IL-22 ne diminuaient significativement qu'au bout de 4 semaines. Les taux de transcrits CD11+ et CD3+ n'étaient pas modifiés à la date de fin de suivi. Cette étude suggérait que le kératinocyte est une cible précoce d'etanercept. L'action d'etanercept sur les cytokines de la famille Th17 ne survenait que plus tardivement, après 4 semaines de traitement.

A notre connaissance, aucune étude n'a comparé les profils cytokiniques des plaques de psoriasis résistantes ou en échappement sous traitement par anti-TNF α aux plaques blanches ni les profils cytokiniques de la PNL de ces patients à la PS de sujets sains.

5. Objectif

Nous avons voulu étudier l'effet du traitement par l'anti-TNF α adalimumab sur la modification de l'expression cytokinique des lésions psoriasiques.

Notre objectif principal était d'évaluer la corrélation entre le profil des transcrits cutanés et la réponse clinique au traitement.

Notre objectif secondaire était d'évaluer la corrélation entre le profil des transcrits sérique et la réponse clinique au traitement.

Pour cela, nous avons caractérisé le profil transcriptionnel cytokinique de la peau lésionnelle et non lésionnelle chez des patients suivis pour un psoriasis nécessitant un traitement par adalimumab et nous l'avons comparé au profil de peaux saines de sujets normaux. Nous avons également mesuré les cytokines sériques et évalué la réponse clinique chez ces malades.

Les transcrits étudiés étaient:

- cytokines pro-inflammatoires IL-1 β , TNF α , IL-17A, IL-22, OSM et IL-23p19 produites par les infiltrats inflammatoires
- cytokine anti-inflammatoire IL-10 sécrétée par les cellules mononucléées et les LT
- les marqueurs de l'inflammation kératinocytaire
 - peptides anti-microbiens: BD2, S100A7
 - chimiokines: CXCL8, CCL20
- les marqueurs de différenciation kératinocytaire : CK10
- les marqueurs d'infiltration cellulaire : CD3+ pour les LT et CD15+ pour les neutrophiles.

L'analyse des concentrations sériques des cytokines pro-inflammatoires de la famille Th17 (IL-1 β , TNF α , IL-17A, IL-22, OSM et IL-23), Th1 (IFN γ , IL-12) et IL-6 produites par les infiltrats inflammatoires était menée en parallèle.

Matériel et méthode

1. Population

Il s'agit d'une étude monocentrique prospective sur 15 patients ayant entre 18 et 70 ans. Les patients étaient suivis dans le service de dermatologie du CHU de Poitiers pour un psoriasis cutané modéré à sévère, défini par un score de PASI>10 et justifiant la prescription d'adalimumab conformément aux règles de prescription de l'AMM : patients en échec de 2 traitements systémiques de première intention (hormis l'acitrétine).

L'ensemble des résultats était comparé à une population témoin de 15 sujets sains. Il s'agissait de biopsies cutanées provenant de plasties abdominales après approbation du comité d'éthique de Poitiers.

Les patients admissibles pour l'étude recevaient une information sur les bénéfices et les risques du traitement par adalimumab et sur les modalités de l'étude (fréquence du suivi clinico-biologique, réalisation de deux biopsies cutanées et d'une prise de sang à chaque consultation) afin d'obtenir leur consentement éclairé.

2. Protocole thérapeutique

L'adalimumab était administré en injection SC, initialement à la dose de 80mg puis 40 mg une semaine après puis 40 mg tous les 15 jours selon les recommandations de l'HAS.

Le traitement devait être débuté à distance des autres traitements avec un wash-out de :

- 2 semaines pour les traitements locaux
- 4 semaines pour les traitements systémiques
- 3 mois pour les autres anti-TNF α et 6 mois pour l'Ustekinumab (anti IL12-IL23).

Les critères d'exclusion répondaient aux contre-indications habituelles de l'adalimumab : pathologie infectieuse aigüe ou chronique (tuberculose, infection VIH et VHB en particulier), néoplasies et hémopathies récentes (rémission datant de moins de 5 ans), insuffisance cardiaque sévère, maladie démyélinisante et allergie au médicament.

3. Recueil des données cliniques

L'adalimumab faisant preuve d'une efficacité précoce, nous avons établi un suivi sur 4 mois. La sévérité du psoriasis était évaluée par un dermatologue du service de dermatologie du CHU de Poitiers. L'intensité du psoriasis était appréciée par le score PASI et DLQI. Un score plus spécifique à celui de la lésion biopsiée a été attribué. Ce score correspondait à la plaque la plus sévère initiale côtée sur la base des items classiques (érythème, squames, infiltration) de 0 à 4 soit un score maximal de 12.

Ces scores de sévérité étaient évalués à l'inclusion (M0) et après 1 mois (M1) et 4 mois (M4) de traitement. Les patients non répondeurs précoces, définis dans notre étude par un PASI>10 et l'absence de réduction du PASI de 50% après 1 mois de traitement, étaient exclus de l'étude même si les biopsies réalisées à M0 et M1 étaient conservées pour analyse.

4. Recueil des biopsies cutanées et sérums

Afin d'analyser les profils cytokiniques, des biopsies cutanées ont été réalisées:

- à M0 : biopsie de la plaque étudiée et de la peau non lésionnelle
- à M1 : biopsie de la même plaque et de la peau non lésionnelle
- à M4 : biopsie de la plaque résiduelle ou de la lésion la plus lente à disparaître (PR) et d'une lésion blanche (PB)

Les biopsies cutanées étaient réalisées sous anesthésie locale au punch de 4 mm et congelées rapidement puis stockées en azote liquide à -196°C.

Un prélèvement sanguin était réalisé à chaque consultation et le sérum aliquoté et congelé à -80°C afin de mesurer les concentrations sériques de cytokines (figure 8).

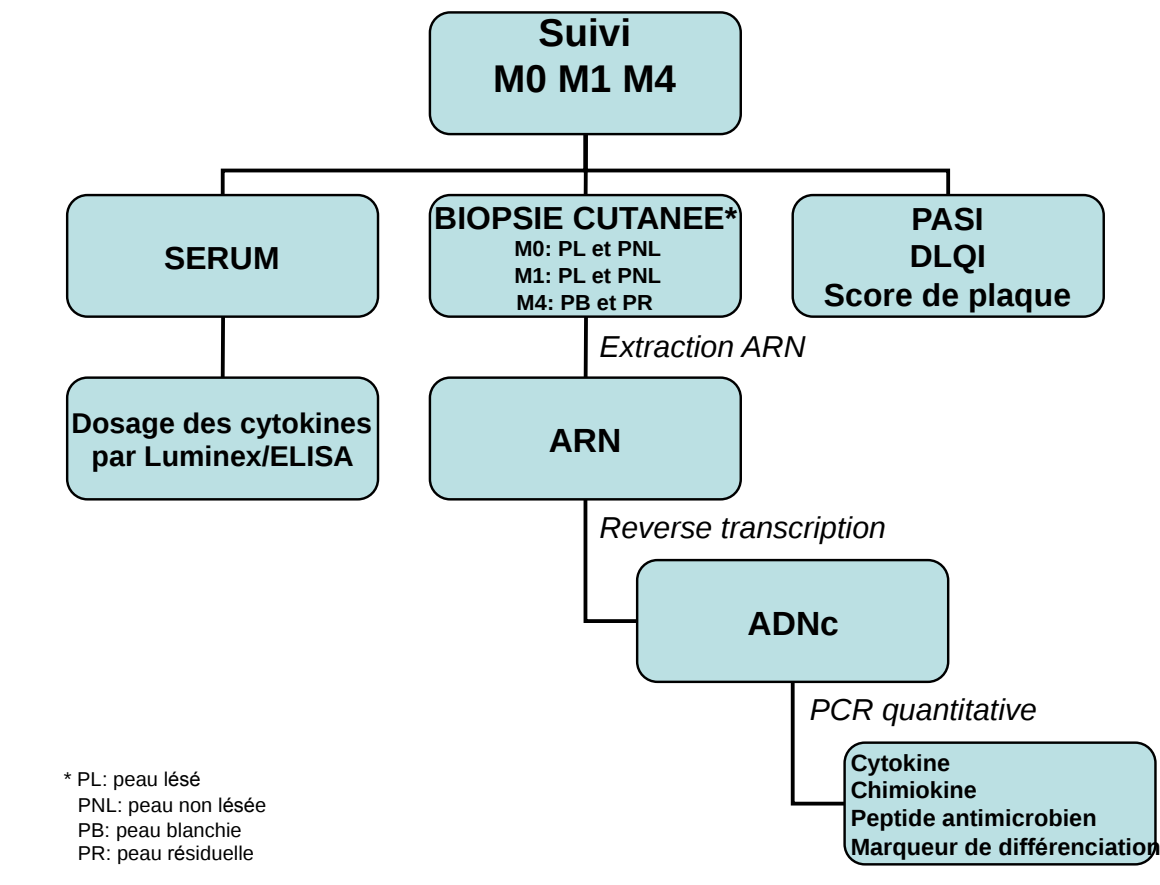


Figure 8. Protocole de notre étude.

5. Extraction de l'ARN

La première étape consiste en une extraction tissulaire de l'ARN avec le kit NucléoSpin® RNA II (Macherey Nagel) dont les compositions des réactifs ne sont pas précisées par le fabricant.

Les biopsies cutanées sont broyées sur carboglace puis mélangées à une solution de tampon de lyse « RA1 » (600µL) et de béta-mercaptoéthanol au 1/100ème. Après une étape de centrifugation pendant 5 minutes à 10000g, la suspension ainsi obtenue est filtrée sur des colonnes et centrifugée 1 minute à 10000g. Les acides nucléiques présents dans le filtrat sont précipités par un volume d'éthanol 70% de 600 µL. Le mélange est transféré sur une colonne de silice, puis centrifugé en trois étapes de 15 secondes à 350g, 1500g, 3000g puis 30 secondes à 10000g. Cela permet de recueillir les acides nucléiques sur la colonne par chromatographie anionique. On dessale alors avec 350 µL de tampon « MDB » suivi d'une nouvelle centrifugation de 1 minute à 10000g.

On ajoute ensuite 90 μL de tampon de réaction et 10 μL de DNase (Roche Diagnostic).

Après 15 minutes d'incubation à température ambiante, on effectue trois lavages successifs avec 200 μL de tampon « RA2 », 600 μL puis 250 μL de tampon « RA3 » chacun suivi d'une étape de centrifugation de 30 secondes à 10000g. L'ADN est ainsi éliminé et l'ARN est élué dans 30 μL d'eau RNase free.

La concentration d'ARN est ensuite déterminée au spectromètre (NanoDrop 2000) par une mesure d'absorbance à 260nm. Enfin, on ajoute 20 unités de RNaseOUT™ (Invitrogen®) pour éviter la dégradation de l'ARN, avant de le congeler à -80°C.

6. Reverse transcription

La deuxième étape consiste en une reverse transcription permettant d'obtenir l'ADN complémentaire (ADNc) à partir de l'ARN extrait.

Les manipulations sont réalisées avec le kit SuperScript™ II (Invitrogen™).

La quantité d'ARN est calculée de façon à ce qu'elle soit identique pour chaque aliquot soit 1.5 μg .

Le mélange ajouté est composé d'amorces aléatoires (50ng/ μl) et de dNTP (5 mmol/L), afin d'amplifier toutes les ARN. Après centrifugation, le mélange est incubé 5 minutes à 65°C puis 2 minutes à 4°C dans un Thermocycler. La chute rapide de température permet de conserver l'hybridation des amorces.

Puis un mélange de DTT à 10 mmol/L (agent réducteur) et de tampon (First Stand Buffer 1X), afin de stabiliser les enzymes, est ajouté. On réalise une nouvelle incubation de 2 minutes à 25°C après centrifugation.

Puis on ajoute 100 unités de l'enzyme de transcription inverse : la SuperScript™ II (Invitrogen™). L'incubation à 25°C est poursuivie encore 8 minutes puis 60 minutes à 42°C permettant la transcription inverse et 15 minutes à 70°C pour dénaturer l'enzyme avant de redescendre à 4°C.

L'ADNc obtenue est ensuite conservée à -20°C.

7. Réaction de polymérisation en chaîne quantitative

La troisième étape est une PCR quantitative ou en temps réel (qPCR) utilisant la plateforme Roche LC480.

2,5µL de l'ADNc dilué sont mis en présence de 1µM d'un couple d'amorces oligonucléotidiques sens et anti-sens spécifiques du gène à amplifier, et du mélange d'amplification « LightCycler 480 SYBRGreen Master Mix » (Roche Diagnostic) contenant l'ADN Taq polymérase, les dNTPs, le MgCl₂ et l'agent intercalant fluorescent SYBR® Green.

Le but est de quantifier l'ADNc par une mesure de la fluorescence, proportionnelle au nombre d'amplicons générés à chaque cycle d'amplification. Cette quantité est exprimée en crossing threshold (Ct) qui correspond au nombre de cycles à partir duquel la fluorescence devient significativement plus importante que le bruit de fond.

A la fin de chaque cycle d'amplification, la température de fusion (T_m) des produits de PCR générés est contrôlée afin de vérifier l'absence de contamination des amplicons.

En parallèle de la quantification des ARNm du gène d'intérêt, la quantification des ARNm de 2 gènes de ménage est réalisée pour homogénéiser les résultats. Le gène de ménage est par définition un gène ubiquitaire exprimé de façon stable quelque-soit les stimuli. Dans notre étude, il s'agit des gènes G3PDH et Actine B. Les Ct sont ensuite utilisés pour exprimer les niveaux d'expression en pourcentage de gène de ménage.

8. Luminex

Nous avons utilisé le kit MILLIPLEX® couplé à la plateforme LUMINEX® afin de quantifier les protéines sériques. C'est une technique basée sur un principe de dosage ELISA avec comme support des microbilles de polystyrène magnétiques. Ces microbilles sont mises en suspension dans la solution tampon MILLIPLEX®, ce qui offre une plus grande surface de contact avec le réactif que dans un système ELISA classique.

Chaque microbille est couplée à un Ac anti-cytokine et associée à 2 fluorochromes spécifiques de cet Ac. Ainsi une microbille est spécifique d'une cytokine donnée et peut être identifiée par un code couleur composé de ces 2 fluorochromes. Les échantillons de sérum de nos patients étaient mélangés aux différentes solutions tampon contenant les microbilles magnétiques en suspension. Le mélange était déposé sur une plaque magnétique de LUMINEX® contenant 96 puits.

Les microbilles adhéraient aux parois des puits par attraction magnétique. Chaque microbille couplée à son Ac anti cytokine se liait à son analyte (ou cytokine spécifique). L'analyte lui-même se liait à un Ac spécifique de détection (phycoérythrine) associé à la biotine. Puis un réactif était ajouté au mélange : la streptavidine-phycoérythrine. La biotine est un révélateur de fluorescence qui réagit avec la streptavidine-phycoérythrine pour émettre de la fluorescence. La quantité de fluorescence émise est proportionnelle à la concentration de cytokine présente dans l'échantillon.

Le dosage est fait en cytométrie à flux continu LUMINEX®. C'est un système optique constitué de 2 lasers, de photodiodes à avalanche et d'un photomultiplicateur de haute sensibilité. Le système est piloté par un ordinateur muni d'un logiciel d'acquisition et d'analyse des données. Le premier laser à diode (rouge : 635 nm) excite le mélange de colorants contenu dans chaque microbille. Ceci permet d'identifier avec un code couleur chacune des cytokines dosées. Le second laser Nd-YAG (vert : 532 nm) excite la biotine attaché à l'Ac spécifique de détection permettant de quantifier la cytokine sur chaque microbille. L'intensité de fluorescence verte dosée est proportionnelle à la quantité d'analyte capturé correspondant à la concentration en cytokine. On rapporte les résultats à une courbe standard permettant la quantification de chaque analyte dans l'échantillon. Pour évaluer les concentrations, une gamme d'étalonnage est fournie par le kit (7 solutions dont les concentrations croissantes sont connues). Les résultats sont comparés à une solution témoin qui est la solution tampon sans cytokines.

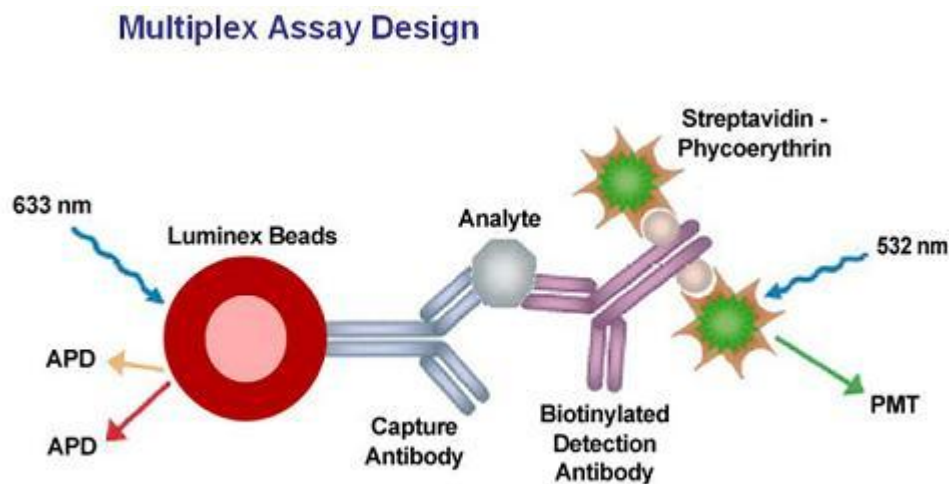


Figure 9. Technique Luminex (d'après Edith Brot-Laroche, du centre de recherche des Cordeliers à Jussieu).

9. Analyses statistiques

La comparaison des profils transcriptionnels cutanés est évaluée par un test de Wilcoxon non paramétrique apparié adapté aux petits effectifs. Pour la comparaison avec les peaux saines le test non apparié non paramétrique de Mann-Whitney est utilisé. Les différences sont considérées significatives si la valeur de p est inférieure à 0,05. $p < 0,05$ (*); $p < 0,01$ (**); et $p < 0,001$ (***)).

La corrélation entre les résultats biologiques et cliniques est analysée à l'aide d'un test de corrélation non paramétrique de Spearman. $p < 0,05$ (*); $p < 0,01$ (**); et $p < 0,001$ (***)). r est le coefficient de corrélation variant de -1 à 1.

Résultats

1. Données cliniques à l'inclusion

22 patients répondaient aux critères d'inclusion de l'étude précédemment définis : psoriasis cutané modéré à sévère, défini par un score de PASI>10 et justifiant la prescription d'adalimumab conformément aux règles de prescription de l'AMM.

7 patients ont été exclus au cours de l'étude :

- 3 avaient une réponse insuffisante au traitement par adalimumab avec absence de réponse précoce à M1 (définie par un PASI>10 et l'absence de PASI50 à M1)
- 3 étaient perdus de vue
- 1 a refusé les biopsies à M4

Au total, 15 patients (3 femmes et 12 hommes) ont été inclus et suivis jusqu'à M4 selon le protocole de l'étude. Le score PASI initial moyen était de 19,4 à l'inclusion. Les résultats de cette étude intermédiaire portent sur 7 d'entre eux pour lesquels l'ensemble des dosages biologiques a pu être effectué. Nous présenterons également les résultats biologiques de 2 patients non répondeurs au traitement et exclus à M1 mais dont le profil clinique initial répondait aux critères d'inclusion de notre étude.

7 patients ont été intégrés dans cette étude intermédiaire. Il s'agissait de 1 femme et 6 hommes. L'âge moyen était de 55,14 ans (32-72). Ils présentaient tous un psoriasis en plaques sévère défini par un PASI>10. 3 d'entre eux avaient un DLQI>10 avant traitement. Ces patients étaient tous en échec de 2 traitements systémiques de première intention (méthotrexate, ciclosporine et/ou photothérapie). Parmi eux, 2 avaient déjà reçu des biothérapies : 1 l'etanercept et 1 l'infliximab (wash-out supérieur à 3 mois pour les anti-TNF α) (tableau1).

Patient	Age	Sexe	PASI	DLQI	Score Plaque	Biothérapie antérieure
1	32	F	12,6	8	8	non
2	52	M	20,4	18	8	non
3	72	M	16,4	5	9	non
4	70	M	31,2	12	8	non
5	61	M	10,6	6	9	non
6	57	M	44,4	5	7	etanercept
7	42	M	11,8	27	10	infliximab

Tableau 1. Données cliniques à M0 (F = féminin et M = masculin).

2. Profil des transcrits cutanés à l'inclusion

Nous avons analysé les profils transcriptionnels après extraction tissulaire des ARN et RT-qPCR en zones lésionnelles (PL) et non lésionnelles (PNL) de nos patients avant traitement. Nous avons comparé ces résultats avec le profil de transcrits sur peau normal (PS) provenant de patients sains non psoriasiques. Les résultats sont présentés dans la figure 10.

Le profil de transcrits de la PS est homogène pour IL-17A, IL-22, IL-1 β , CXCL8, CK10. Il existe une dispersion des taux de transcrits IL-23, OSM, TNF α , CCL20 et IL10. Pour les taux de transcrits BD2 et S100A7, on individualise deux groupes distincts.

Notre étude montre que l'expression des ARNm codant l'IL-17A, l'OSM et l'IL-23 est plus élevée dans les PL par rapport aux PNL ($p < 0.05$) et aux PS (respectivement $p < 0.001$, $p < 0.01$ et $p < 0.05$). De plus, nous observons des niveaux de transcrits IL-17A plus élevés dans les PNL par rapport à la PS (facteur de variation > 2).

L'expression d'ARNm codant l'IL-22 est plus élevée dans les PL par rapport à la PS ($p < 0.01$) et par rapport aux PNL (facteur de variation > 2).

L'expression d'ARNm codant l'IL-1 β est plus élevée dans les PL par rapport aux PNL ($p < 0.05$) et par rapport aux PS (facteur de variation > 2).

L'expression d'ARNm codant le TNF α est plus élevée dans la PS par rapport aux PNL et aux PL ($p < 0.01$).

Enfin l'expression d'ARNm codant pour la cytokine anti-inflammatoire IL-10 est plus élevée en PNL par rapport à la PS (facteur de variation >2).

On constate que l'expression d'ARNm codant les peptides antimicrobiens BD2 et S100A7 est plus élevée dans les PL par rapport aux PNL ($p<0.05$) et à la PS (<0.001). De plus, nous observons des niveaux d'expression en moyenne plus élevés dans les PNL par rapport aux PS (facteur de variation >2).

