

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة 8 ماي 1945 قالمة

Université 8 Mai 1945 Guelma

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la terre et de l'Univers



Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité/Option : Immunologie Appliquée

Département : de Biologie

Thème : Immunopathologie et biothérapies du psoriasis

Présenté par :

- BENDOUKHANE rima
- BOUFELFEL khadidja
- DJELLAL majda

Devant le jury composée de :

Président: M^r BOUDEN Ismaïl

M.C.B

Université de Guelma

Examinatrice: M^{me} KAIDI Souad

M.C.B

Université de Guelma

Encadreur : M^{me} BENDJEDDOU Dalila

Professeur

Université de Guelma

Septembre 2020

Remerciements

En tout premier lieu nous remercions le bon Dieu, tout puissant, de nous avoir donné la force pour survivre, ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés

La réalisation de ce modeste travail a été possible grâce au concours de plusieurs personnes à qui nous voudrions témoigner toute notre gratitude.

Nous voudrions tout d'abord adresser toute notre reconnaissance à Pr. Bendjeddou D. Professeur au département de biologie, faculté de S.N.V et S.T.U université de Guelma-08 mai 1945 qui a accepté de nous encadrer, ainsi que pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter notre réflexion.

Nous adressons nos sincères remerciements à tous les professeurs, intervenants et toutes les personnes qui par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques ont guidé nos réflexions et ont accepté de nous rencontrer et de répondre à nos questions durant notre recherche.

Nous remercions également M^r BOUDEN Ismaïl et M^{me} KAIDI Souad pour leur présence, pour leur lecture attentive de notre mémoire ainsi que pour les remarques qu'ils nous adresseront lors de cette soutenance afin d'améliorer notre travail.

Nous exprimons également nos sincères remerciements à tous nos collègues de la promotion 2019-2020, nous ne saurons oublier tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Nous tenons à remercier nos parents pour leur soutien permanent, constant et surtout sans aucune faille ; avec la patience et la confiance que vous avez toujours placées en nous, vous nous avez permis d'avancer en toute quiétude. On espère qu'ils trouveront en ce modeste travail une récompense de ce qu'ils ont fait pour nous.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à celle qui m'a arrosé de tendresse et d'espoir, à la source d'amour, à ma Mère pour les innombrables sacrifices qu'elle consentit pour moi, son soutien et ses prières tout au long de ma vie.

Puisse Allah t'accorder une très longue vie.

A mon Père, ceci est ma profonde gratitude pour ton éternel amour, que ce travail soit le premier cadeau que je puisse t'offrir.

A ma chère petite sœur qui a partagé avec moi tous les moments d'émotion lors de la réalisation de ce travail, elle m'a chaleureusement supporté et encouragé tout au long de mon parcours.

A mon marie ma source de force pour son indéfectible soutien et sa patience infinie.

*A tous les membres de ma famille et toute personne qui porte le nom **Djellal** et **Souala**, je dédie ce travail à tous ceux qui ont participé à ma réussite.*

Majda

Dédicace

Je dédie ce modeste travail A mes très chers parents qui m'ont tant soutenu et encouragé dans toute ma vie et plus spécialement pour réaliser ce mémoire

A MA CHERE MERE

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices . Puisse le bon Dieu, le très haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie.

A MON CHER PERE

L'épaule solide , l'œil attentive compréhensive ,l'homme de ma vie , mon exemple éternel , celui qui c'est toujours sacrifié pour me voir réussir .

*A ma chère nièce: **GHALYA** ma source de joie , la lumière de la famille .*

A MES TRES CHERS FRERES

***ZAKI** et sa femme **CHAHINEZ,AISSA** qui n'ont pas cessé de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études. que dieu les protégé et leur offre la chance et le Bonheur .*

*A ma grande mère, et a toute la famille **BOUFELFEL** et **BELFARHI** et en particulier ma tante **Nadia**.*

A mes cousins et mes cousines.

*A ma deuxième famille : ma chère tante **SAMIRA** , mes chères sœurs **MERIEM** et ses enfants , **ABIR** et son fils , **INES** , **AMINA** et **HANA** en particulier tu n'a pas hésité à me soutenir et m'aider quand j'avais besoin de toi , tu étais toujours à mes cotés pour me remonter le moral , grace a toi le difficile devenu facile , que le bon Dieu réalise tes chers souhaits ma chérie .*

*A mes adorables copines **NAHLA** et **RANIA** : je vous remercie pour votre amour sincère , vos douaa , votre encouragement morale , je suis vraiment chanceuse de vous avoir à mes cotés , je prie Allah que vous protége et vous aide à réussir dans la vie .*

Khadija

Dédicace

Je dédie ce projet pour la fin de l'étude à mes chers parents, que combien je les remercie, il ne suffit toujours pas de rendre leur faveur. eux qui m'ont toujours poussé et motivé dans mes études. Sans eux, je n'aurais certainement pas étudié longtemps.

À Mes sœurs et à toute ma famille pour leurs encouragements; et à ma

Chère Mouna Cherairia pour leur aide et leur soutien.

À mes camarades de classe et spécialement à mes proches et dites-leur

que vous êtes ma deuxième famille.

Rima

Table des matières

Titre	Page
Liste des figures	VII
Liste des abréviations.....	VIII
Introduction	01
Revue bibliographique	
Chapitre I. Le psoriasis.....	03
I.1. Définition.....	03
I.2. Historique.....	04
I.3. Manifestation de la maladie.....	05
I.4. Les différentes formes de psoriasis.....	05
I.4.1. Psoriasis en plaque.....	05
I.4.2. Psoriasis unguéal.....	06
I.4.3. Psoriasis inversé.....	07
I.4.4. Psoriasis pustuleux.....	08
I.4.5. Erythrodermie psoriasique.....	09
I.4.6. Rhumatisme psoriasique.....	10
I.5. Les causes du psoriasis, maladies associées et conséquences.....	10
I.6. Épidémiologies du psoriasis.....	13
I.7. Diagnostic différentiel du psoriasis.....	14

Chapitre II. Le système immunitaire cutané26

II.1. Les acteurs du système immunitaire cutané.....	16
II.1.1. Les cellules.....	17
II.1.2. Les molécules solubles.....	19
II.2. Le système immunitaire cutané en action	20
II.2.1. L'épiderme en particulier la couche corne.....	20
II.2.2. Une réaction inflammatoire précoce.....	21
II.2.3. Le recrutement des cellules effectrices de l'immunité innée.....	21
II.3. Les facteurs modulateurs du système immunitaire cutané.....	23
II.3.1. Les ultra-violets (UV)	23
II.3.2. Le vieillissement	24
II.3.3. Traitements locaux	24

Chapitre III. Immunopathologie du psoriasis.....26

III. 1. Phase initiale, activation des cellules dendritiques	26
III. 2. Phase d'expansion clonale et de différenciation des lymphocytes T.....	28
III. 3. Le rôle des lymphocytes Th1 et Th17.....	29

Chapitre IV : Les biothérapies dans le traitement du psoriasis.....32

IV. 1. Les agents anti-TNF α	32
IV. 1. 1. La cible des 3 anti-TNF α	32
IV. 1. 2. Les différents anti-TNF α	32

IV. 1. 3. Les effets indésirables des anti- TNF α	34
IV. 1. 4. Contre-indications	35
IV. 1. 5. Précaution d'emploi avant le traitement par anti- TNF α	36
IV. 2. L'inhibiteur de l'IL-12 et IL-23 : l'Ustekinumab STELARA	39
IV .2.1. Structure et mode d'action	39
IV. 2. 2. Effets indésirables	40
Conclusion et perspectives	42
Bibliographie	
Résumé	I
Abstract	II
الملخص.....	III

Liste des figures

Titre	Page
Figure 01 : Psoriasis du coude	6
Figure 02 : Lésion en dés à coude	7
Figure 03 : Psoriasis des plis	7
Figure 04 : L'acrodermatite continue d'Hallopeau	8
Figure 05 : Psoriasis érythrodermique	9
Figure 06 : Coupe histologique d'une peau psoriasique	15
Figure 07 : Le système immunitaire cutané	16
Figure 08 : Coupe de l'épiderme	21
Figure 09 : Représentation simplifiée de la réaction immunitaire cutanée.....	22
Figure 10 : Interactions kératinocytes — cellules dendritiques — lymphocytes T : le cercle vicieux de psoriasis	27
Figure 11 : Immunopathologie du psoriasis	29
Figure 12 : Modulation de l'action du TNF α	33
Figure 13: Illustration de l'ustekinumab, de l'IL-12, de l'IL-23, et de leurs récepteurs.....	40