L'expression d'ARNm codant pour la chimiokine CXCL8 est plus élevée dans les PL par rapport aux PNL ($p<0.05$) et à la PS ($p<0.01$) et plus élevée dans la PS par rapport aux PNL ($p<0.05$).

L'expression d'ARNm codant pour la chimiokine CCL20 est plus élevée dans les PL par rapport à la PS ($p<0.05$).

L'expression d'ARNm codant pour le marqueur de différenciation CK10 est plus bas dans les PL et les PNL par rapport à la PS ($p<0.05$).

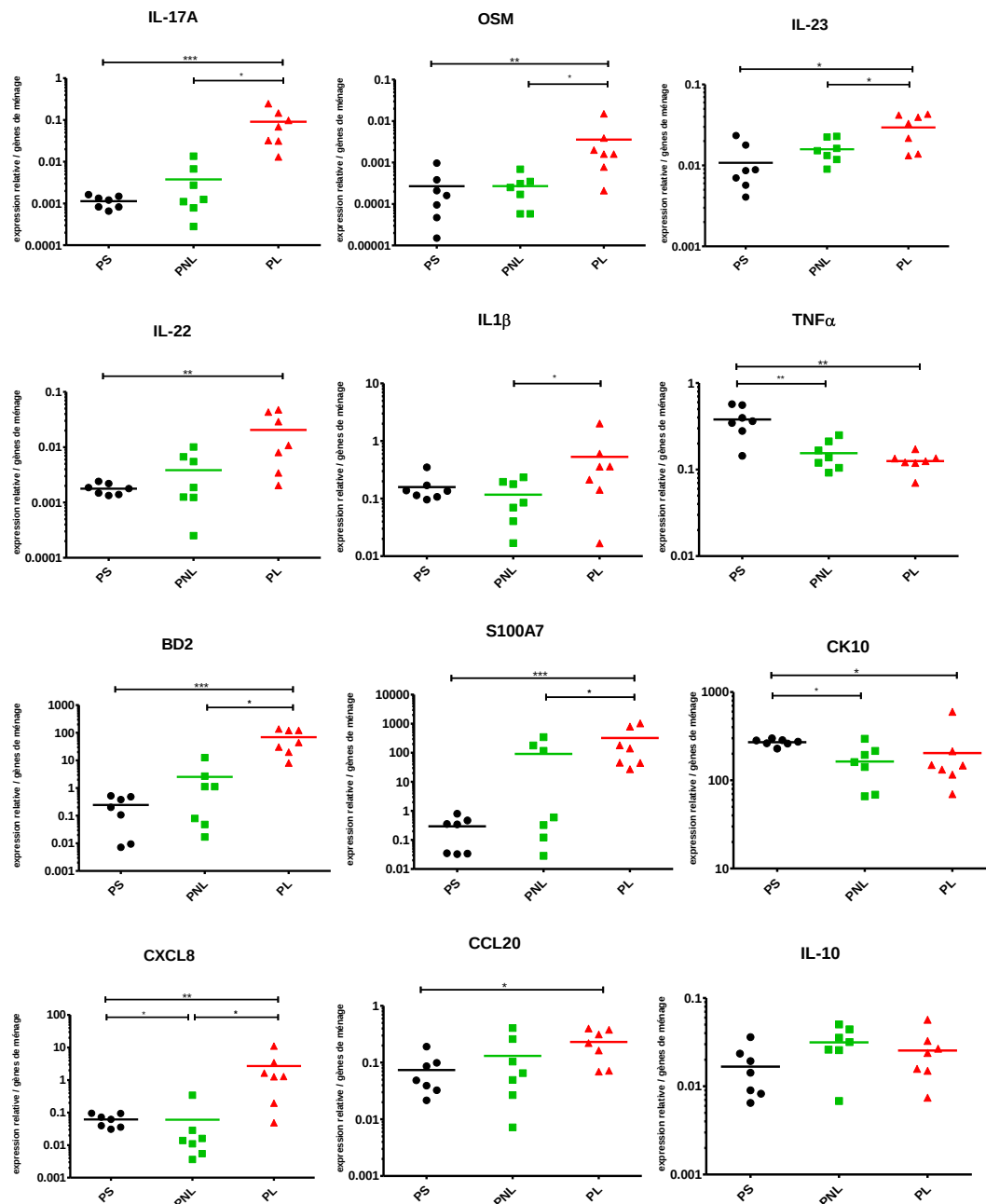


Figure 10. Profil d'expression des transcrits de cytokines et de leur cibles kératinocytaires à l'inclusion (M0) : Expression des ARNm obtenus par extraction des ARN puis RT-qPCR en zones lésionnelles (PL) et non lésionnelles (PNL) comparé à la peau de sujets sains (PS). Les résultats sont exprimés en expression relative du gène d'intérêt par rapport aux gènes de ménages GAPDH et ACTB. Les statistiques sont réalisées à l'aide d'un test non apparié de Mann-Whitney pour la comparaison à la PS et par un test de student t la comparaison des PNL avec les PL. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

Enfin notre étude n'a pas montré de corrélation entre les PASI et les niveaux d'expression des cytokines et des gènes cibles kératinocytaires avant traitement (figure 11).

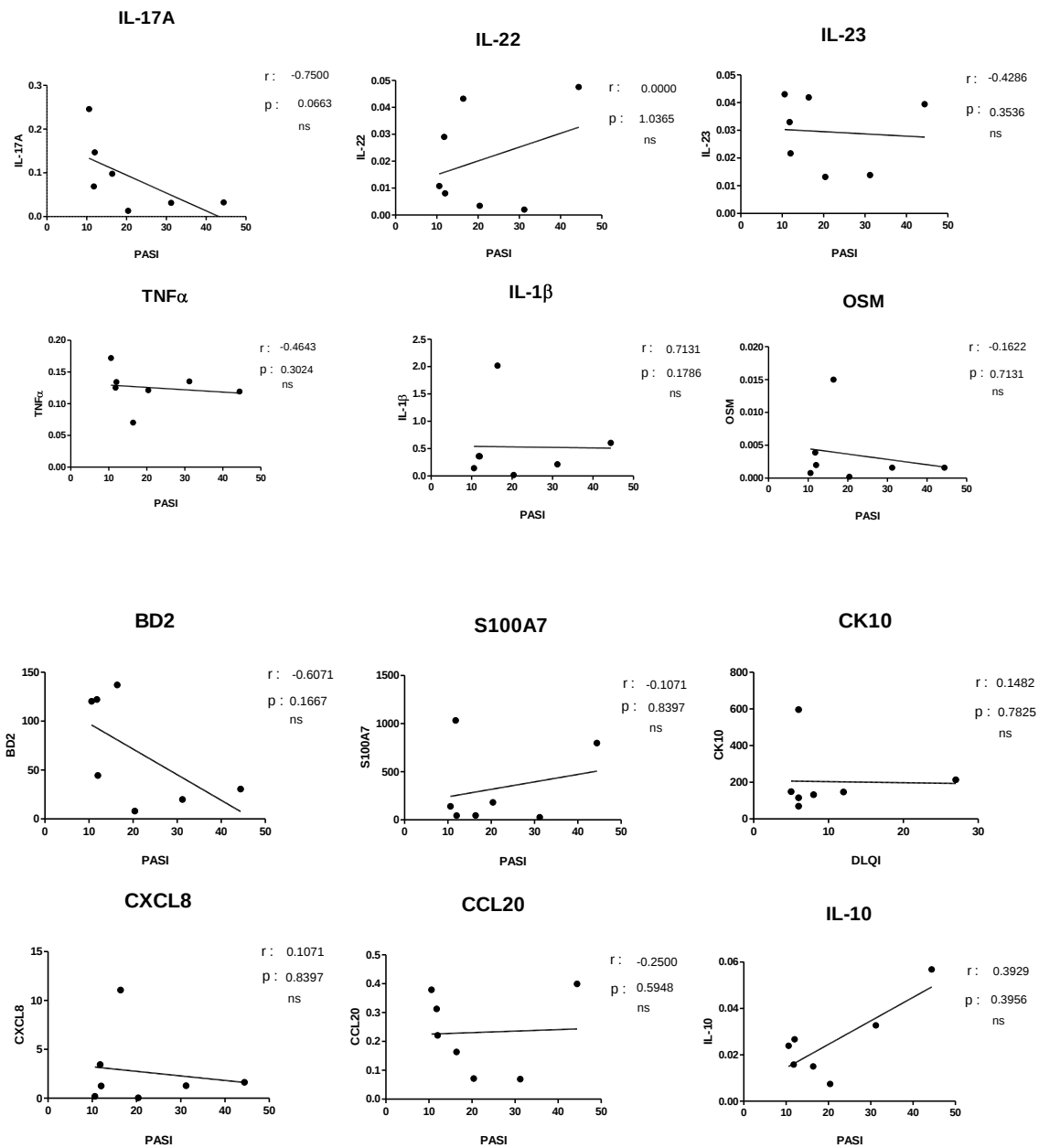


Figure 11 : Corrélation entre le PASI et le profil de transcrits en zone lésée (PL) à l'inclusion (M0) obtenus par extraction puis RT-qPCR. Expression des ARNm obtenus par extraction des ARN puis RT-qPCR en zones lésionnelles (PL). Les résultats sont exprimés en expression relative du gène d'intérêt par rapport aux gènes de ménages GAPDH et ACTB. Les taux de corrélation sont réalisés à l'aide d'un test de Spearman. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

3. Evolution du profil clinico-biologique en cours de traitement

3.1. Profil clinique de la cohorte

Parmi notre cohorte de 15 patients, 73% avaient un PASI50, 33% un PASI75 dont 2 avec une réduction de plus de 90% du PASI à M1. A M4, tous obtenaient un PASI 75 (93%) sauf un, initialement répondeur précoce puis en échappement à M4 que nous avons inclus dans cette étude intermédiaire, et 47% avaient un PASI90 à M4 dont un en rémission complète avec PASI 100. En intention de traiter, nous obtenions 68% de PASI75 après 16 semaines de traitement par adalimumab (n=15/22).

Nous présentons dans la figure 12 les résultats de notre étude intermédiaire (n=7). Le PASI50 est obtenu chez 6 patients à M1. Le PASI75 est obtenu chez 2 patients à M1 et 6 patients à M4. 2 patients sont quasi blanchis avec un PASI90 à M1 et maintenu à M4. Seul le patient 5, après une réponse précoce au traitement, présente une ré-ascension de son PASI à M4 comparable à M0. Nous avons néanmoins retrouvé une diminution significative du PASI entre M0 et M1 et entre M0 et M4 ($p < 0.05$). Entre M1 et M4, on observe une stabilité du score sauf pour le patient 5 dont le PASI augmente. Les mêmes différences statistiques sont notées pour le score de plaque et le DLQI. Ainsi, on constate une amélioration du score de plaque de -6 points (-5,9 pour notre cohorte complète) et de la qualité de vie de -8,3 points (-11,8 pour notre cohorte complète). Néanmoins, lorsqu'on regarde les profils de chaque patient, on remarque pour le patient 5 une baisse initiale puis une ré-ascension à M4 du DLQI et du score de plaque pour les patients 1 et 5 (tableau 2).

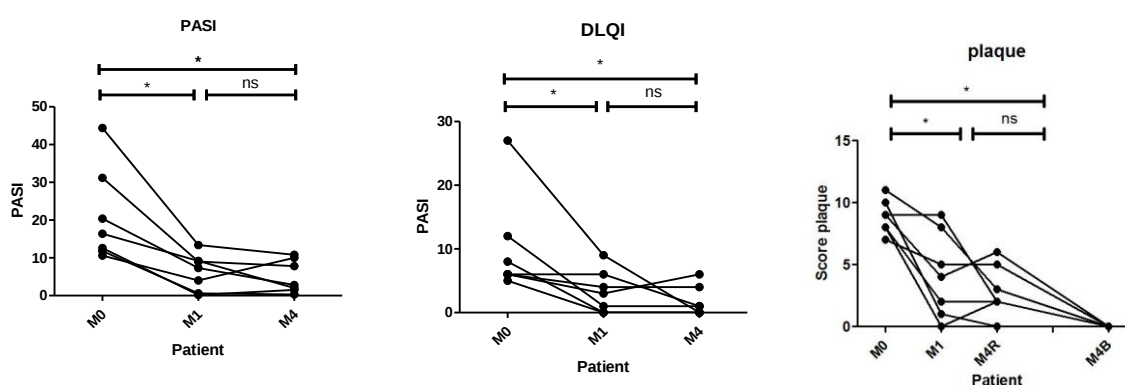


Figure 12. Scores cliniques en cours de traitement par adalimumab.

Tableau 2. Données cliniques en cours de traitement par adalimumab.

Patient	Age	Sexe	Date	PASI	DLQI	Score Plaques
1	32	F	M0	12,6	8	8
			M1	0,2	0	0
			M4	1,5	0	2
2	52	M	M0	20,4	6	11
			M1	7,3	4	8
			M4	2,8	4	3
3	72	M	M0	16,4	5	9
			M1	9,2	0	9
			M4	2	0	2
4	70	M	M0	31,2	12	8
			M1	9	1	2
			M4	7,8	1	2
5	61	M	M0	10,6	6	9
			M1	4	3	4
			M4	10	6	6
6	57	M	M0	44,4	5	7
			M1	13,4	0	5
			M4	10,8	0	5
7	42	M	M0	11,8	27	10
			M1	0,6	9	1
			M4	0,3	0	0

3.2. Profil des transcrits cutanés de la cohorte

Nous avons analysé l'évolution des profils transcriptionnels cutanés en zones lésionnelles (PL) et non lésionnelles (PNL) de nos patients avant traitement (M0) et après 1 mois (M1) de traitement, puis sur les plaques résiduelles ou les plus lentes à disparaître (PR) et sur les plaques blanchies (PB) après 4 mois (M4) de traitement par adalimumab. Nous avons comparé ces résultats avec les profils obtenus sur des peaux saines (PS).

3.2.1. Cytokines pro-inflammatoires

Notre étude montre que l'expression des ARNm codant l'IL-17A, l'IL-22, l'OSM et l'IL-23 est plus élevée dans les PL par rapport aux PS à l'inclusion et après 1 mois de traitement, bien que les différences ne soient pas toutes significatives (respectivement à M0 : $p < 0.05$ pour IL-17A et une variation d'expression > 2 pour les autres ; à M1 : une variation d'expression > 2 sauf pour OSM où il n'y a pas de différence).

Lorsqu'on compare les PL entre elles, il existe une diminution de l'expression des ARNm à M1 pour l'OSM ($p < 0.05$) mais pas pour les autres. Lorsqu'on compare les PNL entre elles, il existe une stabilité de l'expression des ARNm de ces transcrits (augmentation d'un facteur 2 pour IL-17A à M1).

A M4, on constate sur PB un retour à un niveau d'expression comparable aux PS. En PR, l'expression des ARNm reste élevée et comparable aux PL et l'expression des ARNm IL-17A, IL-22 et IL-23 est plus élevée dans les PR par rapport aux PS (respectivement $p < 0.001$, $p < 0.05$ et $p < 0.05$) mais comparable pour OSM. Il existe également une surexpression des ARNm dans les PR par rapport aux PB ($p < 0.05$ sauf pour l'OSM) (figure 13a).

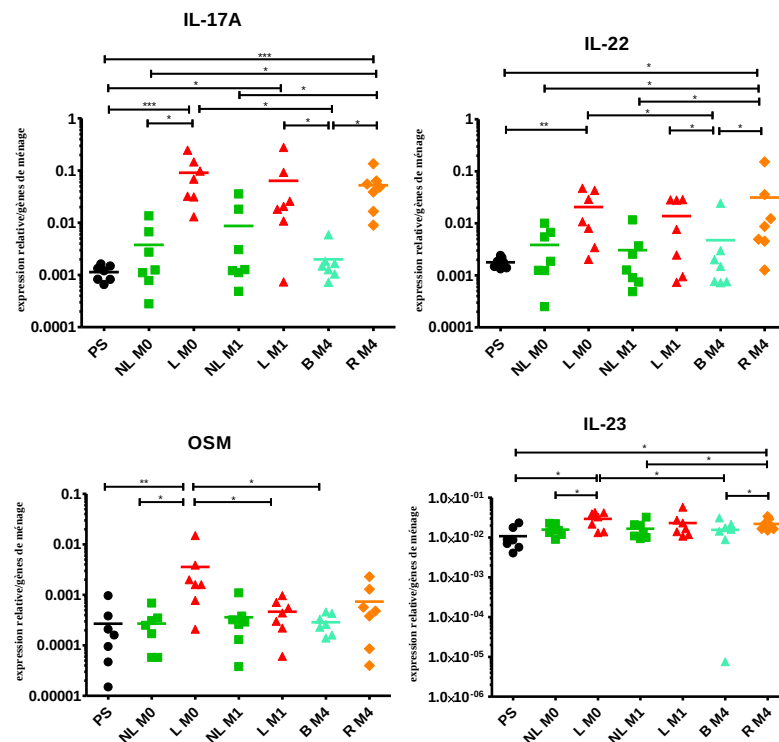


Figure 13a. Profil des transcrits cutanés des cytokines pro-inflammatoires IL-17A, IL-22, OSM et IL-23 de la cohorte en cours de traitement par adalimumab : les niveaux d'ARNm obtenus par extraction puis RT-qPCR en zones lésionnelles (PL) et non lésionnelles (PNL) comparé à la peau de sujets sains (PS) à l'inclusion (M0) et après 1 mois de traitement (M1). Après 4 mois de traitement (M4), nous avons analysé le profil des transcrits sur les plaques résiduelles ou les plus lentes à disparaître (PR) et sur les plaques blanchies (PB). Les résultats sont exprimés en expression relative du gène d'intérêt par rapport aux gènes de ménages GAPDH et ACTB. Les statistiques sont réalisées à l'aide d'un test non apparié de Mann-Whitney pour la comparaison à la PS et par un test de student t la comparaison des PNL avec les PL. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

L'expression d'ARNm codant le $\text{TNF}\alpha$ est diminué dans les PNL et les PL à l'inclusion et après 1 mois de traitement par rapport aux PS ($p<0.01$). Aucune variation d'expression n'est observée pendant le traitement dans les PNL, PL, PR et PB (figure 13b).

Bien que l'expression de l'ARNm codant l'IL-1 β ne soit que faiblement augmentée en PL à M0 par rapport aux PS (variation d'expression >2), elle diminue en PL après un mois de traitement et son expression devient inférieure aux PS ($p<0.05$). Elle est encore plus faible en PB à M4 par rapport aux PS ($p<0.001$). Nous observons également une diminution en PNL à M1 avec un niveau d'expression plus faible qu'en PS d'un facteur de variation >2 . A M4 nous observons des niveaux de transcrits de l'IL-1 β plus élevés dans les PR par rapport aux PB ($p<0.05$) mais l'expression reste plus faible qu'en PL à M1 et comparable aux PS (figure 13b).

L'expression d'ARNm codant pour la cytokine anti-inflammatoire IL-10 ne présente pas de différence significative en PL par rapport aux PS et aux PNL à l'inclusion. Après 1 mois ou 4 mois de traitement, pas de modification d'expression observée si ce n'est une légère augmentation des transcrits IL-10 en PB d'un facteur de variation >2 (figure 13b).

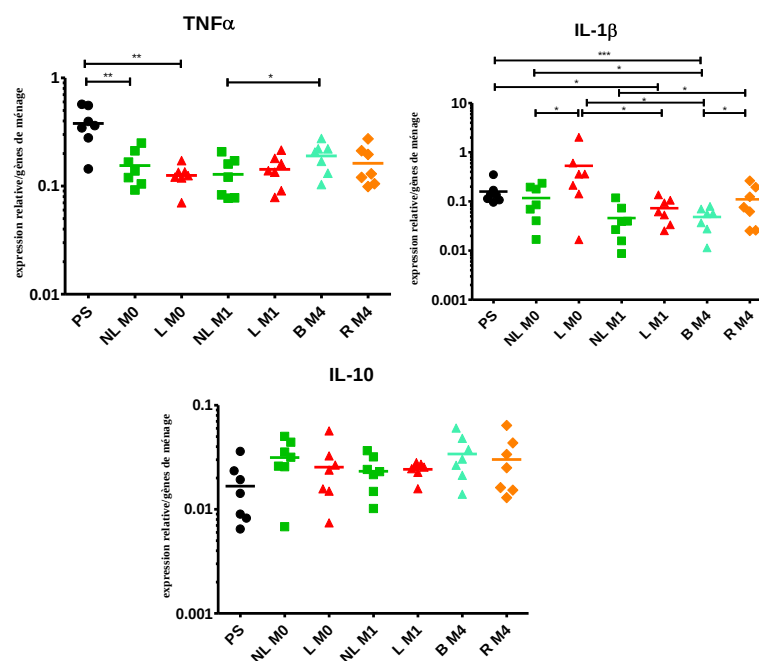


Figure 13b. Profil des transcrits cutanés des cytokines pro-inflammatoires TNF α , IL-1 β et IL-10 de la cohorte en cours de traitement par adalimumab : les niveaux d'ARNm obtenus par extraction puis RT-qPCR en zones lésionnelles (PL) et non lésionnelles (PNL) comparé à la peau de sujets sains (PS) à l'inclusion (M0) et après 1 mois de traitement (M1). Après 4 mois de traitement (M4), nous avons analysé le profil des transcrits sur les plaques résiduelles ou les plus lentes à disparaître (PR) et sur les plaques blanches (PB). Les résultats sont exprimés en expression relative du gène d'intérêt par rapport aux gènes de ménages GAPDH et ACTB. Les statistiques sont réalisées à l'aide d'un test non apparié de Mann-Whitney pour la comparaison à la PS et par un test de student t la comparaison des PNL avec les PL. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

3.2.2. Gènes cibles kératinocytaires

3.2.2.1. Peptides anti-microbiens

Lorsqu'on s'intéresse au profil des transcrits des cibles de ces cytokines pro-inflammatoires, on constate que l'expression d'ARNm codant les peptides antimicrobiens BD2 et S100A7 est plus élevée dans les PL par rapport aux PNL et aux PS à l'inclusion et en cours de traitement (respectivement $p<0.05$ et $p<0.01$) mais il n'y a pas de modification de leur expression dans les PL après 1 mois de traitement. Lorsqu'on compare les PNL entre elles, il existe une baisse de l'expression d'ARNm codant pour S100A7 d'un facteur 2 et une stabilité pour BD2. A M4 dans les PB, on constate une diminution de leur expression par rapport à la PL M1 ($p<0.05$) et par rapport aux PS ($p<0.05$ pour BD2 et $p<0.01$ pour S100A7) avec des taux comparables aux PNL. Dans les PR, les niveaux d'expression restent élevés avec une surexpression par rapport aux PS ($p<0.05$) et comparables aux PL. Il existe une surexpression des ARNm dans les PR par rapport aux PB ($p<0.05$) (figure 13c).

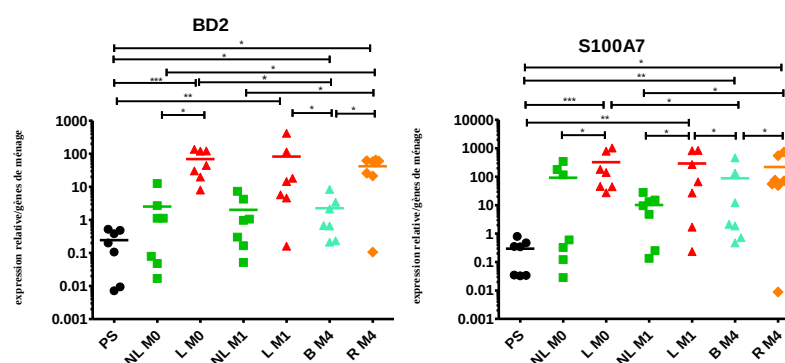


Figure 13c. Profil des transcrits cutanés des peptides anti-microbiens BD2 et S100A7 de la cohorte en cours de traitement par adalimumab : les niveaux d'ARNm obtenus par extraction puis RT-qPCR en zones lésionnelles (PL) et non lésionnelles (PNL) comparé à la peau de sujets sains (PS) à l'inclusion (M0) et après 1 mois de traitement (M1). Après 4 mois de traitement (M4), nous avons analysé le profil des transcrits sur les plaques résiduelles ou les plus lentes à disparaître (PR) et sur les plaques blanchies (PB). Les résultats sont exprimés en expression relative du gène d'intérêt par rapport aux gènes de ménage GAPDH et ACTB. Les statistiques sont réalisées à l'aide d'un test non apparié de Mann-Whitney pour la comparaison à la PS et par un test de student t la comparaison des PNL avec les PL. * $p<0.05$; ** $p<0.01$; *** $p<0.001$.

3.2.2.2. Chimiokines

L'expression d'ARNm codant pour la chimiokine CXCL8 est plus élevée dans les PL par rapport aux PNL à l'inclusion et aux PS ($p<0.05$). Elle diminue en PL ($p<0.05$) après 1 mois de traitement et augmente en PNL (facteur de variation >2). Après 4 mois de traitement, les niveaux d'expression en PB et en PR sont supérieurs aux PS (respectivement $p<0.05$ pour PB et un facteur de variation >2 pour PR). Les niveaux d'expression en PB et en PR restent inférieurs à la PL M0 ($p<0.05$).

L'expression d'ARNm codant pour la chimiokine CCL20 est plus élevée dans les PL par rapport aux PNL ($p<0.05$ à M1). Lorsqu'on compare les PL entre elles et les PNL entre elles, on constate une baisse de son expression d'un facteur de variation >2 après 1 mois de traitement. Après 4 mois de traitement, les niveaux d'expression dans les PB et les PR sont comparables entre eux et à la PS et inférieurs aux PL à M0 d'un facteur de variation >2 (figure 13d).

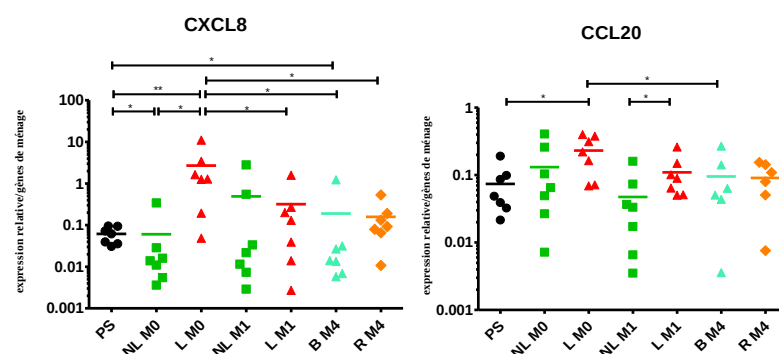


Figure 13d. Profil des transcrits cutanés des chimiokines CXCL8 et CCL20 de la cohorte en cours de traitement par adalimumab : les niveaux d'ARNm obtenus par extraction puis RT-qPCR en zones lésionnelles (PL) et non lésionnelles (PNL) comparé à la peau de sujets sains (PS) à l'inclusion (M0) et après 1 mois de traitement (M1). Après 4 mois de traitement (M4), nous avons analysé le profil des transcrits sur les plaques résiduelles ou les plus lentes à disparaître (PR) et sur les plaques blanchies (PB). Les résultats sont exprimés en expression relative du gène d'intérêt par rapport aux gènes de ménage GAPDH et ACTB. Les statistiques sont réalisées à l'aide d'un test non apparié de Mann-Whitney pour la comparaison à la PS et par un test de student t la comparaison des PNL avec les PL. * $p<0.05$; ** $p<0.01$; *** $p<0.001$.

3.2.2.3. Antigène de différenciation

L'expression d'ARNm codant pour le marqueur de différenciation CK10 est plus faible dans les PL et PNL à l'inclusion par rapport aux PS ($p<0.05$). Son expression est stable en cours de traitement avec en PB et en PR une sous-expression par rapport aux PS ($p<0.05$) (figure13e).

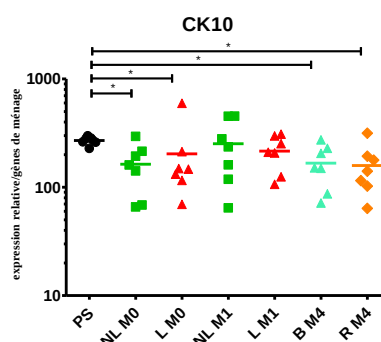


Figure 13e. Profil du transcrit cutané de l'antigène de différenciation CK10 de la cohorte en cours de traitement par adalimumab : les niveaux d'ARNm obtenus par extraction puis RT-qPCR en zones lésionnelles (PL) et non lésionnelles (PNL) comparé à la peau de sujets sains (PS) à l'inclusion (M0) et après 1 mois de traitement (M1). Après 4 mois de traitement (M4), nous avons analysé le profil des transcrits sur les plaques résiduelles ou les plus lentes à disparaître (PR) et sur les plaques blanchies (PB). Les résultats sont exprimés en expression relative du gène d'intérêt par rapport aux gènes de ménages GAPDH et ACTB. Les statistiques sont réalisées à l'aide d'un test non apparié de Mann-Whitney pour la comparaison à la PS et par un test de student t la comparaison des PNL avec les PL. * $p<0.05$; ** $p<0.01$; *** $p<0.001$.

3.3. Exemple d'un patient non répondeur représentatif

2 patients n'atteignaient pas le PASI50 (amélioration de moins de 30% pour l'un et absence d'amélioration pour l'autre) et les PASI restaient >10. Les DLQI restaient également >10 et les scores de plaques n'étaient pas améliorés après 1 mois de traitement (tableau 3) (figure 14).

Tableau 3. Données cliniques des 2 patients non répondeurs.

Patient	Age	Sexe	Date	PASI	DLQI	Score Plaque
1	64	M	M0	15,6	18	7p+
			M1	11	15	6p+
2	53	M	M0	10,8	12	5p-
			M1	10,2	11	5p-

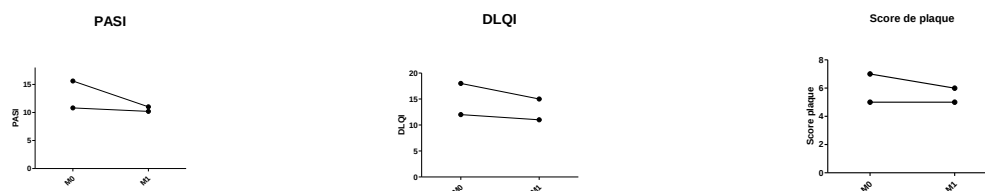


Figure 14. Profil clinique des 2 patients non répondeurs sous traitement par adalimumab.

Nous avons obtenu le profil de transcrits après extraction tissulaire et RT-qPCR sur les zones lésionnelles (PL) et non lésionnelles (PNL) de nos patients à l'inclusion (M0) et après 1 mois (M1) de traitement par adalimumab. Nous avons comparé ces résultats avec le profil de transcrits sur peau normal (PS) provenant de patients non psoriasiques (figure15).

Les profils cytokiniques étaient superposables chez ces 2 patients non répondeurs.

Dans l'exemple de ce patient non répondeur de notre étude, on constate que l'expression des ARNm codant pour les cytokines pro-inflammatoires IL-17A et l'IL-22 est plus élevée dans la PNL et la PL par rapport à la PS et plus élevée dans la PL par rapport à la PNL à l'inclusion et en cours de traitement. Lorsqu'on compare les PNL entre elles et les PL entre elles, on constate une augmentation du taux de transcrits IL-17A et IL-22 après 1 mois de traitement.

L'expression d'ARNm codant pour les cytokines pro-inflammatoires IL-23, TNF α et IL-1 β est plus élevée dans la PS par rapport à la PL et à la PNL à l'inclusion et en cours de traitement. Leur taux de transcrits sont comparables entre la PNL et la PL M0. Lorsqu'on compare les PL entre elles et les PNL entre elles, on constate une augmentation du taux de transcrits IL-23, TNF α et IL-1 β après 1 mois de traitement avec un taux de transcrits en PL qui devient plus élevé par rapport à la PNL M1 pour IL-1 β .

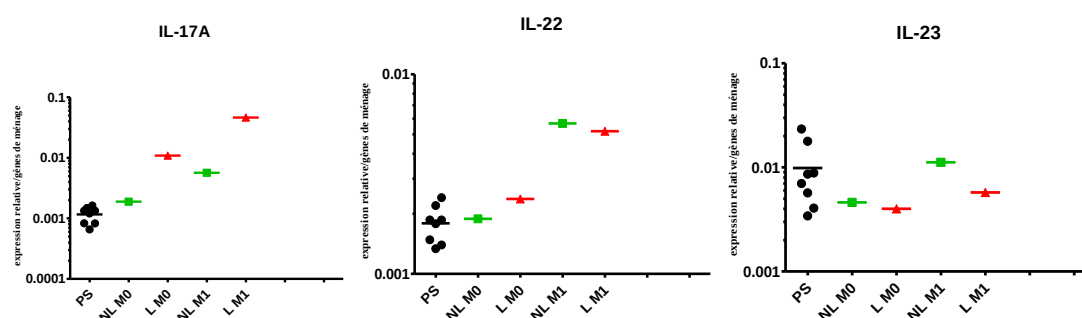
L'expression d'ARNm codant pour la cytokine pro-inflammatoire OSM est plus élevée dans la PS par rapport à la PL et plus basse par rapport à la PNL à M0. Lorsqu'on compare les PL entre elles et les PNL entre elles, on constate une augmentation du taux de transcrits OSM après 1 mois de traitement.

Lorsqu'on regarde le profil de transcrits des cibles de ces cytokines pro-inflammatoires, on constate que l'expression d'ARNm codant pour les peptides antimicrobiens BD2 et S100A7 et codant pour la chimiokine CXCL8 est plus élevée dans la PS par rapport à la PNL mais plus élevée en PL par rapport à la PS à l'inclusion et en cours de traitement. Lorsqu'on compare les PL entre elles et les PNL entre elles, on constate une augmentation du taux de transcrits BD2, S100A7 et CXCL8 après 1 mois de traitement.

L'expression d'ARNm codant pour la chimiokine CCL20 a un profil similaire à celui du transcrit TNF α et IL-23.

L'expression d'ARNm codant pour le marqueur de différenciation CK10 est plus élevée dans la PS par rapport à la PNL et à la PL à l'inclusion et en cours de traitement. Lorsqu'on compare les PL entre elles, on constate une diminution du taux de transcrits CK10 après 1 mois de traitement alors que c'est l'inverse pour les PNL.

L'expression d'ARNm codant pour la cytokine anti-inflammatoire IL-10 est plus élevée dans la PS par rapport à la PL et à la PNL et plus élevée en PNL par rapport à la PL à l'inclusion. Lorsqu'on compare les PL entre elles, on constate une diminution du taux de transcrits IL-10 après 1 mois de traitement alors que c'est l'inverse pour les PNL.



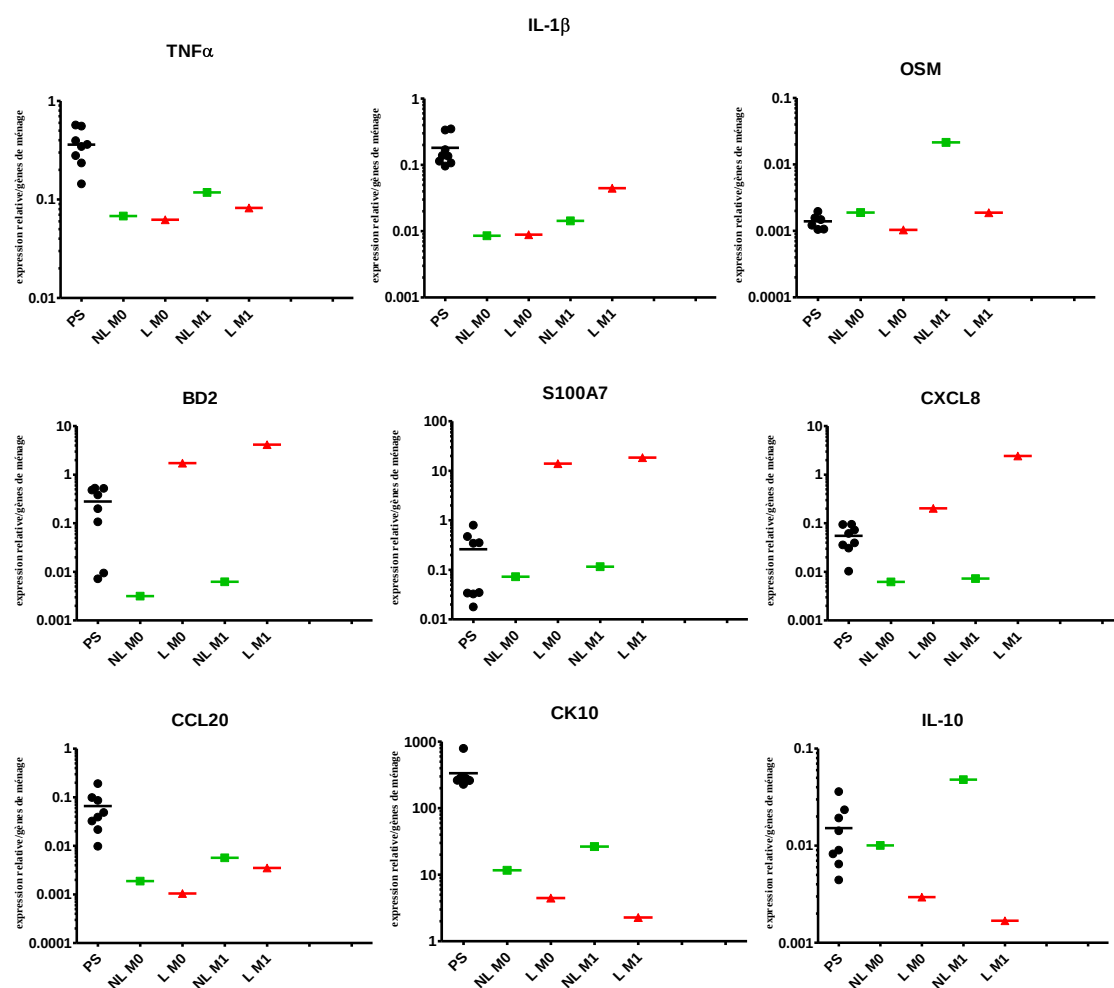


Figure 15. Profil des transcrits cutanés d'un patient non répondeur en cours de traitement par adalimumab. Expression des ARNm obtenus par extraction puis RT-qPCR en zones lésionnelles (PL) et non lésionnelles (PNL) à l'inclusion (M0) et après 1 mois de traitement (M1) et comparé à la peau de sujets sains (PS). Les résultats sont exprimés en expression relative du gène d'intérêt par rapport aux gènes de ménages GAPDH et ACTB.

4. Profil cytokinique sérique

Nous avons réalisé une première série de dosages des profils cytokiniques sériques mais les résultats n'étaient pas interprétables du fait d'un manque de sensibilité du kit MILLIPLEX®.

5. Corrélation entre les données cliniques

Notre étude montre une corrélation entre le score PASI et le score DLQI ainsi qu'entre le PASI et le score de plaque ($p < 0.01$) à l'inclusion et en cours de traitement par adalimumab (figure 16).

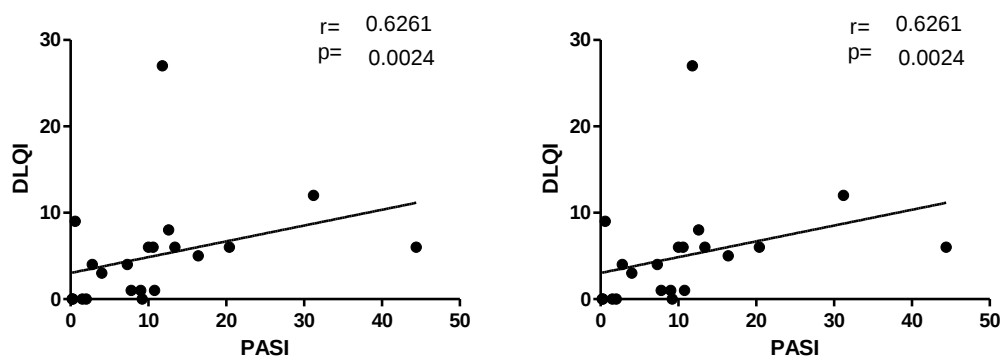


Figure 16. Corrélation entre le PASI et les scores de plaque et DLQI.

6. Corrélation entre les données cliniques et cytokiniques cutanées

6.1. Corrélation à l'inclusion sur peau lésée

Notre étude ne montre pas de corrélation entre les scores cliniques et les taux de transcrits sur PL avant traitement par adalimumab (PL M0). Seul le taux de transcrit IL-10 est inversement corrélé à la sévérité du score de plaque ($p < 0.01$). Plus son taux est élevé et plus le score de plaque est bas (figure 17, 18 et 19).

6.1.1. PASI

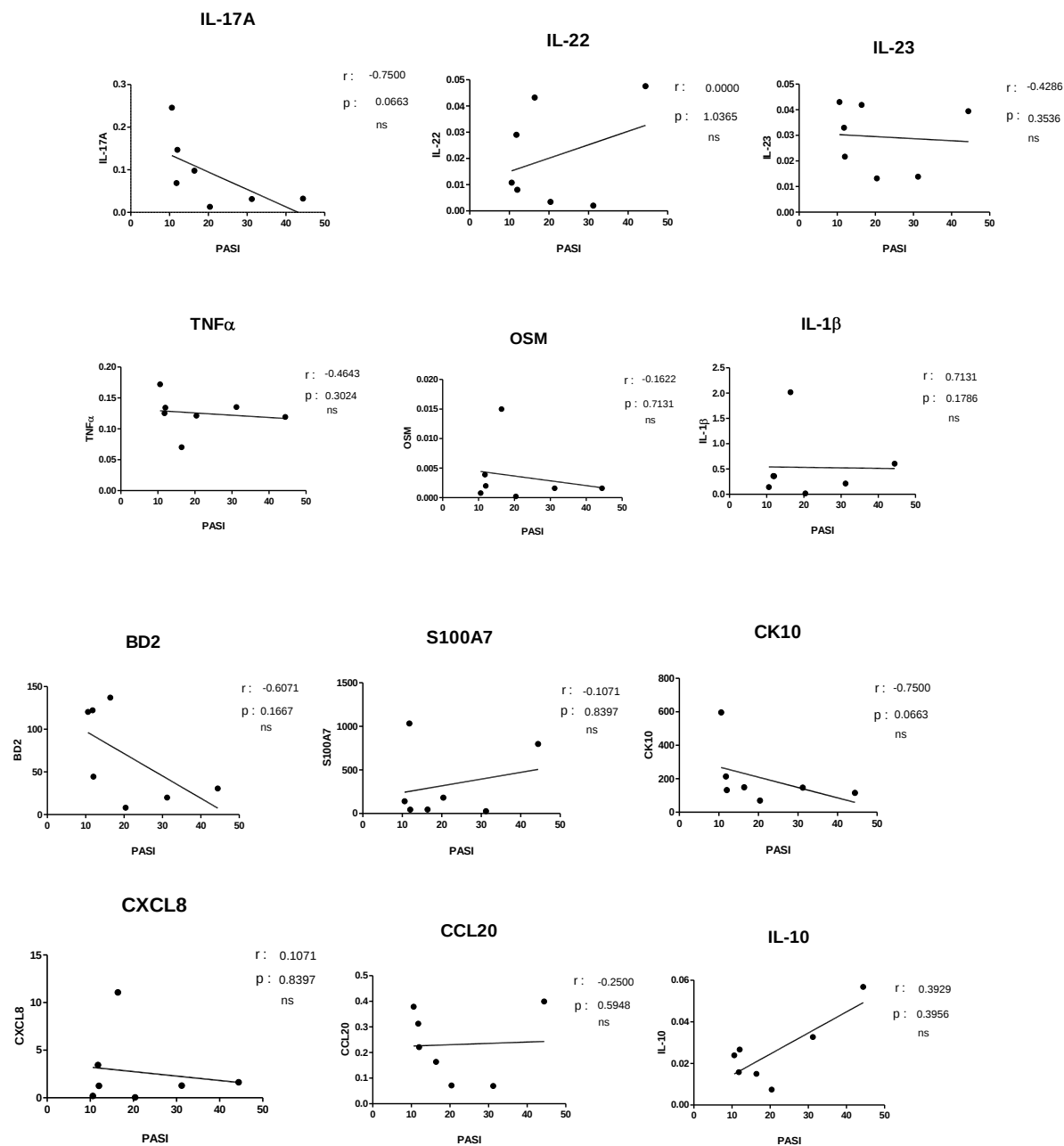


Figure 17. Corrélation entre le PASI et le taux de transcrits sur PL M0.