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

APC : cellule présentatrice d'antigène

ARN :Acide ribonucléique

BCG : Vaccin bilié de Calmette et Guérin (Vaccin contre le tuberculose)

B7 : Vitamine B 7

CD : Cellule dendritique

CD+4 : Cluster of differentiation 4

CD+8 :Cluster of differentiation 8

CL : Cellule Langerhans

CLA : Cutaneous lymphocyte antigène

CMH 1 : Complexe majeur d'histocompatibilité 1

CMH 2 : Complexe majeur d'histocompatibilité 2

CPA :Cellule présentatrice d'antigène

CRP : Protéine C-réactive

CXCL 9 :Chemokine (C-X-C motif) ligand 9

DASRI : Déchets d'activités de soins à risques infectieux

DC :Dendritic cells

DETC: Dendritic epithelial T cells

DEM : Dose érythémale minimale

DTP : Vaccin Diphtérie-tétanos-Polio

ECG : Électrocardiographie

ELAM 1 : Endothelial Leukocyte Adhesion Molecule-1

E.coli : Escherichia coli

Fab: Fragment antigen binding

Fc: Fragment cristallisable (la partie constante de l'anticorps)

G-GSF :Granulocyte Colony Stimulating Factor

GM-CSF :Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor

Groalpha :Growth-regulated oncogene

hBD-2 :Human beta-defensin-2

ICAM-1 : Intercellular Adhesion Molecule 1

IDR : L'intradermo-réaction à la tuberculine

IgG1 : Immunoglobuline de type G

IgG1 κ : Immunoglobuline G de type kappa

IgE :Immunoglobulines E

IFN-alpha : Interferon alfa

IL-12R β 1 : Interleukin-12 receptor, beta 1

IL-17RA : Interleukin 17 receptor A

IL : Interleukin

Infos : Inducible nitricoxide synthetase

IPF : Facteur de protection immune

IV : injection intraveineuse

LFA-1 :Lymphocyte Function-Associated Antigen 1

LL37 : Cathelicidin antimicrobial peptides

LT :lymphocytes T

LTh : lymphocytes T helper

LTh17 : Lymphocyte Th17

MCP-1 :Protéine chimio attractive des monocytes

MIG :Monokine induced by IFN- γ

M-CSF :Macrophage Colony-Stimulating Factor

NF: Nuclear Factor

NFS: Numération de la formule sanguine ou Hémogramme

NF- κ B: Nuclear factor-kappa B

NK: Natural Killer

NO: Oxydenitrique

NYHA: New York Heart Association Functional Classification

PAMPs :Pathogen-associated molecular patterns

PCD :Cellules dendritiques plasmacytoïdes

PSORS-1 : Psoriasis

PRIORIX : Vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole

PGE-2 : Prostaglandine E2

ROP : Protéine ROP

ROR- γ T : Retineic-acid-receptor-related orphan nuclear receptor gamma

SIC : Système immunitaire cutané

SNC : Système nerveux central

STAT: Signal transducer and activator of transcription

TGF β :The transforming growth factor beta

TLR :Toll-like receptors

TNFR: Tumor necrosis factor receptor

UV : Ultra-violet

UVA :Ultra-violet A

UVB : Ultra-violet B

VCAM-1:Vascular Cell Adhesion Molecule 1

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

VHB: Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH: Virus De l'Immunodéficience Humaine

β HCG :hormone chorionique gonadotrope humaine

β -bloquants : Les béta-bloquants

Introduction

Introduction

Introduction

Dermatose érythémato-squameuse chronique, le psoriasis est une pathologie auto-inflammatoire dont l'incidence augmente au fil des années. Il touche actuellement plus de 2% de la population mondiale (enfants et adultes, hommes et femmes) **(Demiot, 2014)**. Le psoriasis est connu comme une dermatose inflammatoire chronique et se caractérise par propagation d'un excès des cellules épidermiques (kératinocytaires) et une prolifération de lymphocytes cutanés avec sécrétion de cytokines. Il varie dans son expression anatomo-clinique et évolutive (évoluant par poussée rémission), avec une intervention d'une composante génétique dans sa genèse **(Mammeri, 2017)**.

Les mécanismes exacts aux niveaux cellulaire et moléculaire ne sont à ce jour, que partiellement élucidés. Plusieurs facteurs pourraient intervenir : hérédité, stress, infections... Sous l'influence de ces divers stimuli, le système immunitaire, plutôt que de jouer son rôle de défense et de maintien de l'intégrité de l'organisme, va réagir contre des constituants normaux du corps et entretenir l'inflammation. L'évolution de la pathologie est ainsi imprévisible, entre périodes de poussées (exacerbation) et périodes de rémission (amélioration temporaire) **(Demiot, 2014)**.

La peau représente une large surface d'échanges et de confrontation avec de nombreux facteurs de l'environnement. Elle intervient comme une barrière mécanique mais elle a aussi un rôle indispensable dans les mécanismes de réponse immunitaire impliqués dans la défense du soi pour lutter contre les invasions microbiennes, la pénétration de produits chimiques et le développement de cellules malignes **(Schwartz, 2003)**. Lorsqu'il perçoit un signal de danger, le système immunitaire cutané (SIC) développe des réponses immunes de deux types, innée et adaptative. Ces dernières étant interactives, l'activation de l'immunité innée étant nécessaire à l'induction d'une réponse immunitaire adaptative efficace vis-à-vis des différents antigènes.

L'immunopathologie permet une grande avancée sur la compréhension des mécanismes complexes responsables du psoriasis. On découvre alors l'importance des infiltrats de lymphocytes T dans les plaques psoriasiques. Par la suite, la biologie cellulaire renseigne plus précisément sur l'implication des médiateurs de l'inflammation et des cytokines mais aussi sur le rôle de cellules telles que le kératinocytes, fibroblastes, les polynucléaires neutrophiles et les lymphocytes T dans l'initiation et la chronicité des plaques psoriasiques **(Paulignan, 2018)**.

Introduction

Grâce à une meilleure compréhension de la physiopathologie du psoriasis, la médecine a pu développer des traitements qui ciblent, de plus en plus précisément, les acteurs et les mécanismes impliqués dans le psoriasis. Ces biothérapies, à l'image des anti-TNF et des anti-IL-1, sont des immunothérapies ciblées qui ont des applications particulièrement intéressantes dans les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes. Actuellement, les thérapeutiques anti-TNF sont le traitement de référence dans les formes sévères et actives de polyarthrite rhumatoïde et de spondylarthropathie(Vergnoux, 2008).

Dans la présente étude, notre mémoire s'articule autour de quatre parties : Dans le premier chapitre nous évoquerons une définition du psoriasis et ses différentes formes, causes et manifestation ..., Dans le second chapitre nous allons aborder les acteurs du système immunitaire ainsi que l'élaboration de ses mécanismes de défenses.

Le troisième chapitre sera consacré à l'immunopathologie du psoriasis, afin d'expliquer la phase initiale et la phase d'expansion et finir par le rôle indispensable des lymphocytes Th1 et Th7. Enfin, dans le quatrième chapitre et après avoir bien détaillé plusieurs paramètres de la maladie, nous nous pencherons sur les différents traitements bio-thérapeutiques disponibles pour le psoriasis modéré à sévère. Les anti-TNF α sont des molécules au centre de l'inflammation psoriasique, L'infliximab et L'Adalimumab sont des anticorps monoclonaux qui se lient de manière spécifique au TNF α respectivement et bloquent sa liaison aux récepteurs membranaires TNFR.

Pour finir ce travail, nous terminerons par une conclusion générale et des perspectives.

Chapitre

I

I. Le psoriasis

I.1 Définition

Le nom Psoriasis provient du grec « *psôra* » prurit, et de « *psaô* », gratter et s'en aller en poussière (**Guliver, 2008**). Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique; et une affection cutanée courante qui est associée avec un fardeau physique et psychologique. Il affecte principalement la peau mais aussi d'autres organes (articulations, système cardiovasculaire, muqueuses...) [1].