6.1.2. Score plaque

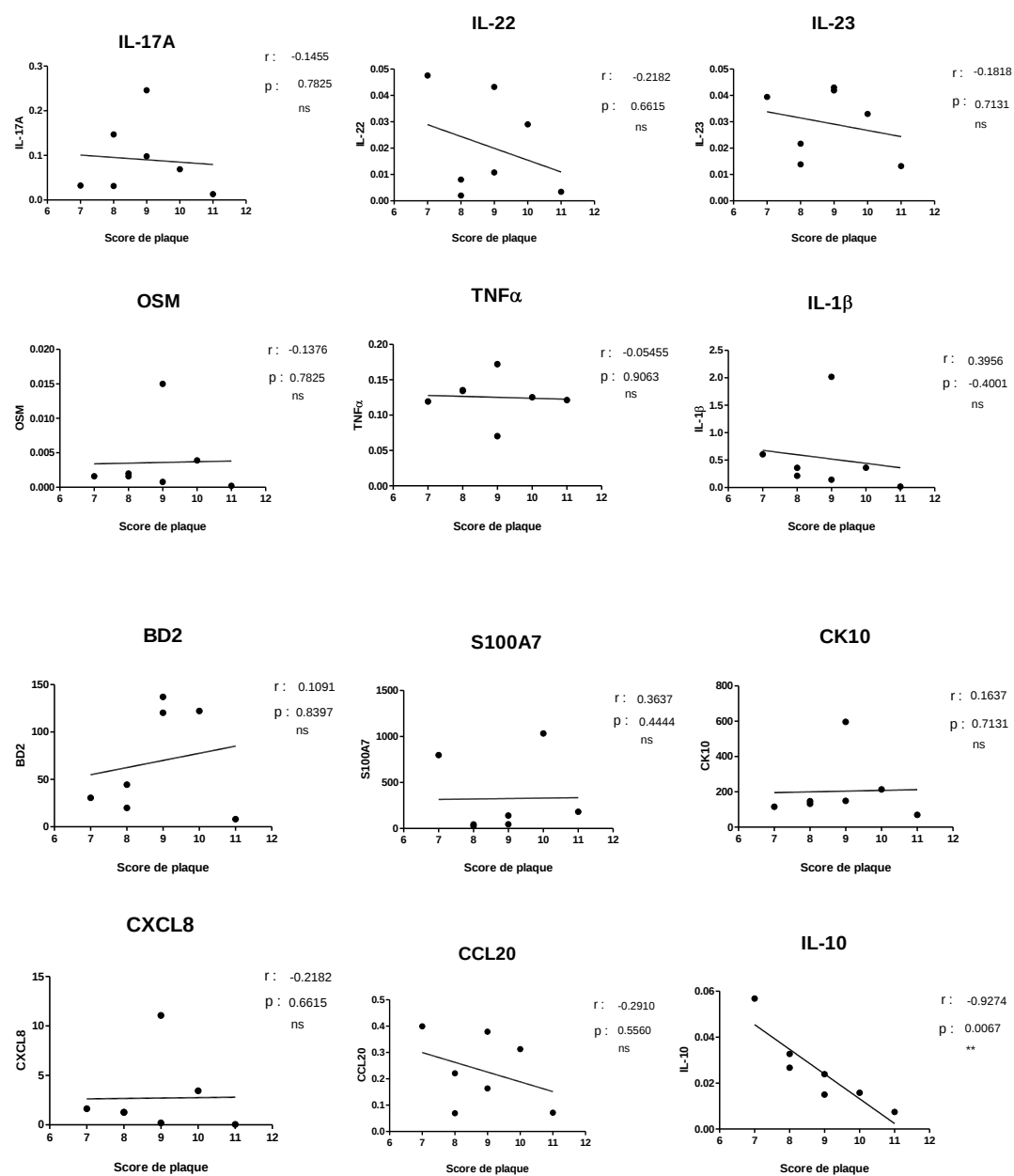


Figure 18. Corrélation entre le score de plaque et le taux de transcrits sur PL M0.

6.1.3. DLQI

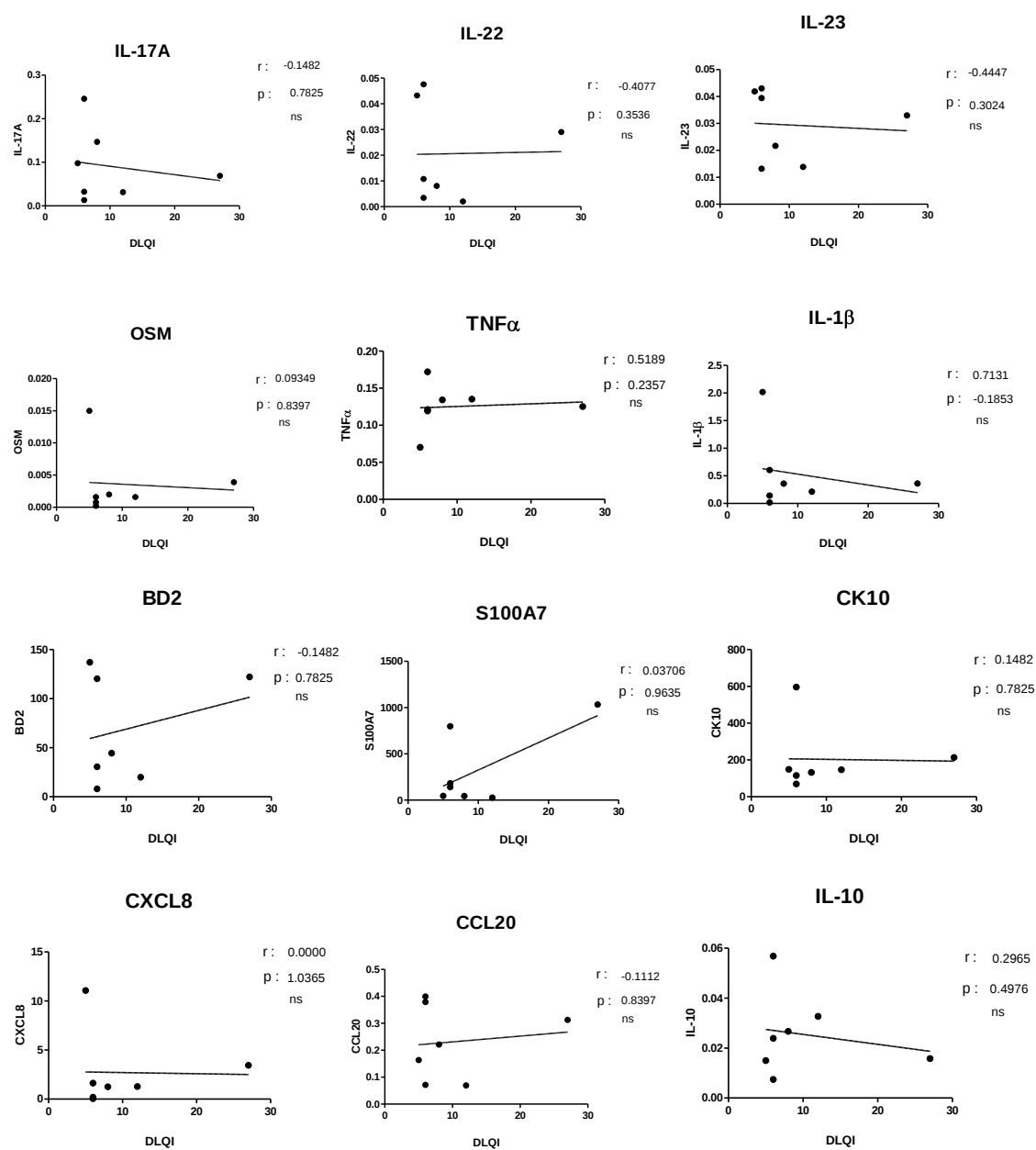


Figure 19. Corrélation entre le DLQI et le taux de transcrits sur PL M0.

6.2. Corrélation après 1 mois de traitement sur peau lésée

6.2.1. PASI

Notre étude montre une corrélation entre les PASI et les taux de transcrits IL-23 et IL-1 β sur PL M1. Plus leur taux est élevé et plus le PASI est élevé ($p < 0.05$) (figure20).

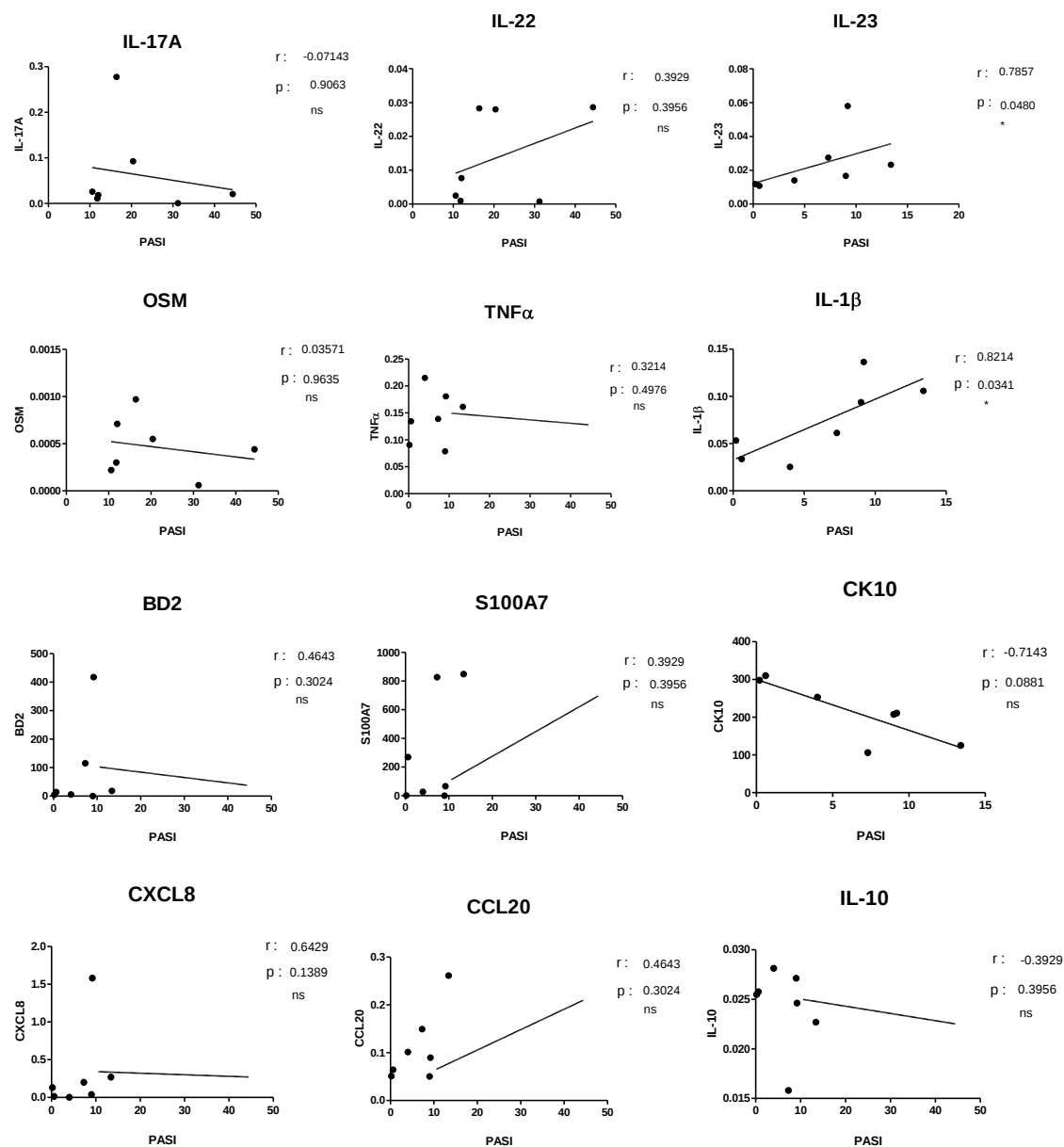


Figure 20. Corrélation entre le PASI et le taux de transcrits sur PL M1.

6.2.2. Score de plaque

Notre étude montre une corrélation entre les scores de plaque et les taux de transcrits IL-23 ($p < 0.01$), IL-17A et BD2 ($p < 0.05$) sur cette même plaque après 1 mois de traitement (PL M1). Plus leur taux est élevé et plus le score de plaque est élevé (figure 21).

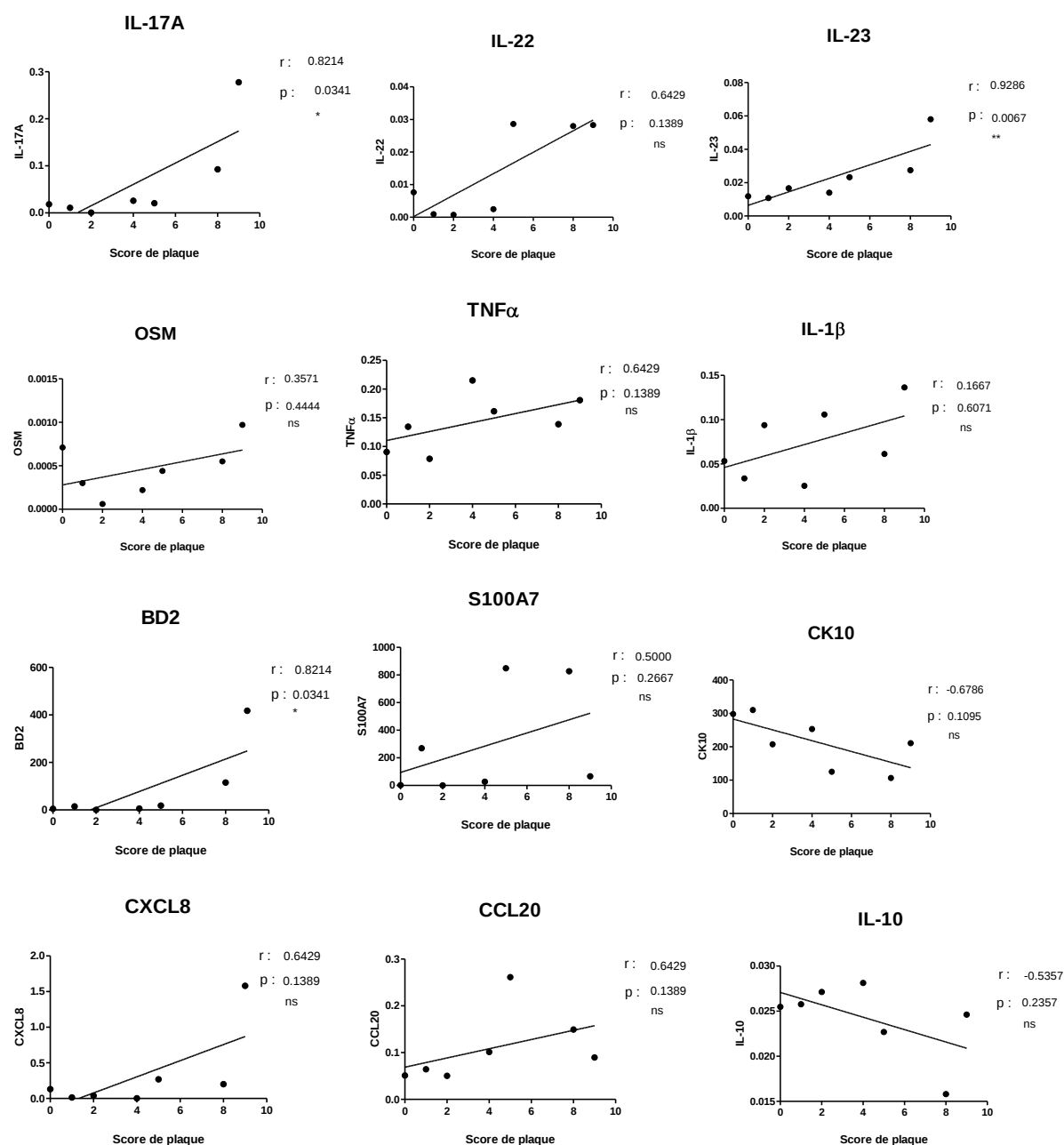


Figure 21. Corrélation entre le score de plaque et le taux de transcrits sur PL M1

6.2.3. DLQI

Notre étude n'a pas montré de corrélation entre le DLQI et le taux de transcrits sur PL M1 (figure22).

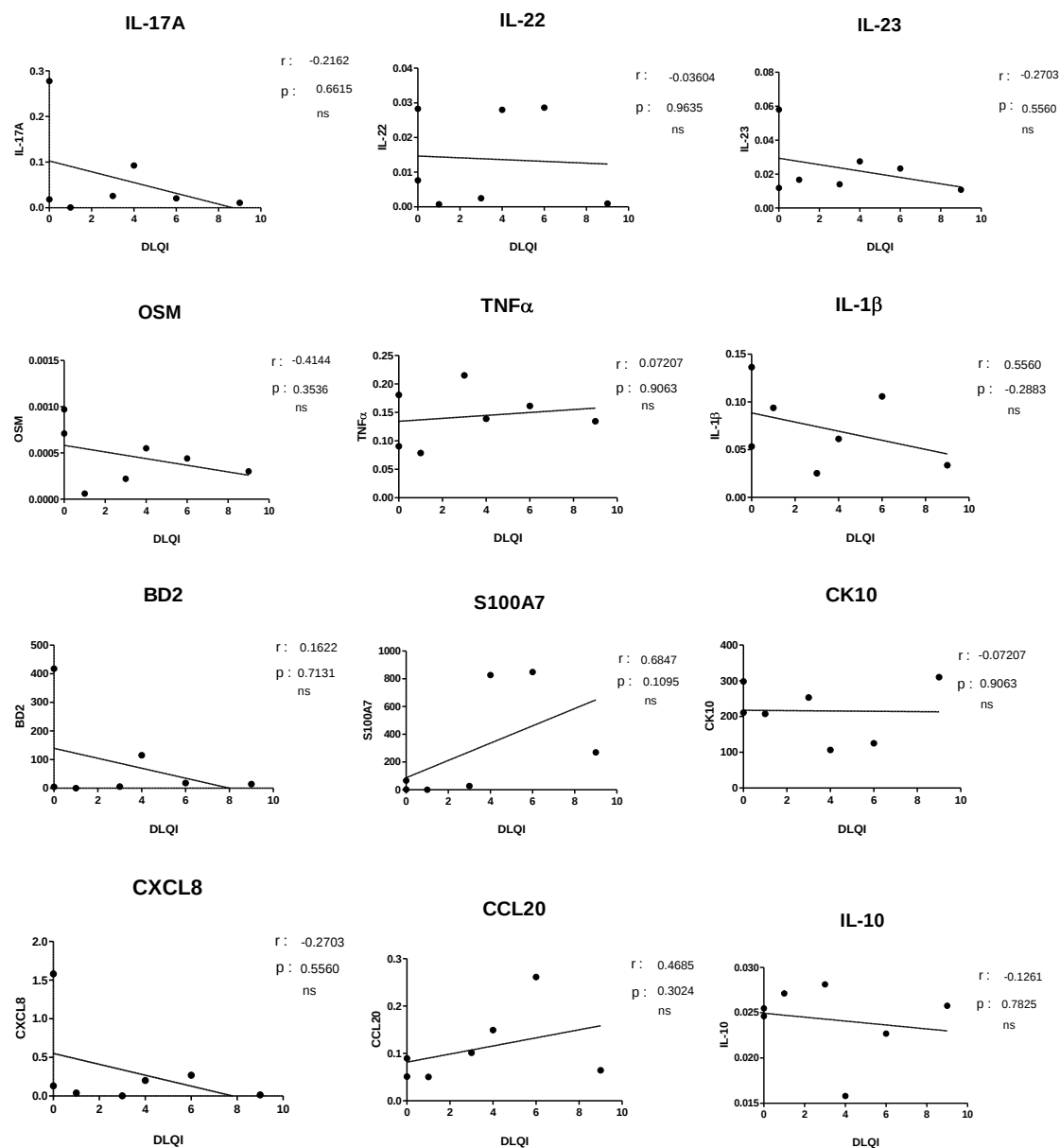


Figure 22. Corrélation entre le DLQI et le taux de transcrits sur PL M1.

6.3. Corrélation après 4 mois de traitement sur plaque blanche

6.3.1. PASI

Notre étude ne montre pas de corrélation entre le PASI et le taux de transcrits sur PB après 4 mois de traitement par adalimumab (figure 23).

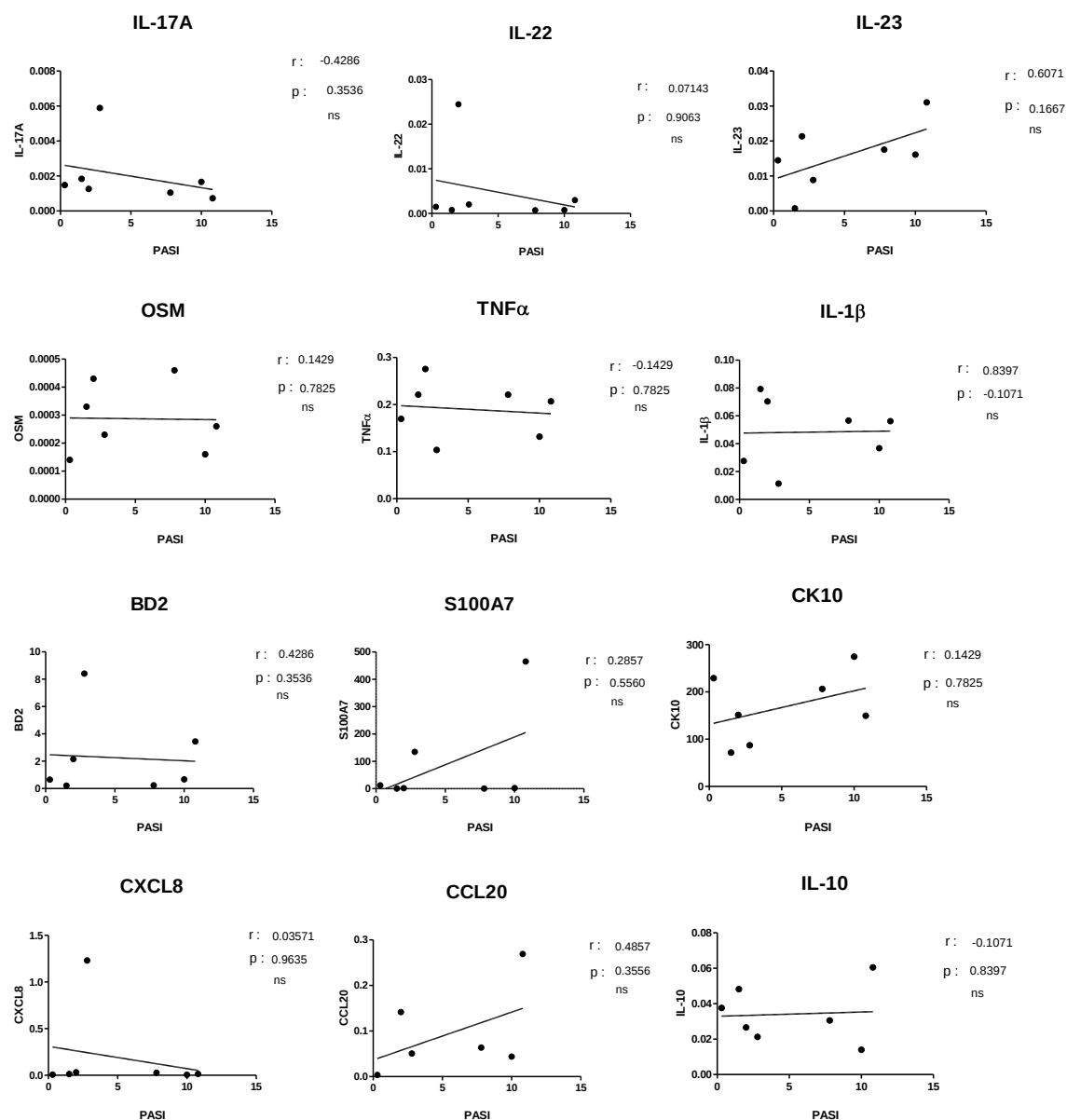


Figure 23. Corrélation entre le PASI et le taux de transcrits sur PB.

6.3.2. DLQI

Notre étude ne montre pas de corrélation entre le DLQI et le taux de transcrits sur PB après 4 mois de traitement par adalimumab (figure 24).

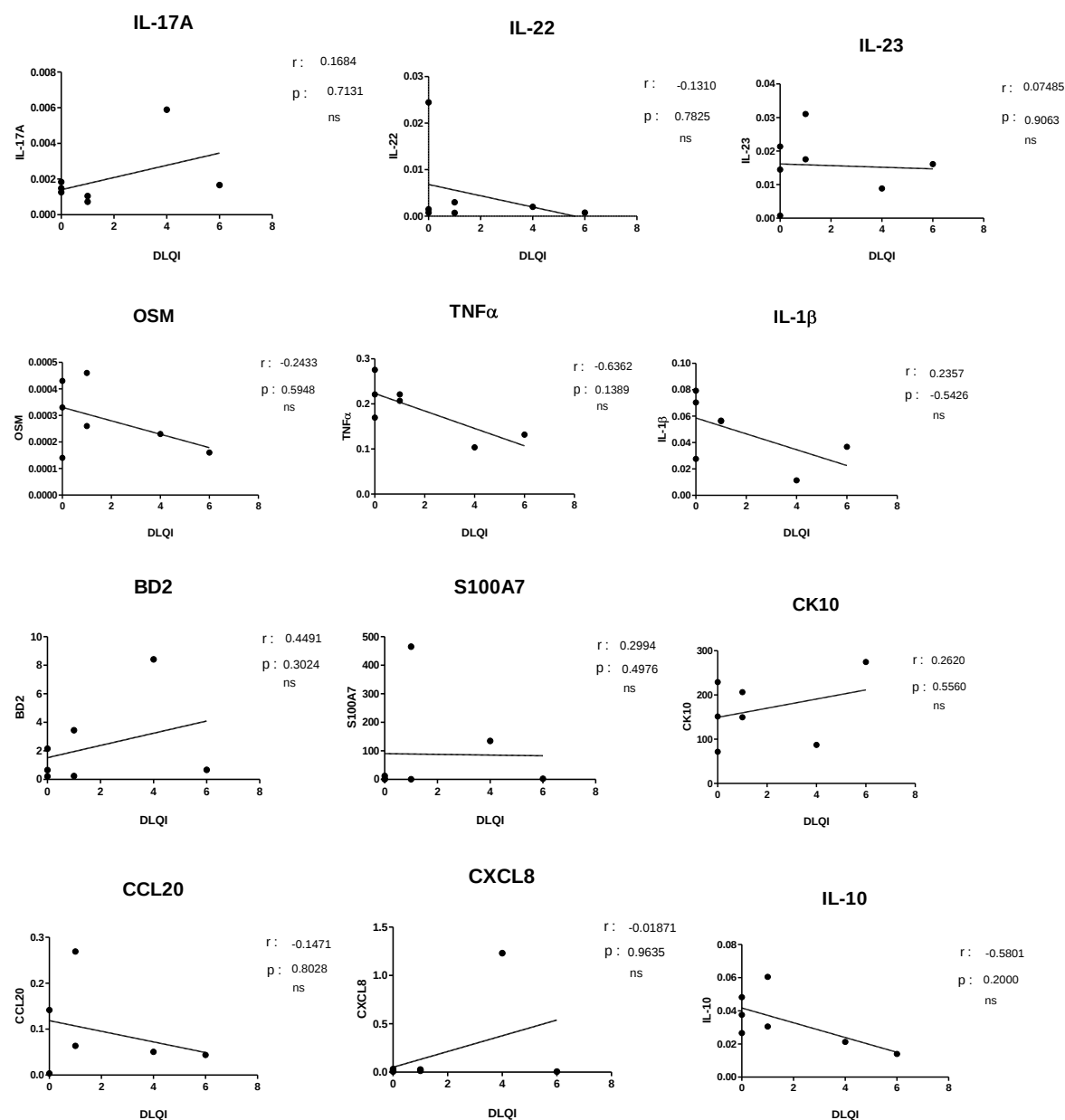


Figure 24. Corrélation entre le DLQI et le taux de transcrits sur PB.

6.4. Corrélation après 4 mois de traitement sur plaque résiduelle

6.4.1. PASI

Notre étude montre une corrélation entre le taux de transcrits S100A7 et CCL20 sur les PR et le PASI après 4 mois de traitement par adalimumab ($p < 0.05$). Plus leur taux est élevé et plus le PASI est élevé (figure 25).

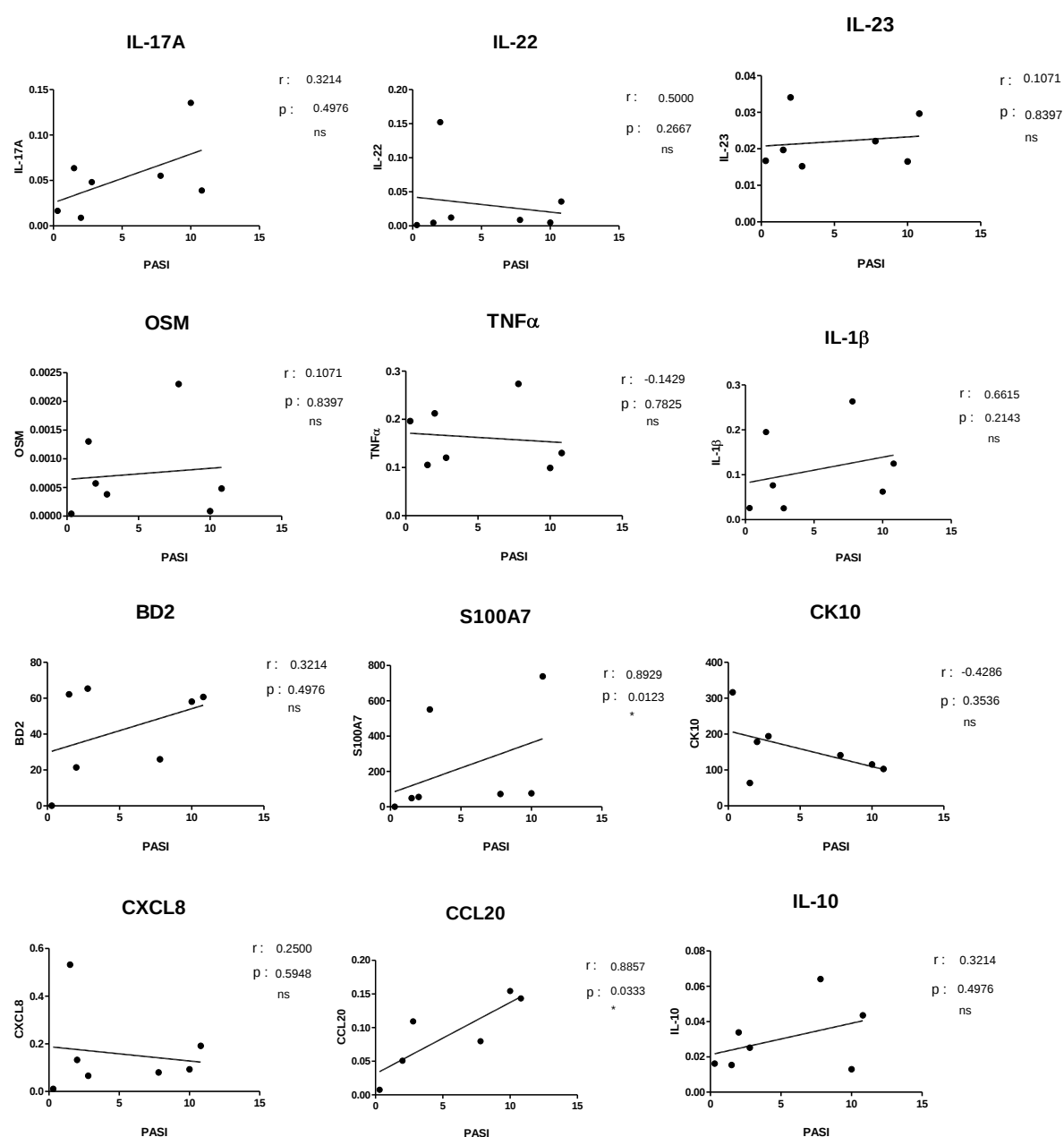


Figure 25. Corrélation entre le PASI et le taux de transcrits sur PR.

6.4.2. Score Plaque

Notre étude montre une corrélation entre le score de plaque et le taux de transcrits S100A7 ($p < 0.05$) et CCL20 ($p < 0.01$) sur cette même plaque après 4 mois de traitement par adalimumab. Plus leur taux est élevé et plus le score de plaque est élevé (figure 26).

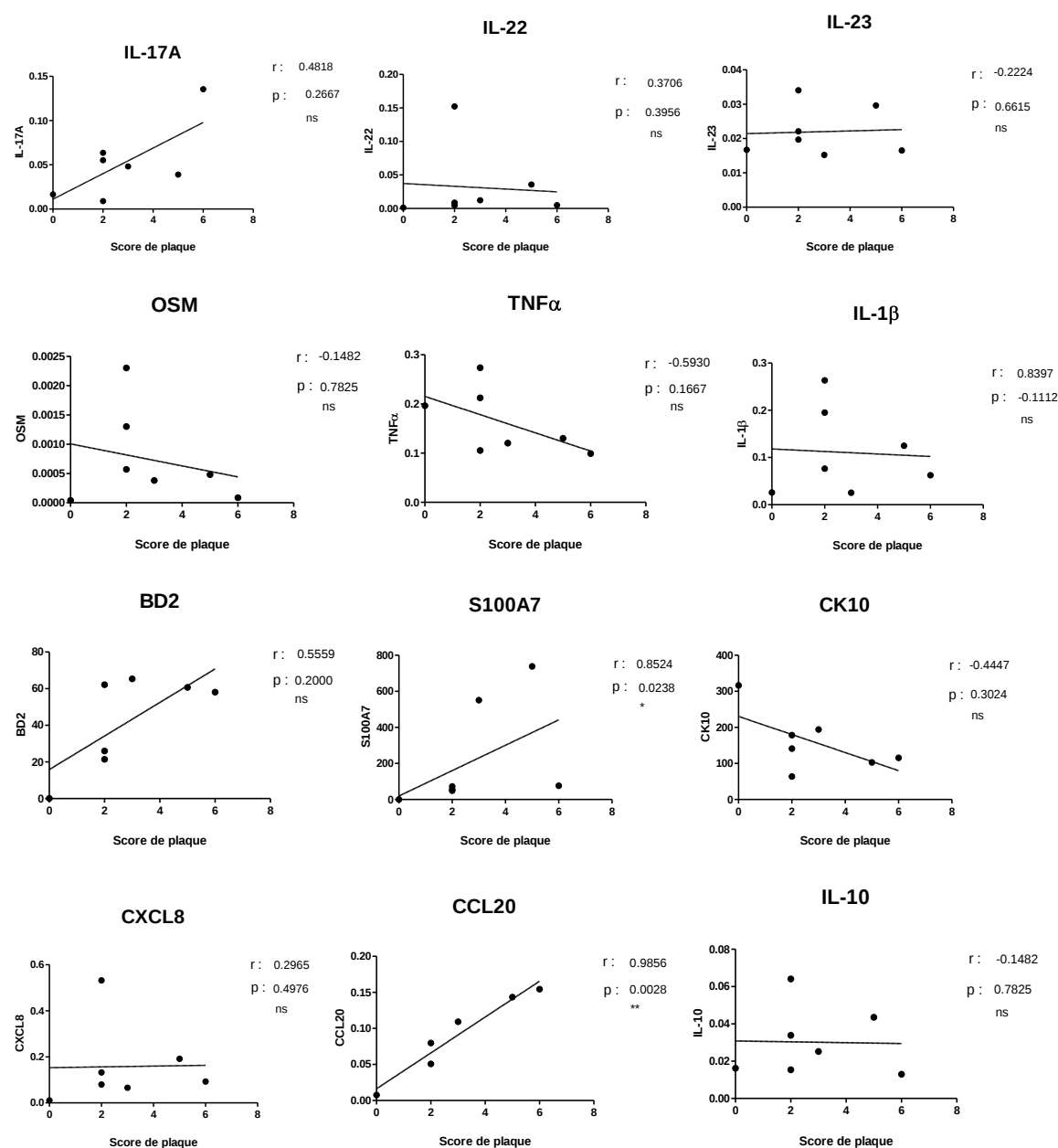


Figure 26. Corrélation entre le score de plaque et le taux de transcrits sur PR.

6.4.3. DLQI

Notre étude montre une corrélation entre le DLQI et le taux de transcrits S100A7 et CCL20 ($p < 0.05$) sur PL. Plus leur taux est élevé et plus le DLQI est élevé (figure 27).

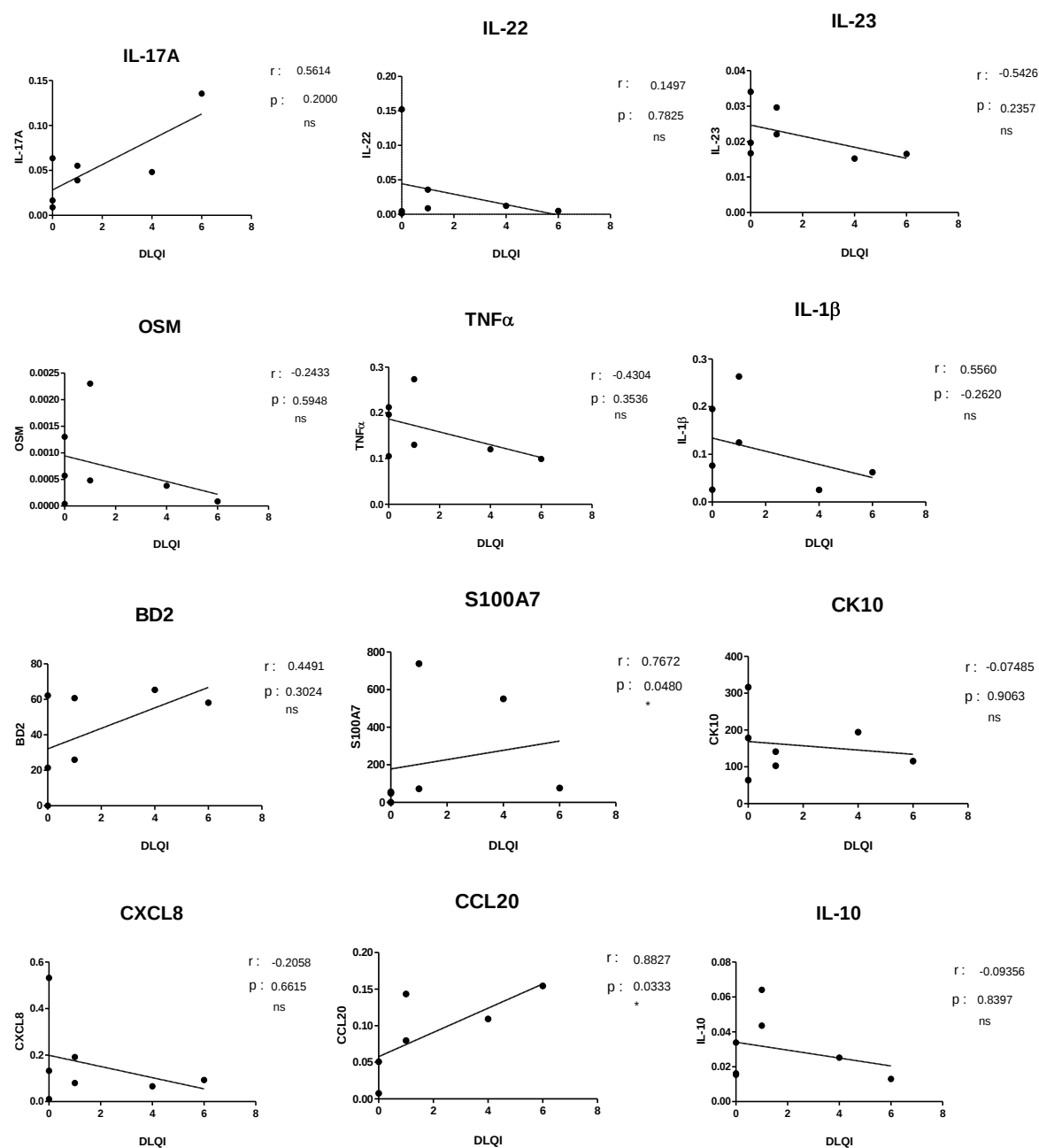


Figure 27. Corrélation entre le DLQI et le taux de transcrits sur PR.

6.5. Corrélation entre les PASI et les taux de transcrits M0, M1 et M4B

Notre étude montre une corrélation entre le PASI et le taux de transcrits correspondant à M0, M1 et M4 sur la PB pour IL-22, IL-23, OSM, BD2 et S100A7 ($p < 0.05$) et pour IL-1 β , CXCL8 et CCL20 ($p < 0.01$). Plus le taux de ces transcrits est élevé et plus le PASI est élevé, et inversement. On remarque qu'il existe une dispersion importante des points qui se traduit par un facteur r de Spearman plus proche de 0 que de 1. Les résultats les plus homogènes concernent les transcrits CXCL8, CCL20, IL-1 β et IL-23 avec un $r > 0.5$ correspondant aux transcrits pour lesquels la corrélation est la plus significative. Notre étude n'a pas retrouvé de corrélation entre les taux de transcrits IL-17A, TNF α , IL-10, CK10, CD3+, CD15+ et le PASI (figure 28).

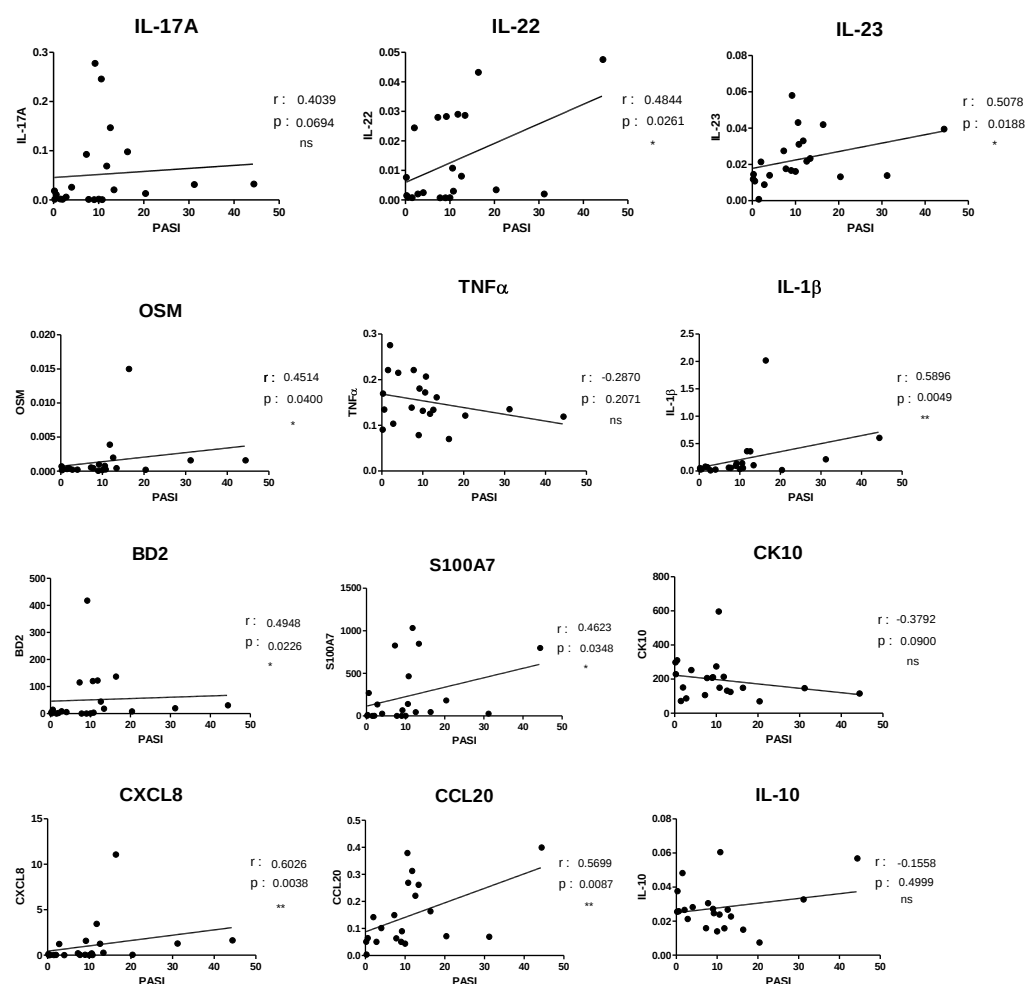


Figure 28. Corrélation entre les PASI et les taux de transcrits à M0, M1 et M4 en PB.

Discussion

1. Validation de notre cohorte.

Dans notre cohorte complète, le score PASI initial moyen était de 19,4 et comparable à ceux des études CHAMPION et REVEAL (respectivement 19,7 et 18,9). Parmi ces 15 patients, on a constaté une amélioration significative du PASI entre M0 et M1 avec 73% de PASI50, 33% de PASI75 et 2 PASI90 après un mois de traitement. A M4, tous obtenaient un PASI75 (93%) sauf un, que nous avons inclus dans notre étude intermédiaire car il répondait au traitement à M1. Parmi nos 15 patients, 47% avaient un PASI90 à M4 dont un en rémission complète avec PASI100.