Pour certains, il s'agit d'une maladie auto-immune due à l'expansion de lymphocytes T auto-réactifs contre des antigènes épidermiques encore non identifiés. Pour d'autres il s'agit d'une maladie auto-inflammatoire secondaire à la production de cytokines dont le TNF α , l'IL-23 et l'IL-17 qui, à elles seules, résument l'ensemble des signes cliniques de la maladie. (**Nicolas, 2014**).

Le psoriasis est une inflammation symétrique du derme et de l'épiderme, à cause du renouvellement accéléré des cellules de l'épiderme. Alors que les cellules de la peau ont normalement une durée de vie de 28 jours, celles des patients atteints de psoriasis se renouvellent en moins d'une semaine et celui-ci provoque des squames et une réaction inflammatoire [2].

Le psoriasis est une maladie bénigne dans la majorité des cas mais toujours associée à une altération importante de la qualité de vie. Dans 20 % des cas, la maladie est sévère soit par son étendue et sa résistance aux traitements classiques soit dans les formes graves (psoriasis érythrodermique, psoriasis pustuleux généralisé, rhumatisme psoriasique associé)(**Nicolas, 2014**).

Le psoriasis peut se manifester à tout âge mais la plupart des personnes atteintes voient apparaître les premières lésions à un âge moyen de 28 ans. Plus les débuts sont hâtifs (avant l'âge de 15 ans), plus la maladie sera sévère et chronique et indiquera une prédisposition génétique certaine dans la famille immédiate. Le psoriasis se retrouve autant chez les hommes que chez les femmes, et ce, de toutes nationalités (**Christophers et Sterry, 1993**).

I.2 Historique

Le mot « psoriasis » a déjà été utilisé par Galien pour décrire ce qui est sans doute une dermite séborrhéique (**Wallach, 1997**). Ce n'est qu'en 1805 que Robert Willan (1757 – 1812), médecin anglais fondateur de la dermatologie moderne, a attribué le terme de psoriasis à la maladie qu'il a décrite (**Wallach, 1997**).

En effet, son application et son perfectionnement de la méthode sémiologique d'analyse des lésions élémentaires élaborés par Plenck(1735 – 1807) ont permis d'individualiser le psoriasis parmi les autres maladies de peau évoquées par de nombreux autres textes mais de façon trop imprécise pour les distinguer les unes des autres (**El Majdoubi, 2013**).

Willan a fait figurer le psoriasis dans le fascicule des lésions squameuses à côté de la lèpre, du pityriasis et de l'ichtyose (**Fond et al., 1999**) . Cependant, dans le chapitre de la lèpre, le terme «lepravulgaris» correspondait en fait à une des formes de psoriasis comme le préciseront plus tard des auteurs comme Gilbert (1797 – 1866) qui en ont redéfini les caractéristiques (**Fond et al., 1999**).

Le rhumatisme psoriasique fut décrit avec précision pour la première fois par Besnier en 1886 et le début des années 1990 a produit le projet du génome humain, suscitant la recherche systématique pour identifier les gènes qui déterminent le psoriasis [3].

Les médicaments biologiques introduits dans la dernière partie du XXe siècle sont devenu à la pointe de la recherche et des traitements contre le psoriasis. Ces agents sont fabriqués à partir de substances présentes dans les cellules vivantes et agissent sur le système immunitaire de l'organisme. Ils traitent le psoriasis en ciblant les cellules immunitaires trop zélées, qui cause la maladie [4].

I. 3. Manifestation de la maladie

Le psoriasis se manifeste en général sous forme de plaques rouges présentant une peau épaissie et rugueuse qui, après un certain temps, desquament (se détachent en lamelles). L'étendue de ces plaques atteint parfois plusieurs centimètres. Celles-ci peuvent toucher toutes les parties du corps, mais apparaissent, le plus souvent, sur le cuir chevelu, les genoux, les coudes et le torse. L'affection provoque habituellement des poussées d'une durée variable entre-coupées de périodes de rémission au cours desquelles la maladie est stable. L'évolution du psoriasis varie considérablement d'une personne à l'autre [5].

Le psoriasis peut apparaître à tout âge, bien qu'il se manifeste préférentiellement à partir de la puberté et chez les adultes. Une des formes de psoriasis, le psoriasis en gouttes, apparaît généralement pendant l'enfance ou au début de l'âge adulte, après une infection.

Le psoriasis touche autant les hommes que les femmes et ce, quelle que soit la race. Un antécédent familial de psoriasis est un des facteurs de risque les plus importants de développer soi-même un psoriasis. Au cours des dernières années, la recherche a même permis d'identifier certains des gènes mis en cause dans le développement du psoriasis (gène PSORS-1 sur le chromosome 6) [6].

I. 4. Les différentes formes de psoriasis

I.4.1. Psoriasis en plaque : manifestation la plus fréquente, elle concerne environ 90% des patients psoriasiques. La lésion élémentaire est une plaque érythémato-squameuse lisse, arrondie ou ovale, de taille variable et à limites nettement définies (**Guilhou, 2000**). On distingue :

➤ la couche squameuse : la plus superficielle, elle est légèrement en relief par rapport à la peau saine voisine. Les squames sont typiquement épaisses, sèches, adhérentes et blanc-nacrées (rappelant une coquille d'huître).

➤ la couche érythémateuse : elle peut être masquée totalement ou être partiellement recouverte (et visible à la périphérie) par la couche squameuse superficielle.

Les lésions forment de grandes plaques pouvant s'étendre sur de larges surfaces. Le nombre de lésions est très variable mais il est rare que la lésion élémentaire soit isolée, le plus

souvent, les éléments sont multiples. Ce type de psoriasis atteint spécifiquement des zones appelées « zones bastions » : les coudes (figure 1), les genoux, la région lombaire et le cuir chevelu. Le visage, les paumes et les plantes sont rarement touchés dans cette forme (**Demiot, 2014**).



Figure 1: Psoriasis du coude [7]

I.4.2. psoriasis unguéal : le psoriasis peut toucher toutes les structures de l'appareil unguéal et son expression clinique va donc dépendre de la localisation de la maladie au niveau de chacune de ces structures ; ces dernières peuvent être atteintes, isolément ou simultanément, de façon transitoire ou prolongée, expliquant la sémiologie variée (**Baran et Dawber, 1994 ; Gueissaz et al., 1992**).

- Psoriasis du lit unguéal : décollement de la partie distale de l'ongle (onycholyse) avec déformation et décoloration de l'ongle (qui devient blanchâtre).
- Psoriasis de la matrice unguéale : dépression cupuliforme de l'ongle ou atteinte en « dés à coudre » (Figure 2).



Figure 2 : Lésion en dés à coudre [8]

- Lésion en « tache d'huile »: apparition d'une tache brun-jaune d'aspect gras qui fait perdre à l'ongle sa transparence.
- Forme sévère mixte : destruction complète de l'ongle (**Guilhou, 2000**).

I.4.3. Psoriasis inversé : Au lieu de toucher les faces d'extension comme dans la forme habituelle, le psoriasis peut atteindre des zones de flexion, d'où le nom de « psoriasis inversé ». Cette forme se manifeste dans les grands plis : pli inter-fessier, plis inguinaux (au niveau de l'abdomen), région génitale, zones sous mammaires (Figure 3) et ombilic (**Guilhou, 2000**). Moins souvent, les lésions peuvent siéger au niveau des creux poplités ou axillaires et même au niveau des espaces interdigitaux plantaires.

Il s'agit d'une plaque rouge vif continue bien délimitée, brillante, lisse et sans squames du fait de la macération (zone humide) et souvent accompagnée d'une odeur forte. La macération peut parfois entraîner un suintement ou des fissures douloureuses (**Guilhou, 2000**).



Figure 3 : Psoriasis des plis [9]

I.4.4. Psoriasis pustuleux: le psoriasis pustuleux est une forme grave de psoriasis. Il est caractérisé par l'apparition de pustules au niveau des plaques érythémateuses. Ces pustules ne contiennent aucun germe. Le psoriasis n'est pas une infection : c'est l'unique conséquence d'une inflammation importante. On peut distinguer quatre types de psoriasis pustuleux [10] :

➤ La pustulo-sepalmo-plantaire : les pustules sont situées au niveau des paumes des mains ou des plantes des pieds. Celui-ci peut entraîner des difficultés à la marche et aux travaux manuels. Une ostéo-arthrite peut y être associée, provoquant des épisodes douloureux de la paroi thoracique antérieure et parfois du genou, de la colonne vertébrale et de la cheville.