En intention de traiter, nous avons obtenu 68% de PASI75 après 16 semaines de traitement par adalimumab (n=15/22). Ces résultats sont inférieurs à ceux des études CHAMPION et REVEAL qui ont des taux de rémissions respectivement de 86% et de 71% après 16 semaines de traitement par adalimumab. Cette différence peut s'expliquer par l'exclusion des patients non répondeurs précoces à M1 dans notre étude (n=3) qui auraient peut-être répondu après 16 semaines de traitement et par l'effectif faible de notre cohorte.

Notre étude a montré une corrélation entre la sévérité des scores PASI avec les DLQI et les scores de plaques. Il existait une amélioration significative de la qualité de vie de -11,8 points versus -8,2 dans l'étude REVEAL. D'ailleurs comme dans l'étude REVEAL, on a constaté que les patients qui atteignaient rapidement un PASI90 avaient une amélioration plus significative de leur qualité de vie à la date de fin de suivi (DLQI nulle à M4 chez nos 2 patients PASI90).

Chez nos 3 patients non répondeurs précoces (soit 14% en ITT), les PASI sont restés >10 avec absence de réduction de 50% du PASI après 1 mois de traitement. Les DLQI également sont restés >10 et les scores de plaques n'ont pas été améliorés après 1 mois de traitement. Parmi les 15 patients de l'étude, un seul n'a pas atteint le PASI75 (soit 5% en ITT) au bout des 16 semaines de traitement versus 0,2% dans l'étude REVEAL. Cette différence peut s'expliquer par l'inclusion de patients atteints de psoriasis plus sévères dans l'étude REVEAL par rapport à notre étude (PASI>12 versus >10). En effet, plus le PASI initial est faible et plus les variations d'expression clinico-biologiques sont faibles. Hors notre patient non répondeur avait un PASI à 10,6 à l'inclusion.

Aucun patient n'a rapporté d'EI sous adalimumab au cours de notre étude versus 1 patient dans l'étude CHAMPION et 10 dans l'étude REVEAL dont 6 sévères.

Les caractéristiques cliniques de notre cohorte étaient néanmoins homogènes avec celles de la littérature.

2. Validation du groupe témoin.

Dans notre étude, on a retrouvé un profil de PS hétérogène pour les transcrits BD2 et S100A7 avec individualisation de deux groupes distincts. Il existait également une dispersion faible des taux de transcrits IL-23, OSM, TNF α , CCL20 et IL-10. Cette hétérogénéité d'expression des transcrits en PS pourrait s'expliquer par le fait que ce sont des « déchets » de plasties abdominales qui ont pu être « stressés » en per opératoire jusqu'à leur congélation et/ou par une variabilité biologique individuelle. Par contre les profils des transcrits IL-17A, IL-22, IL-1 β , CXCL8 et CK10 étaient homogènes.

Les profils d'expression des transcrits en PS étaient plus bas par rapport aux PL et aux PNL chez nos patients psoriasiques et servaient de référence dans notre étude.

3. Profil des transcrits cutanés à l'inclusion

Notre étude a mis en évidence des niveaux d'expression des cytokines pro-inflammatoires IL-23, IL-17A, IL-22 et OSM augmentés dans les plaques de psoriasis par rapport aux PS et aux PNL. Ces données sont comparables à celles de la littérature. Ainsi l'équipe de Morel ainsi que celle de Sabat ont montré la surexpression des transcrits IL-22 dans la PL par rapport à la PS et les concentrations sériques d'IL-22 étaient augmentées chez les patients psoriasiques (Wolk et al. 2006, Boniface et al. 2007). Johansen et *al.* en 2010 et Wang et *al.* en 2012 retrouvaient une surexpression des transcrits IL-17A, IL-22 et IL-23 en PL par rapport aux PNL. D'autres études ont montré la surexpression des transcrits IL-23 dans les plaques de psoriasis associée à une augmentation du nombre de cellules Th17 dans les lésions et dans le sang périphérique de ces patients (Lee et al. 2004, Kagami et al. 2010, Boniface et al. 2007, Wilson et al. 2007).

Nous avons montré que le niveau d'expression du transcrit codant la cytokine pro-inflammatoire IL-1 β est augmenté en PL par rapport aux PNL comme dans la littérature (Johansen et al. 2010). Il n'y avait pas de surexpression en PL par rapport aux PS, comme dans l'étude de Bosè et *al.* en 2010, mais nous savons qu'il existe un mécanisme de régulation post traductionnelle de l'IL-1 β (Ozkurede et al. 2012), puisque le transcrit code pour une protéine inactive (proIL-1 β) qui doit être clivée par une enzyme, la caspase 1, pour produire l'IL-1 β activé. La seule mesure de l'ARNm ne présage donc pas de l'activité biologique de la protéine IL-1 β .

Notre étude a montré que l'expression des transcrits TNF α est diminuée en PL et PNL par rapport aux PS et est comparable entre PL et PNL. Ces résultats ont été décrits dans la littérature (Boniface et al. 2007) associés à une expression protéique du TNF α augmentée en PL (Ettehadi et al. 1994) et dans le sérum de ces patients. En effet, il existe un mécanisme de régulation post-transcriptionnelle pour le TNF α (Johansen et al. 2006) et comme pour l'IL-1 β , la seule mesure de l'ARNm ne présage pas de l'activité biologique de la protéine TNF α .

Nous avons également montré que les taux de transcrits des PAM, BD2 et S100A7, et des chimiokines CXCL8 et CCL20 étaient augmentés dans les plaques de psoriasis par rapport aux PS et aux PNL. En effet, la transcription de ces cibles kératinocytaires est activée par les cytokines pro-inflammatoires Th17 (Boniface et al. 2007) et il existe une surexpression des cibles kératinocytaires en PL par rapport aux PS décrite dans la littérature (Liang et al. 2006,

Wolk et al. 2006, Boniface et al. 2007). Johansen et *al.* retrouvaient également des taux de transcrits CXCL8 et CCL20 supérieurs en PL par rapport aux PNL (Johansen et al. 2010).

Le transcrit CK10 était diminué en PL et en PNL par rapport aux PS dans notre étude. Le psoriasis étant une dermatose définie par un blocage de la différenciation et une hyperprolifération des kératinocytes, CK10 sert de marqueur de différenciation kératinocytaire. Comme décrit dans la littérature, il est sous exprimé dans la peau psoriasique (Leigh et al. 1993).

Le taux de transcrit IL-10 était similaire dans notre étude entre les PNL et les PS comme dans l'étude de Boniface et *al.* qui trouvait un taux d'IL-10 comparable dans la peau et le sérum des patients psoriasiques par rapport aux sujets sains (Boniface et al. 2007). Cependant les taux d'IL-10 étaient supérieurs d'un facteur 2 en PNL par rapport aux PS dans cette étude intermédiaire. Cette légère augmentation du transcrit IL-10 pourrait être en rapport avec la mise en place de mécanismes régulateurs de l'inflammation dont l'activité anti-inflammatoire serait suffisante pour contrôler l'activité des LT effecteurs sur les PNL (Fujimura et al. 2008, Sugiyama et al. 2005).

L'étude du profil transcriptionnel réalisée au diagnostic sur notre cohorte de patients psoriasiques, confirme la mise en place d'une réponse inflammatoire de type Th17 dans les lésions psoriasiques, caractérisée par l'expression des cytokines IL-23, IL-17A, IL-22, OSM et IL-1 β . Nous visualisons également l'augmentation d'expression, principalement kératinocytaire, de chimiokines et de peptides anti-microbiens et la diminution de la différenciation kératinocytaire. Par ailleurs, l'étude de ces transcrits en PNL suggère que sur la peau macroscopiquement saine de nos patients, il existe un faible niveau d'inflammation qui pourrait constituer un terrain favorable à l'établissement d'une future lésion. Cette donnée va dans le sens des études actuelles qui considèrent le psoriasis comme une maladie inflammatoire systémique (Nestle et al. 2009).

4. Profil des transcrits cutanés sous adalimumab.

Nous avons constaté que l'expression des transcrits en PL des cytokines pro-inflammatoires IL17-A, IL-22, IL-23 n'était pas modifiée après 1 mois de traitement. Seul le transcrit OSM était diminué à M1. Mais après 16 semaines de traitement, on a constaté des taux diminués sur les plaques blanches par rapport aux PL M0 et comparables aux PS pour l'ensemble des transcrits IL17-A, IL-22, IL-23, OSM alors qu'ils n'étaient pas modifiés sur les plaques résiduelles. Leur expression restait stable en PNL en cours de traitement. Bosè *et al.* ont montré une baisse significative des transcrits IL-17, IL-22 en PL par rapport aux PS après 1 mois de traitement par anti-TNF α (Bosè *et al.* 2010). Cette différence peut s'expliquer par leur effectif plus important (n=33 versus 7). Alice *et al.* ont noté une diminution des taux de transcrits IL-23p19 en PL par rapport aux PNL après 3 mois de traitement par etanercept (Alice *et al.* 2005). L'étude de Wang *et al.* retrouvait une diminution du taux d'IL-23p40 en PL par rapport aux PNL après 3 semaines de traitement par etanercept et une diminution des taux d'IL-23p19, IL-17A et IL-22 après 4 semaines (Wang *et al.* 2012). Cette différence de résultat peut s'expliquer par l'effectif de leur cohorte qui était plus importante (n=30 versus n=10 dans l'étude d'Alice *et al.* et n=7 dans notre étude) et par l'utilisation d'une autre thérapie (etanercept, récepteur soluble du TNF α , versus un Ac monoclonal anti-TNF α dans notre étude). Zaba *et al.* ont également montré une baisse plus précoce des taux de transcrits IL-17, IL-22, IL-23 p19 en PL par rapport aux PNL après 1 semaine de traitement par etanercept et après 2 semaines pour IL-23p40 mais leur cohorte était plus importante que la nôtre (n=20 versus n=10 dans l'étude d'Alice *et al.* et n=7 dans notre étude). Par ailleurs, les patients étaient traités par etanercept versus adalimumab dans notre étude (Zaba *et al.* 2007). De même, l'étude de Johansen *et al.* trouvait une baisse des transcrits IL-23p40, IL-17A, IL-22 après 2 semaines de traitement par adalimumab et 12 semaines pour IL-23p19 en PL par rapport aux PNL (Johansen *et al.* 2010).

Le transcrit IL-1 β semble être une cible précoce d'adalimumab puisqu'il y avait une baisse significative des transcrits dès 1 mois de traitement. Ce résultat est confirmé par la littérature puisqu'Alice *et al.* ont noté une diminution des taux de transcrits IL-1 β en PL par rapport aux PNL après 1 mois de traitement par etanercept (Alice *et al.* 2005). De même Bosè *et al.* ont montré une baisse significative du transcrit IL-1 β en PL par rapport aux PS après 1 mois de traitement par anti-TNF α (Bosè *et al.* 2010). Zaba *et al.* ont montré une baisse précoce du taux de transcrits IL-1 β en PL par rapport aux PNL après 1 semaine de traitement par

etanercept ainsi que Johansen *et al.* qui retrouvaient une baisse en PL par rapport aux PNL après 4 jours de traitement par adalimumab et des taux comparables aux PNL après 12 semaines (Johansen *et al.* 2010, Zaba *et al.* 2007). Enfin l'étude de Wang *et al.* retrouvait une diminution du taux de transcrit IL-1 β en PL par rapport aux PNL après 1 semaine de traitement par etanercept (Wang *et al.* 2012).

L'expression du transcrit TNF α n'était pas modifiée en cours de traitement dans notre étude. Hors Zaba *et al.* trouvaient des taux de protéine TNF α significativement diminués après 1 semaine de traitement par etanercept (Zaba *et al.* 2007). Comme l'a décrit Johansen *et al.* en 2006, il existe un mécanisme de régulation post transcriptionnelle du TNF α et la seule mesure de l'ARNm ne présage pas de l'activité biologique de la protéine TNF α .

Notre étude montrait que l'expression des transcrits des peptides anti-microbiens BD2 et S100A7 n'était pas modifiée en PL après 1 mois mais était diminuée après 16 semaines de traitement sur PB avec des niveaux d'expression comparables aux PNL alors qu'ils n'étaient pas diminués en PR. Ces résultats montraient une inhibition de l'activation kératinocytaire sous adalimumab survenant après 4 mois de traitement. L'étude de Wang *et al.* retrouvait une diminution du taux de transcrit BD2 en PL par rapport aux PNL après 1 semaine de traitement par etanercept mais leur effectif était plus important (n=30) (Wang *et al.* 2012).

L'expression des transcrits des chimiokines CXCL8 et CCL20 en PL diminuait après 1 mois de traitement. A M4, les taux restaient stables et comparables entre PB et PR. Lorsque nous avons comparé les PB aux PS, les niveaux d'expression étaient proches sauf pour CXCL8 surexprimée par le patient n°2 (x100 par rapport au reste de la cohorte). Ces résultats étaient comparables à la littérature. Ainsi Alice *et al.* ont noté une baisse sous etanercept des taux de transcrits CXCL8 en PL par rapport aux PNL après 1 mois de traitement et Bosè *et al.* ont montré une baisse sous anti-TNF α en PL par rapport aux PS après 1 mois de traitement (Alice *et al.* 2005, Bosè *et al.* 2010). De même, Zaba *et al.* ont montré une baisse du taux de transcrits CXCL 8 et CCL20 sous etanercept après une semaine de traitement en PL par rapport aux PNL et après 4 jours sous adalimumab dans l'étude de Johansen *et al.* et après 1 semaine sous etanercept dans l'étude de Wang *et al.* (Zaba *et al.* 2007, Johansen *et al.* 2010, Wang *et al.* 2012).

L'expression du transcrit CK10 était stable en cours de traitement mais inférieure aux PS. En effet CK10 est un marqueur de différenciation kératinocytaire. On aurait donc pu s'attendre à une ré-expression de CK10 en cours de traitement responsable de la maturation kératinocytaire. Cependant, cette ré-expression est peut-être plus tardive comme le suggère Alice et *al.* qui ont retrouvé une normalisation de la différenciation kératinocytaire après 6 mois de traitement par etanercept (Alice et al. 2005).

L'expression du transcrit IL-10 n'était pas modifiée en cours de traitement mis à part en PB où l'on a constaté une faible augmentation par rapport aux PS, comparable aux PNL à l'inclusion. Cette augmentation du transcrit IL-10 pourrait avoir une activité anti-inflammatoire suffisante pour contrôler l'activité des LT effecteurs et pourrait expliquer la disparition des lésions sur PB (Fujimura et al. 2008).

L'analyse des transcrits cytokiniques pro-inflammatoires et de leur cibles sous adalimumab confirme la diminution de leur expression en cours de traitement dans la PL mais également dans la PNL des patients psoriasiques. Elle était plus précoce pour les transcrits des cytokines pro-inflammatoires OSM et IL-1 β et pour les chimiokines CXCL8 et CCL20. Ces 3 dernières sont exprimées notamment par les kératinocytes. Différentes études ont montré qu'adalimumab bloque la transcription des molécules pro-inflammatoires dépendant de la voie de signalisation p38MAPK, en inhibant la phosphorylation de p38MAPK nécessaire à son activation. Ainsi l'étude de Johansen et *al.* a montré que p38 MAPK est augmentée dans les plaques psoriasiques et que l'adalimumab a une action inhibitrice dès 4 jours de traitement sur p38 MAPK, précédant l'amélioration clinico-histologique (Johansen et al. 2006 et 2010, Soegaard et al. 2010). D'après notre étude, il semblerait qu'adalimumab bloque précocement l'action du TNF α sur les kératinocytes, expliquant la réponse à M1, et bloque plus tardivement l'activation LTh17, illustrée par la réponse à M4. Cette hypothèse est en accord avec les résultats de l'étude de Johansen et *al.* qui retrouvait une réponse précoce sur les transcrits kératinocytaires IL-1 β , CXCL8 et CCL20 dès 4 jours de traitement par adalimumab et précédant la réponse sur les transcrits des cytokines Th17 (Johansen et al. 2010).

Par ailleurs, on a constaté une différence significative d'expression des transcrits IL17-A, IL-22, IL-23, IL-1 β , BD2 et S100A7 entre PB et PR. Les PB avaient des niveaux d'expression comparables à notre cohorte de PS et les PR avaient des niveaux d'expression comparables aux PL M0. Ces données suggèrent qu'il existe des phénomènes locaux d'échappement ou de résistance au traitement.

Les variations d'expressions faibles de notre étude intermédiaire sont probablement en rapport avec le petit effectif de notre cohorte. Par ailleurs, les variations d'expression plus tardives dans notre étude par rapport à celles de Wang *et al.* et Zaba *et al.* sont probablement liées à l'emploi de biothérapies différentes (etanercept versus adalimumab) (Zaba et al. 2007, Wang et al. 2012).

Enfin nous avons remarqué chez nos patients non répondeurs, une augmentation en PL et en PNL des taux de transcrits cytokiniques pro-inflammatoires IL-23, IL-17A, IL-22, OSM, IL-1 β et de leurs cibles kératinocytaires BD2, S100A7, CCL20, CXCL8 après un mois de traitement, alors que les taux de transcrits CK10 et IL-10 diminuaient. Au contraire, chez nos patients répondeurs, leurs expressions restaient stables après un mois de traitement ou étaient diminuées pour les transcrits OSM, IL-1 β , CXCL8 et CCL20. L'absence de réponse au traitement pourrait s'expliquer par un défaut d'expression de la cytokine anti-inflammatoire IL-10.

5. Profil des transcrits sériques sous adalimumab.

Un nouveau dosage des profils cytokiniques sériques est en cours avec un kit haute sensibilité de MILLIPLEX® car il existait un probable problème de sensibilité et de standardisation des résultats avec les précédents dosages.

6. Corrélation clinico-biologique

Notre étude ne montrait pas de corrélation entre les scores cliniques et biologiques à l'inclusion mis à part une corrélation négative entre l'expression d'IL-10 et les scores de plaque. L'absence de significativité pour l'expression de certains transcrits est probablement liée au petit effectif de notre cohorte. En effet pour les transcrits IL-17A et CK10, p était proche de 0,05. Nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre la sévérité du psoriasis et le taux de transcrits TNF α alors que l'étude de Bonifati et *al.* mettaient en évidence une corrélation entre le taux de protéine TNF α sur les lésions cutanées de psoriasis et le PASI (Bonifati et al. 1994). Cependant nous avons vu que le taux de TNF α était régulé en post-transcriptionnel et ces résultats n'étaient donc pas contradictoires.

Notre étude montrait une corrélation positive en PL à M1 entre les PASI et les taux de transcrits IL-23 et IL-1 β . Dans l'étude d'Alice et *al.*, il existait aussi une corrélation positive entre les transcrits IL-1 β et le PASI après 1 mois de traitement par etanercept et dans l'étude de Bosè et *al.*, une corrélation négative pour le transcrit IL-10 sérique et le PASI après un mois de traitement par anti-TNF α mais ils n'ont pas trouvé de corrélation entre le PASI et les autres transcrits sériques (Alice et al. 2005, Bosè et al. 2010).

Nous avons également constaté une probable corrélation entre le PASI et le transcrit CK10 (p est proche de 0,05), marqueur de différenciation du kératinocyte. L'étude de Wang et *al.* montrait une corrélation négative entre le taux de transcrit de CK16, marqueur de la prolifération kératinocytaire, et la rémission histologique après une semaine de traitement par etanercept (Wang et al. 2012). La cytokératine CK10 étant un reflet de la maturation cutanée, la baisse du PASI devrait être corrélée à une augmentation du CK10 dans notre cohorte complète. Notre étude montrait également une corrélation positive entre les scores de plaque et les taux de transcrits IL-23, IL-17A et BD2 sur les PL M1. Ces résultats montraient que plus les taux de transcrits de ces cytokines pro-inflammatoires étaient élevés et plus la lésion de psoriasis était sévère.

Après 4 mois de traitement en PB, notre étude ne montrait pas de corrélation entre le PASI et les taux de transcrits alors que l'étude de Zaba *et al.* trouvait une corrélation positive entre le taux de cytokines IL-17, IL-22, IL-23 et la rémission histologique après 12 semaines de traitement par etanercept mais la rémission histologique précède peut-être la rémission clinique (Zaba *et al.* 2007).

L'analyse de l'ensemble des taux de cytokines sur PL à l'inclusion, à M1 et sur PB à M4 avec les PASI trouvait une corrélation positive pour les transcrits cytokiniques pro-inflammatoire IL-23, IL-22, OSM, IL-1 β et leurs cibles kératinocytaires, les peptides anti-microbiens BD2, S100A7 et les chimiokines CXCL8, CCL20. La valeur p était proche de 0,05 pour le transcrit IL-17A et l'absence de significativité était probablement liée au petit effectif de notre cohorte. L'étude de Zaba *et al.* trouvait une corrélation positive entre le taux de cytokines IL-17, IL-22, IL-23 et la rémission histologique après 12 semaines de traitement par etanercept (Zaba *et al.* 2007).

Après 4 mois de traitement en PR, notre étude montrait une corrélation positive entre les taux de transcrits S100A7 et CCL20 et les PASI, les DLQI et les scores de plaque. Ces transcrits kératinocytaires qui échappaient à l'action de l'anti-TNF α témoignent de la pérennisation des lésions. En effet, la chimiokine CCL20 est responsable du recrutement des LTh17 qui vont induire l'expression de peptides anti-microbiens et de chimiokines à l'origine du recrutement de nouvelles cellules inflammatoires.

4. Conclusion

A notre connaissance, il s'agit de la seule étude ayant comparé les profils cytokiniques des plaques de psoriasis résistantes ou en échappement sous traitement par anti-TNF α aux plaques blanches et les profils cytokiniques de la PNL de ces patients sous traitement par anti-TNF α à la PS de sujets sains.

Nous avons ainsi montré qu'il existe un gradient d'expression croissant entre PS, PNL et PL, pour les principales cytokines pro-inflammatoires et leurs cibles. Ce résultat suggère que sur la peau macroscopiquement saine de nos patients, il existe un faible niveau d'inflammation. Cette donnée va dans le sens des études actuelles qui considèrent le psoriasis comme une maladie inflammatoire systémique.

L'analyse des transcrits cytokiniques pro-inflammatoires et de leur cibles sous adalimumab confirme la diminution de leur expression en cours de traitement dans les plaques de psoriasis. Elle est plus précoce pour le transcrit OSM et les transcrits kératinocytaires IL-1 β , CXCL8 et CCL20 dans notre étude. Ce résultat suggère qu'adalimumab a une action précoce sur les kératinocytes précédant l'action sur les cellules productrices de cytokines Th17.

Par ailleurs, la persistance de taux élevés de transcrits de molécules pro-inflammatoires en PR par rapport aux PS et aux PB, corrélés à la sévérité des scores cliniques, suggère qu'il existe des phénomènes locaux d'échappement ou de résistance au traitement.

Dans ces résultats préliminaires certaines différences sont faibles. L'étude complète (n=15) devrait permettre d'obtenir des différences plus significatives notamment pour les corrélations clinico-biologiques.

La compréhension de ces mécanismes de résistance à l'anti-TNF α pourrait ouvrir la voie à de nouvelles thérapeutiques locales. En effet, l'anti-TNF α inhibe notamment l'activation du facteur de transcription p38MAPK responsable de l'expression de molécules pro-inflammatoires IL-1 β , TNF α , IL-23 et CXCL8 par les cellules de l'immunité innée dont le kératinocyte. Ainsi l'anti-TNF α empêche le recrutement de nouvelles cellules inflammatoires dont les lymphocytes Th17 et casse la boucle d'auto-amplification du psoriasis en inhibant l'axe IL-23/Th17. La pérennisation des lésions sur les plaques

résiduelles pourrait s'expliquer par une action anti-TNF α insuffisante pour juguler l'action des LT effecteurs. Par ailleurs, l'inhibition préférentielle des LTh17 pourrait être responsable d'une hyperactivation des lymphocytes Th1 (Zaba et al. 2007). Nous n'avons pas étudié le profil des transcrits des cytokines de la famille Th1 (dont IFN γ et IL-2) mais il serait intéressant de compléter ces dosages en PR et de les comparer aux PB dans une nouvelle étude. Les LTh1 produisent l'IFN γ qui active la production de CXCL8 et de molécules d'adhésion (ICAM-1) par les kératinocytes responsable du recrutement des leucocytes et de la pérennisation des phénomènes inflammatoires. Une rémission complète pourrait alors nécessiter une baisse conjointe de l'activité des LTh17 et LTh1. Un autre mécanisme qui pourrait également expliquer ces phénomènes d'échappement local et déjà décrit dans les éruptions « pso-like » est la surexpression d'IFN α par les pCD induite par l'anti-TNF α (Seneschal et al. 2009).

De nouvelles thérapeutiques ciblées locales capables de pénétrer la barrière cutanée pourraient être associées aux traitements systémiques par anti-TNF α sur ces plaques résiduelles:

- un traitement de renforcement à base d'anti-TNF α
- un apport d'IL-10 comme l'avait proposé Asadullah et *al.* en 1999 mais sous forme injectable en SC avec une amélioration clinico-histologique après 7 semaines de traitement sur une cohorte de 10 patients
- ou bien un traitement ayant pour cible une autre cytokine inflammatoire de la famille Th17 ou Th1 (notamment IFN γ) ou produites par les cellules inflammatoires du système inné (notamment IFN α).
- Un traitement inhibant les voies de signalisation p38MAPK ou STAT3 comme cela avait été proposé pour ce dernier par Miyoshi en 2011

Annexe

Annexe 1 : Critères CASPAR

Le diagnostic de rhumatisme psoriasique est posé en cas :

- d'arthrite inflammatoire
- avec ≥ 3 points parmi les suivants :
 - 1- Psoriasis actuel (2 points)
 - 2- Antécédent personnel de psoriasis (1 point)
 - 3- Antécédent familial de psoriasis (1 point)
 - 4- Dystrophie unguéale psoriasique (1 point)
 - 5- Facteur rhumatoïde négatif (1 point)
 - 6- Dactylite persistante (1 point)
 - 7- Antécédent de dactylite (1 point)
 - 8- « Juxta-articular new bone formation » (radiologique) (1 point)

Annexe 2 : Score PASI (Psoriasis Area and Severity Index)

	Tête	Membres sup	Tronc	Membres inf	
Erythème	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	a
Infiltration	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	b
Desquamation	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	c
Total a+b+c					d
Surface atteinte	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6	e
0=0% 1=<10% 2=10-29% 3=30-49% 4=50-69% 5=70-89% 6=90-100%					
Total d x e					f
	x 0,1	x 0,2	x 0,3	x 0,4	g
Total f x g					

PASI =

Annexe 3 : score DLQI

DERMATOLOGY LIFE QUALITY INDEX				DLQI
Hospital No:	Date:	Score:		
Name:	Diagnosis:			
Address:				
The aim of this questionnaire is to measure how much your skin problem has affected your life OVER THE LAST WEEK. Please tick ☒ one box for each question.				
1.	Over the last week, how itchy, sore, painful or stinging has your skin been?	Very much ☐ A lot ☐ A little ☐ Not at all ☐		
2.	Over the last week, how embarrassed or self conscious have you been because of your skin?	Very much ☐ A lot ☐ A little ☐ Not at all ☐		
3.	Over the last week, how much has your skin interfered with you going shopping or looking after your home or garden ?	Very much ☐ A lot ☐ A little ☐ Not at all ☐	☐	Not relevant
4.	Over the last week, how much has your skin influenced the clothes you wear?	Very much ☐ A lot ☐ A little ☐ Not at all ☐	☐	Not relevant
5.	Over the last week, how much has your skin affected any social or leisure activities?	Very much ☐ A lot ☐ A little ☐ Not at all ☐	☐	Not relevant
6.	Over the last week, how much has your skin made it difficult for you to do any sport ?	Very much ☐ A lot ☐ A little ☐ Not at all ☐	☐	Not relevant
7.	Over the last week, has your skin prevented you from working or studying ?	Yes ☐ No ☐	☐	Not relevant
	If "No", over the last week how much has your skin been a problem at work or studying ?	A lot ☐ A little ☐ Not at all ☐		
8.	Over the last week, how much has your skin created problems with your partner or any of your close friends or relatives ?	Very much ☐ A lot ☐ A little ☐ Not at all ☐	☐	Not relevant
9.	Over the last week, how much has your skin caused any sexual difficulties ?	Very much ☐ A lot ☐ A little ☐ Not at all ☐	☐	Not relevant
10.	Over the last week, how much of a problem has the treatment for your skin been, for example by making your home messy, or by taking up time?	Very much ☐ A lot ☐ A little ☐ Not at all ☐	☐	Not relevant
Please check you have answered EVERY question. Thank you.				

©AY Finlay, GK Khan, April 1992 www.dermatology.org.uk, this must not be copied without the permission of the authors.

Annexe 4 : Loci de susceptibilité du psoriasis (d'après Nestlé *et coll.*, 2009)

Table 1. Major Psoriatic Gene Variants and Loci with Independent Replication.					
Gene or Locus	Chromosomal Location	Odds Ratio for Disease	Comments	Other Disease Association	Reference
<i>PSORS1</i>	6p	6.4	Contains HLA-Cw6 (putative immune function) as major candidate gene and corneodesmosin	None	Trembath et al., ⁸ Nair et al., ⁹ Nair et al. ¹⁰
<i>PSORS2</i>	17q	—	Putative role in immune synapse formation	None	Helms et al. ¹¹
<i>IL12B</i>	5q	1.4	T-cell differentiation	Crohn's disease	Cargill et al., ¹² Capon et al., ¹³ Tsunemi et al. ¹⁴
<i>IL23R</i>	1p	2.0	T-cell differentiation	Crohn's disease, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis	Nair et al., ⁹ Cargill et al., ¹² Capon et al., ¹³ Rahman et al., ¹⁵ Rahman et al., ¹⁶ Burton et al. ¹⁷
<i>ZNF313 (RNF114)</i>	20q	1.25	Ubiquitin pathway	None	Nair et al., ⁹ Capon et al. ¹⁸
<i>CDKAL1</i>	6p	1.26	Unknown	Crohn's disease, type 2 diabetes mellitus	Wolf et al., ¹⁹ Li et al. ²⁰
<i>PTPN22</i>	18p	1.3	T-cell signaling	Type 1 diabetes mellitus, juvenile idiopathic arthritis, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, autoimmune thyroid disease	Li et al., ²⁰ Hüffmeier et al., ²¹ Smith et al. ²²
Interleukin-4–interleukin-13 cytokine-gene cluster	5q	1.27	T-cell differentiation	Crohn's disease (distinct variant)	Nair et al., ⁹ Chang et al. ²³
<i>LCE3B/3C</i>	1q	1.31	Epidermal differentiation		de Cid et al., ²⁴ Zhang et al. ²⁵

Bibliographie

- Akhyani M, Ehsani AH, Robati RM, Robati AM. The lipid profile in psoriasis: a controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21(10):1330-1332.
- Albanesi C, Scarponi C, Pallotta S, Daniele R, Bosisio D, Madonna S, Fortugno P, Gonzalvo-Feo S, Franssen JD, Parmentier M, De Pità O, Girolomoni G, Sozzani S. Chemerin expression marks early psoriatic skin lesions and correlates with plasmacytoid dendritic cell recruitment. *J Exp Med* 2009;206(1):249-258.
- Asadullah K, Döcke WD, Ebeling M, Friedrich M, Belbe G, Audring H, Volk HD, Sterry W. Interleukin 10 treatment of psoriasis: clinical results of a phase 2 trial. *Arch Dermatol*. 1999;135:187-92.
- Asarch A, Gottlieb AB, Lee J, Masterpol KS, Scheinman PL, Staderker MJ, Massarotti EM, Bush ML. Lichen planus-like eruptions: an emerging side effect of TNF- α antagonists. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:104-111.
- Asumalahti K, Ameen M, Suomela S, Hagforsen E, Michaëlsson G, Evans J, Munro M, Veal C, Allen M, Leman J, David Burden A, Kirby B, Connolly M, Griffiths CE, Trembath RC, Kere J, Saarialho-Kere U, Barker JN. Genetic analysis of PSORS1 distinguishes guttate psoriasis and palmoplantar pustulosis. *J Invest Dermatol* 2003 ;120 :627-632.
- Avramidis G, Krüger-Krasagakis S, Kragasakis K, Fragiadaki I, Kokolakis G, Tosca A. The role of endothelial cell apoptosis in the effect of etanercept in psoriasis. *Br J Dermatol* 2010;163:928-934.
- Bagot M, Charue D, Lescs MC, Pamphile RP, Revuz J. Immunosuppressive effects of 1,25-dihydroxyvitamin D α and its analogue calcipotriol on epidermal cells. *Br J Dermatol*. 1994;130:424-431.
- Banno T, Gazel A, Blumenberg M. Effects of tumor necrosis factor- α (TNF α) in epidermal keratinocytes revealed using global transcriptional profiling. *J Biol Chem*. 2004 Jul 30;279(31):32633-32642.
- Banno T, Gazel A, Blumenberg M. Effects of TNF α in epidermal keratinocytes revealed using global transcriptional profiling. *J. Biol. Chem*. 2004;279:32633-32642.
- Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L, Dijkmans BA, Tak PP, Wolbink GJ. Anti infliximab and anti adalimumab antibodies in relation to response to adalimumab in infliximab switchers and anti TNF naive patients: a cohort study. *Ann Rheum dis* 2010;69:817-821.
- Boniface K, Bernard FX, Garcia M, Gurney A, Lecron JC, Morel F. IL-22 inhibits epidermal differentiation and induces proinflammatory gene expression and migration of human keratinocytes. *J Immunol* 2005;174(6):3695-3702.
- Boniface K, Diveu C, Morel F, Pedretti N, Froger J, Ravon E, Garcia M, Venereau E, Preisser L, Guignouard E, Guillet G, Dagregorio G, Pène J, Moles JP, Yssel H, Chevalier S, Bernard FX, Gascan H, Lecron JC. Oncostatin M secreted by skin infiltrating T lymphocytes is a potent keratinocyte activator involved in skin inflammation. *J Immunol* 2007;178(7):4615-22.
- Boniface K, Guignouard E, Pedretti N, Garcia M, Delwail A, Bernard FX, Nau F, Guillet G, Dagregorio G, Yssel H, Lecron JC, Morel F. A role for T cell-derived IL-22 in psoriatic skin inflammation. *Clin Exp Immunol* 2007;150:407-415.
- Bonifati C, Carducci M, Cordiali Fei P, Trento E, Sacerdoti G, Fazio M, Ameglio F. Correlated increases of tumour necrosis factor- α , interleukin-6 and granulocyte monocyte-colony stimulating factor levels in suction blister fluids and sera of psoriatic patients--relationships with disease severity. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(5):383-387.
- Bosè F, Raeli L, Garutti C, Frigerio E, Cozzi A, Crimi M, Caprioli F, Scavelli R, Altomare G, Geginat J, Abrignani S, Reali Eva. Dual role of anti-TNF therapy: enhancement of TCR-

mediated T cell activation in peripheral blood and inhibition of inflammation in target tissues. *Clinical Immunol* 2011;139:164-176.

Bowcock AM, Cookson WO. The genetics of psoriasis, psoriatic arthritis and atopic dermatitis. *Hum Mol Genet* 2004;13 Spec No 1:R43-55.

Bowcock AM, Krueger JG. Getting under the skin : the immunogenetics of psoriasis. *Nat Rev Immunol* 2005;5:699-711.

Br J Dermatol 2005;152:1304-1312.

Büchau AS, Gallo RL. Innate immunity and antimicrobial defense systems in psoriasis. *Clin Dermatol* 2007;25:616-624.

Burton et al. Association scan of 14500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet* 2007;39:1329-1337.

Capon F, Bijlmakers MJ, Wolf N, Quaranta M, Huffmeier U, Allen M, Timms K, Abkevich V, Gutin A, Smith R, Warren RB, Young HS, Worthington J, Burden AD, Griffiths CE, Hayday A, Nestle FO, Reis A, Lanchbury J, Barker JN, Trembath RC. Identification of ZNF313 as a novel psoriasis susceptibility gene. *Hum Mol Genet* 2008;45:114-116.

Capon F, Di Meglio P, Szaub J, Prescott NJ, Dunster C, Baumber L, Timms K, Gutin A, Abkevich V, Burden AD, Lanchbury J, Barker JN, Trembath RC, Nestle FO. Sequence variants in the genes for the IL-23 receptor and its ligand confer protection against psoriasis. *Hum Mol Genet* 2007;122:201-206.

Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, Garcia VE, Brandon R, Callis KP, Matsunami N, Ardlie KG, Civello D, Catanese JJ, Leong DU, Panko JM, McAllister LB, Hansen CB, Papenfuss J, Prescott SM, White TJ, Leppert MF, Krueger GG, Begovich AB. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis risk genes. *Am J Hum Genet* 2007;122:201-206.

Chan JR, Blumenschein W, Murphy E, Diveu C, Wiekowski M, Abbondanzo S, Lucian L, Geissler R, Brodie S, Kimball AB, Gorman DM, Smith K, de Waal Malefyt R, Kastelein RA, McClanahan TK, Bowman EP. IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2 dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis. *J Exp Med* 2006;203:2577-2587.

Chang M, Li Y, Yan C, Callis-Duffin KP, Matsunami N, Garcia VE, Cargill M, Civello D, Bui N, Catanese JJ, Leppert MF, Krueger GG, Begovich AB, Schrodi SJ. Variants in the 5q31 cytokine gene cluster are associated with psoriasis. *Gene Immun* 2008;9:176-181.

Chiricozzi A, Guttman-Yassky E, Suárez-Fariñas M, Nogales KE, Tian S, Cardinale I, Chimenti S, Krueger JG. Integrative responses to IL-17 and TNF-alpha in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2011;131:677-687.

Cid R, Riveira-Munoz E, Zeeuwen PL, Robarge J, Liao W, Dannhauser EN, Giardina E, Stuart PE, Nair R, Helms C, Escaramís G, Ballana E, Martín-Ezquerro G, den Heijer M, Kamsteeg M, Joosten I, Eichler EE, Lázaro C, Pujol RM, Armengol L, Abecasis G, Elder JT, Novelli G, Armour JA, Kwok PY, Bowcock A, Schalkwijk J, Estivill X. Deletion of the late cornified envelope LCE3B and LCE3C genes as a susceptibility factor for psoriasis. *Nat Genet* 2009;41:211-215.

De Pita O, Nardis C, Lupi F, Luci CA, Frezzolini A, Pallotta S. Modulation of Toll-like receptors in psoriatic patients during therapy with adalimumab. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011;24(1):185-188.

Detmar M, Brown LF, Claffey KP, Yeo KT, Kocher O, Jackman RW, Berse B, Dvorak HF. Overexpression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and its receptors in psoriasis. *J Exp Med* 1994;180:1141-1146.

Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2009;129(6):1339-1350.

Dogra S, Krishna V, Kanwar AJ. Efficacy and safety of systemic methotrexate in two fixed doses of 10 mg or 25 mg orally once weekly in adult patients with severe plaque-type psoriasis: a prospective, randomized, double-blind, dose-ranging study. *Clin Exp Dermatol* 2012;37:729-734.

El Shabrawi-Caelen L, La Placa M, Vincenzi C, Haidn T, Muellegger R, Tosti A.

Elango T, Dayalan H, Subramanian S, Gnanaraj P, Malligarjunan H. Serum interleukin-6 levels in response to methotrexate treatment in psoriatic patients. *Clin Chim Acta* 2012;413:1652-1656.

Elder JT, Nair RP, Guo SW, Henseler T, Christophers E, Voorhees JJ. The genetics of psoriasis. *Arch Dermatol* 1994;130(2):216-224.

Ellis CN, Krueger GG; Alefacept Clinical Study Group. Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. *N Engl J Med* 2001;345:248-255.

Ettehadi P, Greaves MW, Wallach D, Aderka D, Camp RD. Elevated TNF biological activity in psoriatic skin lesions. *Clin Exp Immunol* 1994;96:146-151.

Fallahi-Sichani M, Flynn JL, Linderman JJ, Kirschner DE. Differential risk of tuberculosis reactivation among anti-TNF therapies is due to drug binding kinetics and permeability. *J Immunol* 2012;188:3169-3178.

Farber EM, Nall ML. The natural history of psoriasis in 5600 patients. *Dermatologica* 1974;148:1-18.

Fujimura T, Okuyama R, Ito Y. Profiles of Foxp3⁺ regulatory T cells in eczematous dermatitis, psoriasis vulgaris and mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 2008;158(39):89-94.

Garcia-Valladares I, Cuchacovich R, Espinoza LR. Comparative assessment of biologics in treatment of psoriasis : drug design and clinical effectiveness of ustekinumab. *Drug Des Dev Ther* 2011;5:41-49.

Gelfand JM, Dommasch ED, Shin DB, Azfar RS, Kurd SK, Wang X, Troxel AB. The risk of stroke in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2009;129(10):2411-2418.

Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006;296(14):1735-1741.

Ghate JV, Alspaugh CD. Adalimumab in the management of palmoplantar psoriasis. *Dermatol Online J* 2009;15.

Gilliet M, Conrad C, Geiges M, Cozzio A, Thürlimann W, Burg G, Nestle FO, Dummer R. Psoriasis triggered by toll-like receptor 7 agonist imiquimod in the presence of dermal plasmacytoid dendritic cell precursors. *Arch Dermatol* 2004;140:1490-1495.

Gilliet M, Lande R. Antimicrobial peptides and self-DNA in autoimmune skin inflammation. *Curr Opin Immunol*. 2008;20(4):401-7.

Gniadecki R. Stimulation versus inhibition of keratinocyte growth by 1,25-dihydroxyvitamin D » : dependence on cell culture conditions. *J Invest Dermatol* 1996;106:510-516.

Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA, Kang S, Heffernan M, Miller B, Hamlin R, Lim L, Zhong J, Hoffman R, Okun MM. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis : double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:598-606.

Gottlieb AB, Chamian F, Masud S, Cardinale I, Abello MV, Lowes MA, Chen F, Magliocco M, Krueger JG. TNF inhibition rapidly down-regulates multiple proinflammatory pathways in psoriasis plaques. *J Immunol*. 2005 15;175(4):2721-2729.

Gupta MA, Gupta AK. Psychiatric and psychological co-morbidity in patients with dermatologic disorders: epidemiology and management. *Am J Clin Dermatol* 2003;4(12):833-842.

Haider AS, Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Zaba LC, Cardinale I, Khatcherian A, Novitskaya I, Wittkowski KM, Krueger JG. Identification of cellular pathways of « type 1 », Th17 T

cells, and TNF and inducible nitric oxide synthase producing dendritic cells in autoimmune inflammation through pharmacogenomic study of cyclosporin A in psoriasis. *J Immunol* 2008;180:1913-1920.

Helms C, Cao L, Krueger JG, Wijsman EM, Chamian F, Gordon D, Heffernan M, Daw JA, Robarge J, Ott J, Kwok PY, Menter A, Bowcock AM. A putative RUNX1 binding site variant between SLC9A3R1 and NAT9 is associated with susceptibility to psoriasis. *Nat Genet* 2003;35:349-356.

Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1985;13(3):450-456.

Herrier. Advances in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *Am J Health Syst Pharm* 2011;68:795-806.

Hüffmeier U, Steffens M, Burkhardt H, Lascorz J, Schürmeier-Horst F, Ständer M, Kelsch R, Baumann C, Küster W, Mössner R, Reich K, Wienker TF, Traupe H, Reis A. Evidence for susceptibility determinant to psoriasis vulgaris in or PTPN22 in German patients. *J Med Genet* 2006;43:517-522.

Iaconi A, Feldman SR, Balkrishnan R. Psoriasis and its treatment with adalimumab. *Expert Opin Biol Ther* 2010;10:133-152.

J Immunol 1994;152:2753-2767.

Johansen C, Funding AT, Otkjaer K, Kragballe K, Jensen UB, Madsen M, Binderup L, Skak-Nielsen T, Fjording MS, Iversen L. Protein expression of TNF in psoriatic skin is regulated at a post transcriptional level by MAPK-activated protein kinase. *J Immunol* 2006;176:1431-1438.

Johansen C, Kragballe K, Westergaard M, Henningsen J, Kristiansen K, Iversen L. The mitogen-activated protein kinases p38 and ERK1/2 are increased in lesional psoriatic skin. *Br J Dermatol* 2005;152:37-42.

Johansen C, Usher PA, Kjellerup RB, Lundsgaard D, Iversen L, Kragballe K. Characterization of the IL-17 isoforms and receptors in lesional psoriatic skin. *Br J Dermatol* 2009;160:319-324.