➤ L'acrodermatite continue de Hallopeau : les pustules sont situées dans la partie distale des doigts, sous et péri-unguéales. Ces pustules peuvent se rompre laissant une peau érodée sensible (Figure 4).

➤ Le psoriasis pustuleux généralisé, dit de Von Zumbusch : les pustules apparaissent brutalement sur l'ensemble du corps avec une altération de l'état général et une fièvre. Il peut mettre en jeu le pronostic vital, c'est une urgence médicale (White, 2011). Il survient fréquemment après l'arrêt de corticoïdes systémiques chez des patients atteints d'un psoriasis. Cependant, il peut également survenir chez les patients sans psoriasis préexistant.

➤ Psoriasis pustuleux annulaire : Il est défini par des anneaux érythémateux bordés de pustules séparées du centre de la lésion par une collerette de squames fines. On constate parfois des signes généraux (fièvre) (Sterry et Paus, 2002 ; Guillet et Cartier, 1999).



Figure 4: L'acrodermatite continue D'Hallopeau (White, 2005)

I.4.5. Erythrodermie psoriasique: c'est une complication rare mais grave survenant généralement à la suite d'une erreur médicamenteuse (arrêt brutal d'une corticothérapie générale ou locale au long cours). L'érythème s'étend et atteint plus de 90% de la surface corporelle (sans espace de peau saine) : le tégument est rouge, chaud, oedématié, tendu et le prurit intense. Les lésions sont le siège d'une desquamation abondante, fine ou large en lambeaux (figure 5). L'état général est altéré avec frissons et fièvre (**Guilhou, 2000**) [11].

Cette forme expose à des risques métaboliques et infectieux importants et doit donc être prise en charge le plus tôt possible et en milieu hospitalier spécialisé. En effet, on note parmi ses complications, la déshydratation, l'insuffisance cardiaque, les septicémies, l'hypothermie voire même le décès.



Figure 5 : Psoriasis érythrodermique [12]

I.4.6. Rhumatisme psoriasique: il se rencontre chez 20% des patients psoriasiques. La prépondérance masculine est nette et l'âge de début des symptômes se situe habituellement entre 35 et 40 ans. Dans la plupart des cas, les lésions cutanées précèdent l'apparition du rhumatisme [13]. C'est une maladie polymorphe avec 2 grandes formes :

➤ Rhumatisme psoriasique périphérique : L'atteinte des articulations périphériques, ou arthrite, consiste en une inflammation et une hypertrophie de la membrane synoviale qui recouvre l'intérieur des articulations. L'aspect caractéristique est l'atteinte de quelques articulations (« oligoarthrite ») ou de plus de 4 articulations, la polyarthrite chronique, capricieuse et asymétrique (Guilhou, 2000).

Au niveau des mains, l'atteinte des articulations distales des doigts (inter-phalangiennes distale ou IPD) évoque fortement ce diagnostic, de même que la triple atteinte (métacarpo-phalangienne et inter phalangiennes proximale et distale) formant parfois le caractéristique doigt ou orteil « en saucisse » (gonflement du doigt qui efface les reliefs osseux). Chez 5 à 15 % des malades, le rhumatisme psoriasique prend un caractère destructeur, très agressif des articulations (« arthrite mutilante des mains ») avec résorption des houppes phalangiennes.

➤ Rhumatisme axial : il se traduit par une atteinte vertébrale et sacro-iliaque. C'est la forme la plus sévère. La symptomatologie ressemble à la spondylarthrite ankylosante. Il apparaît surtout chez l'homme jeune avant 30 ans. On observe alors une sacro-ilite traduite par des douleurs au niveau du bas du dos (notamment nocturnes) et un raidissement articulaire (pouvant aller jusqu'à l'ankylose) du rachis (Guilhou, 2000).

I. 5 Les causes de la maladie, maladies associées et conséquences

➤ Les causes de la maladie : le psoriasis est une maladie à composante héréditaire dont les anomalies génétiques précises ne sont pas toutes identifiées. Si un des parents est atteint, l'enfant développera un psoriasis dans 28% des cas tandis que si les deux parents sont atteints, l'enfant sera également touché dans 65% des cas. L'hérédité est aussi démontrée avec les études sur les jumeaux : le risque de développer un psoriasis est deux à

trois fois plus élevé chez les jumeaux monozygotes que chez les jumeaux hétérozygotes (**Guilhou, 2000**).

Des études ont montré que les chocs émotifs précipitent l'évolution d'un psoriasis dans 44 à 80% des cas (**Dubertret, 2009**). Il peut s'agir de chocs affectifs brutaux (rupture, deuil), d'évènements d'ordre matériel ou de stress professionnel. Le laps de temps entre la période de stress et l'apparition d'un psoriasis peut varier de 2 semaines à 6 mois (**Guillet et Cartier, 1999**).

Des agressions cutanées telles que frottements répétés, griffures, vaccination, chirurgie peuvent induire des lésions de psoriasis localisées : il s'agit du phénomène de Koebner. L'éruption est strictement limitée à la zone traumatisée. Ainsi, il est important de rappeler aux patients que le grattage ne fait qu'entretenir les lésions (**Dubertret, 2009 ; Guillet et Cartier, 1999**).

Le psoriasis peut être aussi causé par des médicaments. Les principaux médicaments pour lesquels la relation avec la maladie a été clairement établie sont les sels de Lithium (prescrits dans les états dépressifs) et les β -bloquants. Ces molécules peuvent induire ou aggraver un psoriasis en quelques mois. Les corticoïdes par voie générale sont également à éviter car ils peuvent entraîner, chez un patient déjà psoriasique, un phénomène de rebond incontrôlable avec complications vers l'érythrodermie (**Guillet et Cartier, 1999**).

L'alcool et le tabac sont des facteurs aggravants et de résistance thérapeutique. Ils sont favorables à l'apparition et au maintien du psoriasis mais peuvent même être liés à l'émergence de complications pouvant devenir invalidantes. A titre informatif, le risque de développer un psoriasis est multiplié par 2 pour une consommation de 25 cigarettes par jour sur un an [14].

Environ 10% des psoriasis débutent après une infection bactérienne ou virale, ce pourcentage étant plus important chez l'enfant et l'adolescent (30 à 50%). Il s'agit le plus souvent d'un psoriasis en gouttes. Le streptocoque (responsable d'infections des voies aériennes supérieures, surtout observées chez l'enfant) est le plus fréquemment incriminé (**Guillet et Cartier, 1999**). L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (HIV) peut également être associée à la survenue d'un psoriasis plus ou moins grave.

➤ Les maladies associées et conséquences : de nombreuses études ont signalé la coexistence du psoriasis et d'autres maladies systémiques graves. Les maladies

cardiovasculaires sont les plus souvent mentionnées, syndrome métabolique, y compris l'hypertension, la dyslipidémie et le diabète sucré, et la maladie de Crohn. Même les enfants présentent des taux de comorbidité accrus par rapport aux nourrissons non atteints ou à ceux atteints d'eczéma atopique (**Augustin et al., 2015 ; Augustin et al., 2010**).

La plupart des publications discutent de l'association entre les maladies cardiovasculaires et le psoriasis. Les patients diagnostiqués avec un psoriasis ont un fardeau accru d'athérosclérose subclinique et d'inflammation vasculaire (**Shaharyar et al., 2014**). Ils ont également des niveaux significativement plus élevés de lipides sériques, y compris les triglycérides et le cholestérol total, par rapport aux individus en bonne santé (**Robati et al., 2014**). De plus, le psoriasis est associé à une fibrillation auriculaire et un accident vasculaire cérébral, qui peuvent être aggravés chez les jeunes patients (**Ahlehoff et al., 2012**).

Cependant, il convient de noter qu'à l'heure actuelle, on ne sait pas si le psoriasis est un facteur de risque indépendant de développement de maladies cardiovasculaires. L'obésité ou la prise de poids s'est révélée être un facteur de risque indépendant de psoriasis. Le tabagisme est un autre facteur de risque (**Wolk et al., 2009**). La fréquence du syndrome métabolique, de la dépression et de la dysfonction érectile s'est également avérée significativement plus élevée chez les patients diagnostiqués avec un psoriasis (**Tasliyurt et al., 2014**). Dans certaines maladies et sous-groupes de patients, le psoriasis s'est révélé être un facteur de risque indépendant de stéatose hépatique non alcoolique (**Van der Voort et al., 2014**).

Malgré un nombre élevé d'études sur l'association du psoriasis avec la comorbidité, la causalité et l'indépendance de certaines maladies associées restent floues et nécessitent des recherches supplémentaires (**Parisi et al., 2015 ; Nijsten et Wakkee, 2009**).

Le psoriasis est une maladie visible qui peut avoir d'importantes répercussions sur la vie sociale, intime et professionnelle. Bien qu'il ne soit pas contagieux ni lié à un quelconque manque d'hygiène, le psoriasis peut susciter des réactions négatives et des regards insistants. Les patients ont donc parfois tendance à adopter une attitude d'évitement social: moins de sorties, peu ou pas d'activités sportives.

Pour cacher leur psoriasis, les patients ont également tendance à se couvrir davantage (manches longues, pas de jupes ni de shorts, etc.), ce qui contribue à altérer l'image corporelle et empêche l'exposition au soleil, pourtant bénéfique. Le psoriasis peut également être un obstacle dans la vie professionnelle, surtout dans les métiers qui supposent un contact direct avec les clients, comme la vente, la restauration, etc [15].

I.6 Épidémiologie du psoriasis

Le psoriasis est une maladie qui a certes été décrite parmi toutes les populations du monde, mais avec des prévalences variant selon la zone géographique et la race concernées (Johann *et al.*, 2007; Michael *et al.*, 2006; Langley *et al.*, 2005 ; Bowcock et Barker, 2003).

Ainsi, sa distribution varie sensiblement d'un pays à l'autre, avec des extrêmes de 0,2 % au Japon à 4,8% en Norvège (Johann *et al.*, 2007). Cette variabilité a toujours conforté l'hypothèse de facteurs environnementaux mais aussi de facteurs génétiques sous-jacents (Christophers *et al.*, 1987).

En effet, le psoriasis touche 11,8% de la population des Arctiques Kasach'ye en Russie, alors qu'il serait inexistant chez les Inuit d'Alaska, les Indiens d'Amérique du sud, les Samoan et les Aborigènes en Australie (Farber et Nall, 1998; Convil, 1962).

L'influence de l'ethnie devient particulièrement évidente en observant les écarts significatifs enregistrés aux Etats-Unis chez les Noirs (1,3 %) et les Blancs (2,5 %) (Johann *et al.*, 2007). A l'échelle mondiale, la plupart des séries de ces 20 dernières années estiment les psoriasiques à 1–3 % de la population générale (Howard et Tsuchiya, 1998; Farber *et al.*, 1986). Il est classique de dire que ce sont les populations blanches d'Europe et d'Amérique du Nord qui sont les plus touchées au Monde (Lewkowitz *et al.*, 2004).

Néanmoins des biais peuvent exister, en fonction de la méthode de recrutement des données: examen médical (Lomholt, 1963), dossiers médicaux/sécurité sociale (Boudaya *et al.*, 2004) et questionnaires ou sondages téléphoniques (Johann *et al.*, 2007).

I.7 Diagnostic différentiel du psoriasis

La clinique et les localisations du psoriasis sont tellement évocatrices qu'elles suffisent souvent à poser le diagnostic [16]. Au grattage, la plaque blanchit puis en continuant à l'aide d'une curette, l'abrasion des papilles dermiques fait apparaître des gouttelettes de sang : c'est le signe d'Auspitz aussi appelé « signe de la rosée sanglante » (Guilhou, 2000). Il permet d'orienter le diagnostic bien qu'il soit aussi retrouvé dans la dermite séborrhéique et l'eczéma chronique.

La biopsie cutanée n'est réalisée que très rarement et son enjeu dans le psoriasis est plus d'écarter d'autres pathologies cutanées que d'affirmer un diagnostic [16]. Elle est intéressante dans les formes cliniques atypiques pour constater les anomalies dermo-épidermiques (figure 6):

➤ Au niveau épidermique : la couche cornée est épaissie (hyperkératose) et les cellules qui la constituent ont conservé leurs noyaux (parakératose), ce qui traduit une maturation perturbée des kératinocytes. Des infiltrats à polynucléaires neutrophiles sont souvent observés (micro-abcès de Munro). La couche granuleuse est amincie, parfois même absente. Le signe le plus évocateur réside dans le fait que les crêtes épidermiques inter papillaires sont très allongées (acanthose), ce qui permet d'écarter pratiquement toutes les autres affections cutanées (Kempf *et al.*, 2009 ; Guilhou, 2000).

➤ Au niveau dermique : les papilles dermiques renferment des vaisseaux dilatés et tortueux qui modifient la microcirculation dermique en permettant le passage d'éléments sanguins et donc de l'infiltrat inflammatoire (principalement lymphocytaire). La membrane basale est altérée et d'importants échanges entre le derme et l'épiderme peuvent avoir lieu (Kempf *et al.*, 2009 ; Guilhou, 2000).

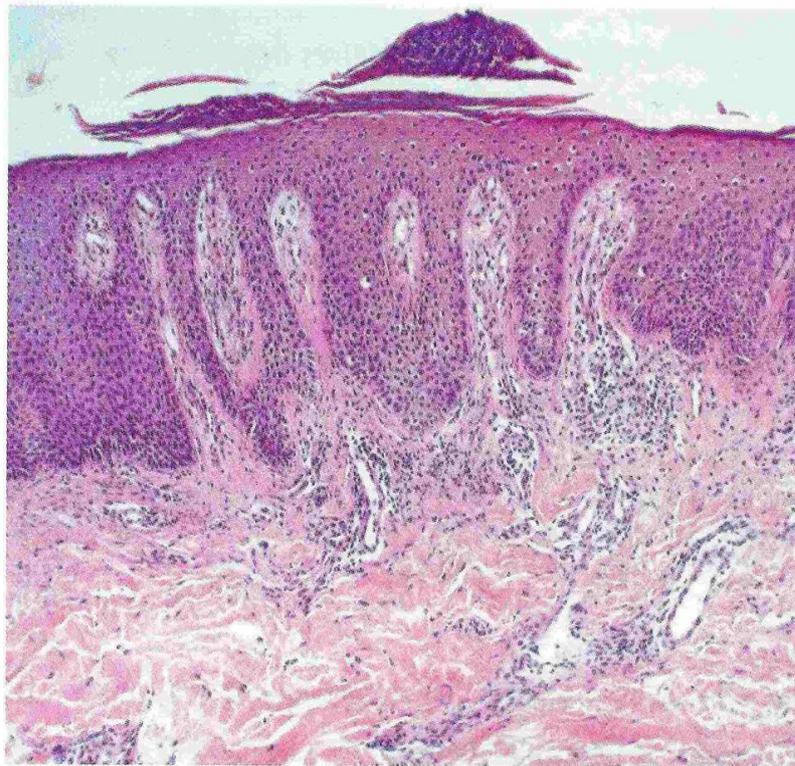


Figure 6 : Coupe histologique d'une peau psoriasique (Bessis *et al.*, 2005)

Chapitre

II

II. Le système immunitaire cutané

Longtemps, le revêtement cutané a été considéré comme un organe de protection passif. Mais au cours des dernières années, plusieurs découvertes ont permis de démontrer que la peau est non seulement la cible de maladies à mécanismes immunologiques, mais également un véritable organe immunocompétent (Nikkels *et al.*, 1991).

L'épiderme, première barrière entre le monde extérieur et le reste de l'organisme, possède en fait des cellules capables d'induire une réaction immunitaire appropriée, non seulement contre des antigènes extrinsèques, mais aussi contre des antigènes néoformés au sein de la peau. Le derme, site principal des événements physiopathologiques de la réponse immune, comporte en dehors des cellules qui font partie du système immunitaire général, des cellules immunocompétentes plus spécifiques au revêtement cutané (Nikkels *et al.*, 1991).