Johansen C, Vinter H, Soegaard-Madsen L, Olsen LR, Steiniche T, Iversen L, Kragballe K. Preferential inhibition of the mRNA expression of p38 mitogen-activated protein kinase regulated cytokines in psoriatic skin by anti-TNF α therapy. *Br J Dermatol* 2010;163:1194-1204.

Kagami S, Rizzo HL, Lee JJ, Koguchi Y, Blauvelt A. Circulating Th17 cells are increased in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2010;130:1373-1383.

Kaye JA, Li L, Jick SS. Incidence of risk factors for myocardial infarction and other vascular diseases in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2008;159(4):895-902.

Kirby B, Richards HL, Mason DL, Fortune DG, Main CJ, Griffiths CE. Alcohol consumption and psychological distress in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2008;158(1):138-140.

Kupetsky EA, Mathers AR, Ferris LK. Anti-cytokine therapy in the treatment of psoriasis. *Cytokines* 2013;61:704-712.

Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, Chatterjee B, Wang YH, Homey B, Cao W, Wang YH, Su B, Nestle FO, Zlotnik T, Mellman I, Schröder JM, Liu YJ, Gilliet M. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature* 2007;449(7162):564-569.

Lee E, Trepicchio WL, Oestreicher JL, Pittman D, Wang F, Chamian F, Dhodapkar M, Krueger JG. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *J Exp Med* 2004;199:125-130.

Lee E, Trepicchio WL, Oestreicher JL, Pittman D, Wang F, Chamian F, Dhodapkar M, Krueger JG. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *J Exp Med* 2004;199:125-130.

Leigh IM, Purkis PE, Whitehead P, Lane EB. Monospecific monoclonal antibodies to keratin

1 carboxy terminal (synthetic peptide) and to keratin 10 as markers of epidermal differentiation. *Br J Dermatol*. 1993;129:110-119.

Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, Li S, Dooley LT, Gordon KB; PHOENIX 1 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis : 76 weeks results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;371:1665-1674.

Lew W, Bowcock AM, Krueger JG. Psoriasis vulgaris: cutaneous lymphoid tissue supports T-cell activation and 'Type 1' inflammatory gene expression. *Trends in Immunology* 2004;25(6):295-305.

Li Y, Liao W, Chang M, Schrodi SJ, Bui N, Catanese JJ, Poon A, Matsunami N, Callis-Duffin KP, Leppert MF, Bowcock AM, Kwok PY, Krueger GG, Begovich AB. Further genetic evidence for three psoriasis-risk genes :ADAM33, CDKAL1 and PTPN22. *J Invest Dermatol* 2009;129:629-634.

Liang SC, Tan XY, Luxenberg DP, Karim R, Dunussi-Joannopoulos K, Collins M, Fouser LA. IL-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *J Exp Med* 2006 ; 203 :2271-2279.

Lindgard B. Diseases associated with psoriasis in a general population of 159,200 middle-aged, urban, native Swedes. *Dermatologica* 1986;172(6):298-304.

Liu Y, Krueger JG, Bowcock AM. Psoriasis: genetic associations and immune system changes. *Genes Immun* 2007;8(1):1-12.

Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Zaba LC, Haider AS, Bowman EP, Krueger JG. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol*. 2008 May;128(5):1207-1211.

Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Zaba LC, Haider AS, Bowman EP, Krueger JG. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 cells. *J Invest Dermatol* 2008;128:1207-1211.

Majeau GR, Meier W, Jimmo B, Kioussis D, Hochman PS. Mechanism of lymphocyte function-associated molecule 3-Ig fusion proteins inhibition of T cell responses. Structure/function analysis in vitro and in human CD2 transgenic mice.

Malaviya R, Sun Y, Tan JK, Wang A, Magliocco M, Yao M, Krueger JG, Gottlieb AB. Etanercept induces apoptosis of dermal dendritic cells in psoriatic plaques of responding patients. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:590-597.

Martinon F, Mayor A, Tschopp J. The inflammasomes : guardians of the body. *Ann. Rev. Immunol* 2009;27:229-265.

Mathur AN, Chang HC, Zisoulis DG, Stritesky GL, Yu Q, O'Malley JT, Kapur R, Levy DE, Kansas GS, Kaplan MH. Stat3 et Stat4 direct development of IL-17 secreting Th cells. *J Immunol* 2007;178:4901-4907.

Maza A, Montaudie H, Sbidian E, Gallini A, Aractingi S, Aubin F, Bachelez H, Cribier B, Joly P, Jullien D, Le Maître M, Misery L, Richard MA, Ortonne JP, Paul C. Oral cyclosporin in psoriasis : a systemic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2011 ;25 :19-27.

Meehansan J, Ruchusatsawat K, Sindhupak W, Thorner PS, Wongpiyabovorn J. Effect of methotrexate on serum levels of IL-22 in patients with psoriasis. *Eur J Dermatol* 2011;21:501-504.

Meier W, Gill A, Rogge M, Dabora R, Majeau GR, Oleson FB, Jones WE, Frazier D, Miatkowski K, Hochman PS. Immunomodulation by LFA3TIP, an LFA-3/IgG1 fusion protein. *Ther Immunol* 1995;2:159-171.

Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, Strober BE, Kaul M, Gu Y, Okun M, Papp KA. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis : a randomized, controlled phase III trial. *J Am Dermatol* 2008;58:106-115.

Miyoshi K, Takaishi M, Nakajima K, Ikeda M, Kanda T, Tarutani M, Iiyama T, Asao N, DiGiovanni J, Sano S. Stat 3 as a therapeutic target for the treatment of psoriasis : a clinical feasibility study with TA-21, a Stat3 inhibitor. *J Invest Dermatol*. 2011;131:108-117.

Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Griffiths CE, Gu Y, Wang Y, Rozzo SJ. An assessment of adalimumab efficacy in three phase III clinical trials using the european consensus programme criteria for psoriasis treatment goals. *Br J Dermatol* 2012;168:374-380.

Nair RP, Duffin KC, Helms C, Ding J, Stuart PE, Goldgar D, Gudjonsson JE, Li Y, Tejasvi T, Feng BJ, Ruether A, Schreiber S, Weichenthal M, Gladman D, Rahman P, Schrodi SJ, Prahalad S, Guthery SL, Fischer J, Liao W, Kwok PY, Menter A, Lathrop GM, Wise CA, Begovich AB, Voorhees JJ, Elder JT, Krueger GG, Bowcock AM, Abecasis GR. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways. *Nat Genet* 2009;41:199-204.

Nair RP, Henseler T, Jenisch S, Stuart P, Bichakjian CK, Lenk W, Westphal E, Guo SW, Christophers E, Voorhees JJ, Elder JT. Evidence for two psoriasis susceptibility loci and two novel candidate regions by genome-wide scan. *Hum Mol Genet* 1997;6:1348-1356.

Nakajima K. Critical role of the interleukin-23/T-helper 17 cell axis in the pathogenesis of psoriasis. *J Derm* 2012;39:219-224.

Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(5):829-35.

Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, Homey B, Gombert M, Boyman O, Burg G, Liu YJ, Gilliet M. Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon- α production. *J Exp Med* 2005;202(1):135-143.

Nestle FO, Di Melio P, Qin JZ, Nickoloff B. Skin immune sentinels in health and disease. *Nature Immunol* 2009;9:679-691.

Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Mechanisms of disease : psoriasis. *N Engl J Med* 2009;361:496-509.

Nogales KE, Zaba LC, Guttman-Yassky E, Fuentes-Duculan J, Suárez-Fariñas M, Cardinale I, Khatcherian A, Gonzalez J, Pierson KC, White TR, Pensabene C, Coats I, Novitskaya I, Lowes MA, Krueger JG. Th17 cytokines IL-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte response pathways. *Br J Dermatol* 2008;159:1092-1102.

Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity* 2008;28:454-467.

Ozkurede VU, Franchi L. Immunology in clinic review series; focus on autoinflammatory diseases: role of inflammasomes in autoinflammatory syndromes. *Clin Exp Immunol*. 2012;167:382-390.

Papp KA, Tying S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CE, Nakanishi AM, Zitnik R, van de Kerkhof PC, Melvin L; Etanercept Psoriasis Study Group. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction.

Patel M, Day A, Warren RB, Menter A. Emerging therapies for the treatment of psoriasis. *Dermatol Ther* 2012;2:16-24.

Perera GK, Di Meglio P, Nestle FO. Psoriasis. *Ann Rev Pathol* 2012 ;7 :385-422.

Prey S, Paul C, Bronsard V, Puzenat E, Gourraud PA, Aractingi S, Aubin F, Bagot M, Cribier B, Joly P, Jullien D, Maitre ML, Richard-Lallemant MA, Ortonne JP. Assessment of risk of psoriatic arthritis in patients with plaque psoriasis: a systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24 Suppl 2:31-35.

Rahman P, Inman RD, Gladman DD, Reeve JP, Peddle L, Maksymowych WP. Association of IL-23 receptor variants with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2008;58:1020-1025.

Rahman P, Inman RD, Maksymowych WP, Reeve JP, Peddle L, Gladman DD. Association of IL 23 receptor variants with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2009;36:137-140.

Raychaudhuri SP, Gross J. A comparative study of pediatric onset psoriasis with adult onset psoriasis. *Pediatr Dermatol* 2000;17(3):174-178.

Revicki D, Willian MK, Saurat JH, Papp KA, Ortonne JP, Sexton C, Camez A. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2008;158:549-557.

Revicki DA, Willian MK, Menter A, Saurat JH, Harnam N, Kaul M. Relationship between clinical response to therapy and health-related quality of life outcomes in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Dermatology* 2008;216:260-270.

Ryan C, Leonardi CL, Krueger JG, Kimball AB, Strober BE, Gordon KB, Langley RG, de Lemos JA, Daoud Y, Blankenship D, Kazi S, Kaplan DH, Friedewald VE, Menter A. Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*.2011;306(8):864-871.

Sa SM, Valdez PA, Wu J, Jung K, Zhong F, Hall L, Kasman I, Winer J, Modrusan Z, Danilenko DM, Ouyang W. The effects of IL-22 subfamily cytokines on reconstituted human epidermis suggest potential roles in cutaneous innate defense and pathogenetic adaptative immunity in psoriasis. *J Immunol* 2007;178:2229-2240.

Saraceno R, Schipani C, Mazzotta A, Esposito M, Di Renzo L, De Lorenzo A, Chimenti S. Effect anti TNF-alpha therapies on body mass index in patients with psoriasis. *Pharmacol Res* 2008;57:290-295.

Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, Unnebrink K, Kaul M, Camez A. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs methotrexate vs placebo in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2007;158:558-566.

Seneschal J, Milpied B, Vergier B, Lepreux S, Schaefferbeke T, Taïeb A. Cytokine imbalance with increased production of INF-alpha in psoriasiform eruptions. *Br J Dermatol* 2009;161:1081-1088.

Shen C, Assche GV, Colpaert S, Maerten P, Geboes K, Rutgeerts P, Ceuppens JL. Adalimumab induces apoptosis of human monocytes : a comparative study with infliximab and etanercept. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:251-258.

Smith RL, Warren RB, Eyre S, Ke X, Young HS, Allen M, Strachan D, McArdle W, Gittins MP, Barker JN, Griffiths CE, Worthington J. Polymorphisms in the PTPN22 region are associated with psoriasis of early onset. *Br J Dermatol* 2008;158:962-968.

Soegaard-Madsen L, Johansen C, Iversen L, Kragballe K. Adalimumab therapy rapidly inhibits p38 mitogen-activated protein kinase activity in lesional psoriatic skin preceding clinical improvement. *Br J Dermatol* 2010;162:1216-1223.

Sola-Ortigosa J, Sánchez-Regaña M, Umbert-Millet P. Efficacy of adalimumab in the treatment of psoriasis: a retrospective study of 15 patients in daily practice. *J Dermatolog Treat*. 2012;23(3):203-207.

Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006;298(7):321- 328.

Stern RS, Huibregtse A. Very severe psoriasis is associated with increased noncardiovascular mortality but not with increased cardiovascular risk. *J Invest Dermatol* 2011;131(5):1159-1166.

Sugiyama H, Gyulai R, Toichi E, Garaczi E, Shimada S, Stevens SR, McCormick TS, Cooper KD.. Dysfunctional blood and target tissue CD4+CD25high regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *J Immunol* 2005;174(1):164-173.

Swanbeck G, Inerot A, Martinsson T, Enerbäck C, Enlund F, Samuelsson L, Yhr M, Wahlström J. Genetic counselling in psoriasis: empirical data on psoriasis among first-degree relatives of 3095 psoriatic probands. *Br J Dermatol* 1997;137(6):939-942.

Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54(8):2665-2673.

Teunissen MB, Koomen CW, de Waal Malefyt R, Wierenga EA, Bos JD. IL-17 and INF gamma synergize in the enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1998;111:645-649.

Tonel G, Conrad C, Laggner U, Di Meglio P, Grys K, McClanahan TK, Blumenschein WM, Qin JZ, Xin H, Oldham E, Kastelein R, Nickoloff BJ, Nestle FO. Cutting edge : A critical functional role of IL-23 in psoriasis. *J Immunol* 2010;185:5688-5691.

Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL, Jones AB, Camp RD, Frodsham A, Browne J, Barber R, Terwilliger J, Lathrop GM, Barker JN. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Hum Mol Genet* 1997;6(5):813-820.

Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL, Jones AB, Camp RD, Frodsham A, Browne J, Barber R, Terwilliger J, Lathrop GM, Barker JN. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Hum Mol Genet* 1997;6 :813-820.

Tsuda K, Yamanaka K, Kitagawa H, Akeda T, Naka M, Niwa K, Nakanishi T, Kakeda M, Gabazza EC, Mizutani H. Calcineurin inhibitors suppress cytokine production from memory T cells and differentiation of naive T cells into cytokine-producing mature T cells. *PLoS One* 2012;7:31465.

Tsunemi Y, Saeki H, Nakamura K, Sekiya T, Hirai K, Fujita H, Asano N, Kishimoto M, Tanida Y, Kakinuma T, Mitsui H, Tada Y, Wakugawa M, Torii H, Komine M, Asahina A, Tamaki K. IL-12 p40 gene 3'-untranslated region polymorphism is associated with susceptibility to atopic dermatitis and psoriasis vulgaris. *J Dermatol Sci* 2002;30:161-166.

Villablanca EJ, Mora JR. A two-step model for Langerhans cell migration to skin-draining LN. *Eur J Immunol* 2008;38:2975-2980.

Vincenti GE, Blunden SM. Psoriasis and alcohol abuse. *J R Army Med Corps* 1987;133(2):77-78.

Wailoo AJ, Bansback N, Brennan A, Michaud K, Nixon RM, Wolfe F. Biologic drugs for rheumatoid arthritis in the Medicare program: a cost-effectiveness analysis. *Arthritis Rheum*. 2008;58:939-946.

Wang F, Smith N, Maier L, Xia W, Hammerberg C, Chubb H, Chen C, Riblett M, Johnston A, Gudjonsson JE, Helfrich Y, Kang S, Fisher GJ, Voorhees JJ. Etanercept suppresses regenerative hyperplasia in psoriasis by acutely downregulating epidermal expression of interleukin (IL)-19, IL-20 and IL-24. *Br J Dermatol*. 2012;167(1):92-102.

Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, McKenzie BS, Blumenschein WM, Mattson JD, Basham B, Smith K, Chen T, Morel F, Lecron JC, Kastelein RA, Cua DJ, McClanahan TK, Bowman EP, de Waal Malefyt R. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat Immunol* 2007;8(9):950-957.

Wolf N, Quaranta M, Prescott NJ, Allen M, Smith R, Burden AD, Worthington J, Griffiths CE, Mathew CG, Barker JN, Capon F, Trembath RC. Psoriasis is associated with pleiotropic susceptibility loci identified in type II diabetes and Crohn disease. *J Med Genet* 2008;45:114-116.

Wolk K, Witte E, Wallace E, Döcke WD, Kunz S, Asadullah K, Volk HD, Sterry W, Sabat R. IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation and mobility in keratinocytes : a potential role in psoriasis. *Eur J Immunol* 2006;36:1309-1323.

Wolk K, Witte E, Warszawska K, Schulze-Tanzil G, Witte K, Philipp S, Kunz S, Döcke WD, Asadullah K, Volk HD, Sterry W, Sabat R. The Th17 cytokine IL-22 induces IL-20 production in keratinocytes: a novel immunological cascade with potential relevance in psoriasis. *Eur J Immunol*. 2009;39(12):3570-3581.

Xu T, Zhang Y. Association Of Psoriasis With Stroke And Myocardial Infarction: Meta Analysis Of Cohort Studies. *Br J Dermatol* 2012;167(6):1345-1350.

Yawalkar N, Tschärner GG, Hunger RE, Hassan AS. Increased expression of IL-12p70 and IL-23 by multiple dendritic cell and macrophage subsets in plaque psoriasis. *J Dermatol Sci*. 2009;54(2):99-105.

Zaba LC, Cardinale I, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Novitskaya I, Khatcherian A, Bluth MJ, Lowes MA, Krueger JG. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *J Exp Med* 2007;204:3183-3194.

Zaba LC, Cardinale I, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Novitskaya I, Khatcherian A, Bluth MJ, Lowes MA, Krueger JG. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *J Exp Med* 2007;204:3183-3194.

Zaba LC, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Nograles KE, Guttman-Yassky E, Cardinale I, Lowes MA, Krueger JG. Effective treatment of psoriasis with etanercept is linked to suppression of IL-17 signaling, not immediate response TNF genes. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1010-1022.

Zarubin T, Han J. Activation and signaling of the p38 MAP kinase pathway. *Cell Res* 2005;15:11-18.

Zhang et al. Psoriasis genome-wide association study identifies susceptibility variants within LCE gene Cluster at 1q2. *Nat Genet* 2009;41:205-210.

Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, Kasman I, Eastham-Anderson J, Wu J, Ouyang W. IL-22, a Th17 cytokine, mediates IL-23 induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature* 2007;445:648-651.

Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, Kasman I, Eastham-Anderson J, Wu J, Ouyang W. IL-22, a Th17 cytokine, mediates IL-23 induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature* 2007;445:648-651.

Zindancı I, Albayrak O, Kavala M, Kocaturk E, Can B, Sudogan S, Koç M. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis. *ScientificWorld Journal* 2012;312463-312468.

Résumé

Introduction : Les nouvelles biothérapies dont les anti-TNF α ont révolutionné le traitement du psoriasis avec une amélioration significative des lésions et une absence de toxicité par rapport aux traitements classiques. Toutefois si la plupart des lésions disparaissent, certaines plaques persistent. L'objectif de notre étude était d'étudier les mécanismes de résistance au traitement sur ces plaques résiduelles.

Matériel et méthodes : 15 patients psoriasiques étaient suivis au CHU de Poitiers. Des biopsies cutanées étaient réalisées en peau lésée et en peau non lésée avant et après 1 et 4 mois de traitement par adalimumab. L'expression des transcrits était obtenue par extraction de l'ARN puis RT-qPCR et comparée à l'expression des transcrits sur peau saine.

Résultats : Le score PASI initial moyen était de 19,4. Après 4 mois de traitement, tous obtenaient un PASI 75 sauf un patient. Notre analyse intermédiaire des principales cytokines pro-inflammatoires et de leurs cibles portait sur 7 d'entre eux. Elle trouvait un gradient d'expression des transcrits croissant entre PS, PNL et PL à l'inclusion. En cours de traitement, nos résultats confirmaient la diminution de ces transcrits dans les plaques de psoriasis avec une réponse plus précoce pour certaines cibles kératinocytaires. Néanmoins sur les plaques résiduelles, il existait une surexpression de ces transcrits par rapport aux peaux saines et aux plaques blanchies, corrélée à la sévérité des scores cliniques.

Discussion : Notre étude suggère que sur la peau macroscopiquement saine de nos patients, il existe un faible niveau d'inflammation. Cette donnée va dans le sens des études actuelles qui considèrent le psoriasis comme une maladie inflammatoire systémique. Notre étude montre qu'adalimumab semble avoir une action précoce sur les kératinocytes précédant l'action inhibitrice sur les cellules productrices de cytokines Th17. Cependant les phénomènes inflammatoires persistent sur les plaques résiduelles. La compréhension de ces mécanismes de résistance à l'anti-TNF α pourrait ouvrir la voie à de nouvelles thérapeutiques.

Mots clés : psoriasis ; anti-TNF α ; molécules pro-inflammatoires.



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de
Pharmacie



SERMENT

✕✕✕✕

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

✕✕✕✕

Résumé

Introduction : Les nouvelles biothérapies dont les anti-TNF α ont révolutionné le traitement du psoriasis avec une amélioration significative des lésions et une absence de toxicité par rapport aux traitements classiques. Toutefois si la plupart des lésions disparaissent, certaines plaques persistent. L'objectif de notre étude était d'étudier les mécanismes de résistance au traitement sur ces plaques résiduelles.

Matériel et méthodes : 15 patients psoriasiques étaient suivis au CHU de Poitiers. Des biopsies cutanées étaient réalisées en peau lésée et en peau non lésée avant et après 1 et 4 mois de traitement par adalimumab. L'expression des transcrits était obtenue par extraction de l'ARN puis RT-qPCR et comparée à l'expression des transcrits sur peau saine.

Résultats : Le score PASI initial moyen était de 19,4. Après 4 mois de traitement, tous obtenaient un PASI 75 sauf un patient. Notre analyse intermédiaire des principales cytokines pro-inflammatoires et de leurs cibles portait sur 7 d'entre eux. Elle trouvait un gradient d'expression des transcrits croissant entre PS, PNL et PL à l'inclusion. En cours de traitement, nos résultats confirmaient la diminution de ces transcrits dans les plaques de psoriasis avec une réponse plus précoce pour certaines cibles kératinocytaires. Néanmoins sur les plaques résiduelles, il existait une surexpression de ces transcrits par rapport aux peaux saines et aux plaques blanches, corrélée à la sévérité des scores cliniques.

Discussion : Notre étude suggère que sur la peau macroscopiquement saine de nos patients, il existe un faible niveau d'inflammation. Cette donnée va dans le sens des études actuelles qui considèrent le psoriasis comme une maladie inflammatoire systémique. Notre étude montre qu'adalimumab semble avoir une action précoce sur les kératinocytes précédant l'action inhibitrice sur les cellules productrices de cytokines Th17. Cependant les phénomènes inflammatoires persistent sur les plaques résiduelles. La compréhension de ces mécanismes de résistance à l'anti-TNF α pourrait ouvrir la voie à de nouvelles thérapies locales.

Mots clés : psoriasis ; anti-TNF α ; molécules pro-inflammatoires.