II.1. Les acteurs du système immunitaire cutané

Au niveau de l'épiderme, plusieurs types de cellules immunitaires sont en étroit contact avec les kératinocytes (Doebel *et al.*, 2017). On y trouve des phagocytes mononucléés de la famille des cellules dendritiques (DC) appelés cellules de Langerhans, des lymphocytes T CD8 résidents mémoires, et une sous population de lymphocytes T $\gamma\delta$, tel que les DETC (dendritic epithelial T cells) chez les souris, qui contribuent à la cicatrisation des plaies (figure 7) (Heath et Carbone, 2013).

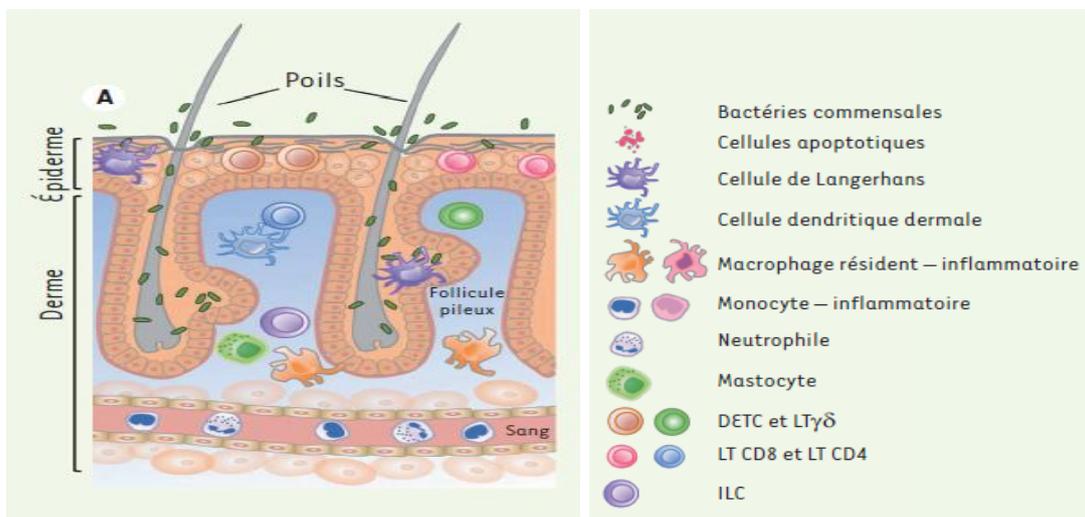


figure07 : Le système immunitaire cutané (Debroas *et al.*, 2018)

II.1.1. Les cellules

➤ Les cellules dendritiques (CD): ce sont de cellules clés de l'immunité cutanée (**Le Borgne et Dubois, 2007 ; Elbe-Bürger et Stingl, 2004**); les CD dermiques sont localisées principalement autour des vaisseaux. Elles expriment les marqueurs monocytaires et macrophagiques mais, contrairement aux CL, ne contiennent pas de granules de Birbeck et ne possèdent pas certaines molécules de surface comme le CD1a (**Doutre, 2009**).

La peau à épithélium pluristratifié comporte plusieurs populations de cellules dendritiques (DC) localisées dans les couches épithéliales et dans le tissu conjonctif sous-jacent. Les DC des couches basale et supra-basale de l'épithélium, c'est-à-dire les cellules de Langerhans (CL) forment un réseau par leurs dendrites en contact avec les cellules épithéliales (**Le Borgne et Dubois, 2007**).

➤ Les cellules de Langerhans (CL): représentent environ 2 à 4 % de la population cellulaire épidermique, leur densité varie de 200 à 1000 /cm² selon la localisation anatomique. Elles sont également présentes dans toutes les muqueuses pluristratifiées de l'organisme. D'origine médullaire, elles appartiennent au groupe des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) capables d'activer des lymphocytes T (LT) naïfs (**Valladeau, 2006**).

Les CL sont constituées d'un corps cellulaire plus ou moins arrondi et de prolongements dendritiques s'insinuant entre les kératinocytes. En microscopie électronique, elles se caractérisent par la présence d'organites intracytoplasmiques « en raquette », les granules de Birbeck, qui leur sont spécifiques. Les CL possèdent de nombreux marqueurs de membrane tels que CD45 ainsi que CD33 et CD13 propres aux lignées hématopoïétiques myéloïdes, CD1a caractéristique des thymocytes CD4⁺ CD8⁺, molécules d'adhésion (CD50, CD54, CD58), molécules du CMH de classe I et II, protéine S100, langérine (CD207) présente à la surface mais également dans le cytoplasme mais aussi des récepteurs de cytokines et chimiokines. Elles expriment également des récepteurs pour le fragment Fc des immunoglobulines, IgE en particulier, et pour certains facteurs du complément. Dans l'épiderme, leur fonction est de capturer les exo-antigènes par la voie des endosomes, de les apprêter et de les réexprimer en surface avec les molécules du CMH de classe II. Elles migrent ensuite dans le ganglion lymphatique (**Doutre, 2009**).

➤ Les kératinocytes : ont également un rôle important dans le SIC, capables de synthétiser diverses cytokines. A l'état basal, c'est surtout de l'IL1 mais lorsqu'ils sont activés, sont également produites IL2, IL3, IL6, IL10, TNF alpha et les facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF, GM-CSF, M-CSF). Ils expriment également des molécules d'adhésion qui jouent un rôle prépondérant dans le trafic lymphocytaire dans la peau. Dans certaines circonstances, les kératinocytes peuvent phagocyter les antigènes et les présenter aux LT (**Doutre, 2009**).

➤ Les cellules endothéliales des capillaires dermiques : à la fois cible et source de cytokines pro-inflammatoires, jouent un rôle pivot dans le recrutement des cellules leucocytaires circulantes. Lorsqu'elles sont activées, elles expriment à leur surface diverses molécules d'adhésion appartenant à 4 familles moléculaires : intégrines, molécules de la superfamille des immunoglobulines (ICAM1, ICAM2, ICAM3, VCAM1...), sélectines (ELAM1 ou sélectine E...) et glycoprotéines de type sialomucines, qui vont permettre l'adhésion des leucocytes à l'endothélium. Parmi celles-ci, la sélectine E qui joue un rôle primordial dans l'adhésion des LT au niveau des veinules post-capillaires, ceux-ci ayant des ligands spécifiques, en particulier le CLA (Cutaneous Lymphocyte Antigen) qui leur confère un tropisme particulier pour la peau (**Doutre, 2009**).

➤ Les mastocytes dermiques: sont capables, lorsqu'ils sont activés par l'intermédiaire de leurs récepteurs de membrane de libérer des substances vaso-actives et de synthétiser des médiateurs lipidiques (prostaglandines, leucotriènes) mais aussi de nombreuses cytokines et chimiokines, intervenant dans les mécanismes de défense anti-infectieuse principalement vis-à-vis des bactéries et des parasites (**Metz et al., 2008**).

➤ Des Lymphocytes T : répartis en proportion à peu près égale entre LT supprimeurs-cytotoxiques CD8+ et LT auxiliaires-inducteurs CD4+ sont présents dans le derme, autour des veinules post-capillaires. Il existe aussi quelques rares LT intra-épidermiques (**Doutre, 2009**).

➤ Les macrophages: sont également des cellules résidentes de la peau intervenant dans les réponses immunes (**Doutre, 2009**). Certaines des cellules impliquées dans le SIC possèdent à leur surface des récepteurs Toll-like (TLRs), une dizaine étant actuellement connus (**Delneste et al., 2007; Mc Inturff et al., 2005**). Il s'agit de protéines transmembranaires capables de reconnaître un

petit nombre de structures moléculaires (lipopolysaccharides, flagelline, fragments d'acides nucléiques...) propres aux micro-organismes, appelées (Pathogens Associated Molecular Patterns) (PAMPs), communes à de nombreux pathogènes (**Doutre, 2009**).

L'activation des TLRs par la liaison à leur ligand naturel conduit à une signalisation en cascade aboutissant à la translocation nucléaire de l'activateur transcriptionnel NF- κ B qui module la transcription d'un certain nombre de gènes-cibles. Ainsi, des gènes codant pour des chimiokines et cytokines pro-inflammatoires vont être activés, ceci aboutisse au recrutement local de diverses cellules telles que les polynucléaires et macrophages. L'activation des TLRs entraîne également la libération de certaines molécules antimicrobiennes naturelles (défensines) et l'augmentation des capacités de phagocytose et de bactéricidie des cellules qui les portent. La liaison TLR- ligand va aussi favoriser la production de cytokines agissant sur les LT, ce qui va permettre leur différenciation en LTh1 ou LTh2 et donc orienter le profil de la réponse immunitaire spécifique. Les TLRs peuvent parfois, lorsqu'ils sont activés, entraîner l'apoptose de la cellule qui les porte, permettant ainsi de s'en « débarrasser » quand elle est infectée par une bactérie intracellulaire ou un virus.

Le profil d'expression des TLR est différent d'un type cellulaire à l'autre ; ainsi, les kératinocytes expriment un vaste répertoire de TLRs, notamment ceux dont les ligands infectieux sont les plus nombreux et les mieux connus, TLRs 2, 3, 4 et 5.

Les TLRs peuvent aussi être activés par des ligands endogènes libérés par des cellules « agressées » lors des processus d'ischémie ou d'inflammation (**Doutre, 2009**).

II.1.2. Des molécules solubles

Différentes substances solubles interviennent dans les réponses immunes cutanées comme les écosanoïdes, leucotriènes et prostaglandines, dont l'action pro-inflammatoire est bien connue. Mais ce sont surtout les cytokines qui ont un rôle pivot en permettant les interactions entre les différentes cellules impliquées tant dans l'immunité innée qu'adaptative. Synthétisées à l'état basal et /ou après stimulation cellulaire, elles agissent en se liant à des récepteurs spécifiques de la membrane de leurs cellules cibles pouvant ainsi stimuler ou inhiber l'activation, la prolifération et/ou la différenciation de celles-ci. Au niveau cutané, toutes les cellules impliquées dans le SIC sont capables de synthétiser des cytokines.

D'autres composants solubles sont également impliqués comme les protéines du complément produites par les kératinocytes (**Doutre, 2009**).

II.2. Le système immunitaire cutané en action

En réponse à divers facteurs d'environnement, le système immunitaire élabore des mécanismes de défense naturelle (immunité innée appelée aussi naturelle ou non spécifique) et acquise (immunité adaptative ou spécifique). Au niveau de la peau, l'immunité innée est prédominante, en particulier dans la défense anti-infectieuse (**Elias, 2007**).

Il existe trois niveaux de protection :

II.2.1. L'épiderme (en particulier la couche cornée) (figure 8) :

Des études récentes donnent un rôle de première ligne à des protéines et peptides antimicrobiens (PAM), sécrétés par les kératinocytes, capables de contrôler la croissance bactérienne (**Schröder et Harder, 2006**). Certains sont exprimés de façon constitutive dans les zones les plus superficielles de l'épiderme et stockés dans la couche cornée, comme la RNase 7 ou la psoriasine, active contre *E. Coli*. D'autres PAMs sont inductibles, synthétisés dans la partie la plus profonde de l'épiderme en cas d'infection ou d'inflammation. Parmi ceux-ci et les plus importants sont les bêta-défensines hBD-2, actives contre les bactéries gram-, et hBD-3 ayant une activité antibactérienne à large spectre vis-à-vis des bactéries gram+ et -, et le LL 37 de la famille des cathélicidines, également actif vis-à-vis d'un grand nombre de bactéries gram+ et -. Certains PAMs ont aussi une action antivirale et antifongique (**Hazrati et al., 2006 ; Quinones-Mateu et al., 2003**).

Il a été démontré qu'en plus de leurs effets microbicides directs, les PAMs ont également différentes activités immunomodulatrices : mobilisation des CD8 et des LTs vers le foyer d'invasion microbienne, chimiotactisme des PN et des mastocytes...

Les phénomènes de régulation négative de l'expression des PAMs dans les kératinocytes sont mal connus. Il semble que certaines cytokines TH2 dépendantes (IL4, IL10, IL13) inhibent leur induction... (**Doutre, 2009**).

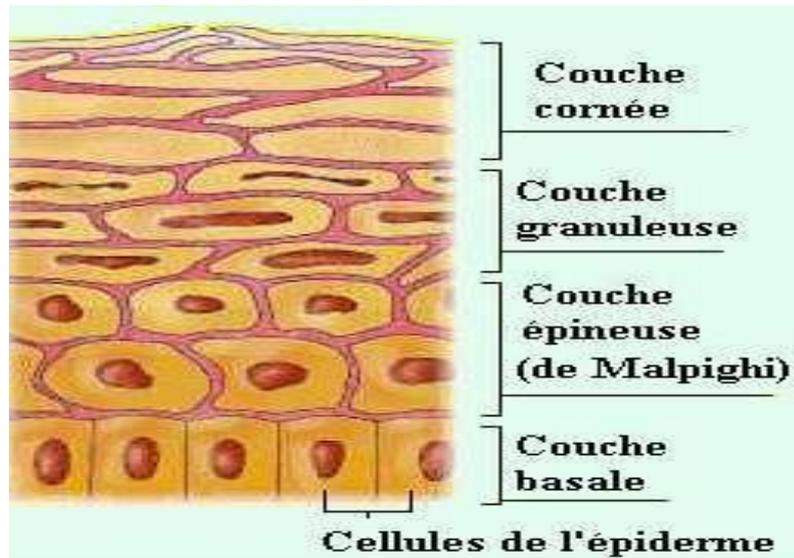


Figure 08 : coupe de l'épiderme [17]

II.2.2. Une réaction inflammatoire précoce

Quand l'agent infectieux a franchi la barrière épidermique, les PAMPs vont interagir avec les TLRs présents sur la membrane des kératinocytes, des cellules dendritiques, des mastocytes et des macrophages. Ces cellules activées deviennent effectrices (phagocytose des bactéries par les CD et les macrophages) et libèrent des médiateurs vasodilatateurs permettant l'exsudation plasmatique et des cytokines inflammatoires (Il1, Il6, TNF). La réaction inflammatoire précoce, conséquence de la perception par les cellules cutanées du signal de danger émis lors de l'intrusion de la bactérie dans les tissus, a pour but de limiter l'infection et de favoriser le recrutement des phagocytes du sang vers les tissus (**Doutre, 2009**).

II.2.3. Le recrutement des cellules effectrices de l'immunité innée

Sous l'effet des cytokines et chimiokines, l'endothélium des vaisseaux est activé et exprime des molécules d'adhésion qui vont permettre aux leucocytes de se fixer aux cellules endothéliales et de migrer vers le derme (figure 9). Le type de cellules recrutées dépend des cytokines produites au site de l'infection, elles-mêmes dépendantes du type de l'agent infectieux. Dans les infections bactériennes cutanées, ce sont des polynucléaires neutrophiles

qui sont recrutés responsables de la phagocytose puis de la destruction des bactéries, ceci permet d'arrêter le processus infectieux sans intervention de l'immunité spécifique.

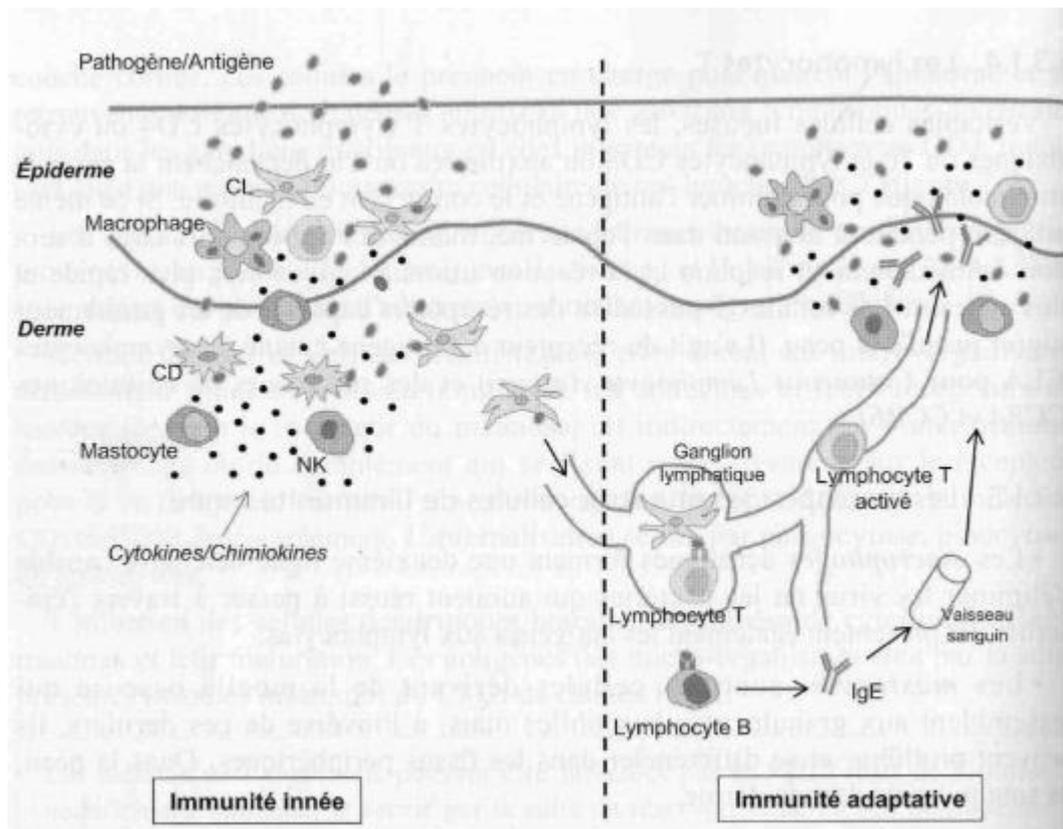


Figure 09 : Représentation simplifiée de la réaction immunitaire cutanée (Mélissopoulos et Levacher, 2012).

CL : cellule de Langerhans; CD: cellule dendritique du derme; NK: cellule Natural Killer

Lorsque la réponse innée s'avère insuffisante pour éliminer le danger, se met en place une deuxième ligne de défense, l'immunité adaptative ou spécifique. Les cellules rentrent alors dans un processus d'activation, encore appelée maturation, caractérisé par l'allongement des dendrites, l'apparition à leur surface de molécules de co-stimulation (B7, CD40...), le changement de profil des molécules d'adhésion, l'expression accrue de cytokines

activatrices des LT. Ces différentes modifications vont leur permettre de migrer à travers l'épiderme et le derme vers les ganglions de drainage et de présenter les peptides issus de la dégradation des molécules internalisées associées à des molécules du CMH de classe II aux LT porteurs de récepteurs spécifiques. Un second signal émis par des molécules de co-stimulation étant indispensable à leur activation, sont ainsi produits des clones spécifiques de l'antigène, LT CD8 cytotoxiques-effecteurs et LT CD4 régulateurs. Parmi ces LT, ont été récemment individualisés les LTh17 dont le rôle paraît particulièrement important dans les processus de la défense immunitaire. Ces lymphocytes sortent du ganglion, passent dans le canal thoracique puis dans le sang et se retrouvent dans la peau après avoir traversé l'endothélium vasculaire grâce à la présence de molécules d'adhésion (**Asarch *et al.*, 2008**).

Le rôle du SIC est de mettre en place des réactions de défense afin de préserver l'intégrité de l'individu mais aussi bien les micro-organismes que les cellules tumorales développant de nombreuses stratégies pour lui échapper (**Doutre, 2009**).

II.3. Facteurs modulateurs du système immunitaire cutané

Plusieurs facteurs peuvent jouer un rôle dans la modulation du système immunitaire cutané citons par exemple :

II.3.1. Les ultra-violets (UV)

Les UV, en particulier les UVB mais aussi les UVA, ont des effets biologiques sur le SIC de mieux en mieux connus (**Aubin, 2003 ; Schwartz, 2002**). Les CL sont considérées comme la principale cible des UV, ceux-ci inhibent leur pouvoir de présentation de l'antigène et leur capacité de stimuler des LT allogéniques. Mais après irradiation, d'autres modifications du SIC sont observées: augmentation de synthèse de cytokines immunosuppressives, en particulier l'IL10, inhibition de cytokines activatrices, telle que l'IL12 (**Ullrich et Schmitt, 2000**), induction de la production de LT régulateurs, ceci conduisant à une diminution des réponses immunes cutanées mais aussi systémiques pouvant expliquer le développement de tumeurs, la survenue d'infections en particulier virales, la diminution de fréquence des dermatites de contact.

Si les UV ont bien un rôle suppresseur sur l'immunité adaptative, leur action sur l'immunité innée a été moins étudiée. Des travaux récents montrent qu'ils pourraient au

contraire avoir un effet stimulant sur certains paramètres, comme par exemple la synthèse de différents types de PAM par les kératinocytes qui est augmentée après irradiation UV-B (Glaser *et al.*, 2009). Il est donc préférable de parler d'immunomodulation photo-induite que d'immunosuppression. L'indice de protection des produits antisolaires (FPS) repose sur la mesure de la dose érythémale minimale (DEM) avec et sans protecteur solaire mais ne tient pas compte de l'effet des UV sur le système immunitaire. Quelques études *in vitro* et *in vivo* ont tenté de définir un facteur de protection immune (IPF) en considérant différents paramètres de la réponse immune, comme les capacités fonctionnelles des CL et leur migration ou encore la production d'IL10, après irradiation, avec et sans photoprotecteurs (Stoebner, 2007 ; Cooper *et al.*, 2002).

II.3.2. Le vieillissement

Chez les sujets âgés, il existe des anomalies du SIC mais il est difficile de différencier celles qui sont directement liées au vieillissement chronologique de celles secondaires à d'autres facteurs tels que les UV mais aussi les carences nutritionnelles ou encore des maladies métaboliques comme le diabète (Sungerkötter *et al.*, 1997). Les différents acteurs du SIC sont intéressés : diminution du nombre des CL et de leur capacité de présentation aux LT (Grewe, 2001), anomalies quantitatives et fonctionnelles des LT, diminution de synthèse des cytokines par les kératinocytes, tout ceci conduit à une susceptibilité accrue aux infections, une augmentation de fréquence des cancers cutanés, une réponse atténuée aux vaccinations et à une diminution des réactions d'hypersensibilité de contact. Il semble s'agir plutôt d'une dysrégulation du SIC que d'une véritable immunosuppression.

II.3.3. Les traitements locaux

Différents médicaments topiques agissent sur le SIC (Sauder, 2005). Les dermocorticoïdes peuvent agir à plusieurs niveaux : diminution du nombre et surtout des fonctions de différentes cellules immunitaires, polynucléaires, CL, LT, mastocytes, action dépressive sur la synthèse de nombreuses cytokines comme l'IL1, l'IL2, l'IL3, l'IL4, l'IL5, l'IL6, l'IL8, le TNF alpha, l'interféron gamma... et de médiateurs de l'inflammation tels que les prostaglandines et les leucotriènes et inhibition de l'expression de molécules d'adhésion

indispensables aux interactions cellulaires. Ces différentes modifications du SIC expliquent la possible survenue d'infections cutanées favorisées par les dermocorticoïdes, d'autant que ceux-ci provoquent également une réduction des PAM dans la peau. Les immunosuppresseurs topiques tels que le tacrolimus inhibent la synthèse de cytokines pro-inflammatoires par les LT en empêchant la déphosphorylation du facteur de transcription Nf-ATp, en particulier l'IL2 mais aussi l'IL4 et l'IL5. Ils ont aussi un effet inhibiteur important sur les cellules dendritiques et les mastocytes. L'imiquimod agit tant sur l'immunité innée qu'adaptative (Novak, 2008 ; Sauder, 2003). En interagissant avec le TRL 7, cette molécule stimule la sécrétion de nombreuses cytokines pro-inflammatoires, en particulier l'IFN alpha mais aussi le TNF alpha, l'IL6, l'IL12, et induit l'apoptose des cellules infectées par des virus et des cellules tumorales. Il favorise également la synthèse de cytokines TH1 et diminue celle de cytokines TH2. Il active la migration des CD vers les ganglions et leur capacité de stimulation des LT ainsi que les LT cytotoxiques. Ces différents mécanismes d'action expliquent son activité antitumorale et antivirale.

Chapitre

III

III. Immunopathologie du psoriasis

Plusieurs facteurs peuvent déclencher les poussées de psoriasis, dont les traumatismes cutanés (phénomène de Koebner), les infections (comme l'infection à streptocoque bêta-hémolytique du groupe A impliqué dans certaines formes de psoriasis de l'enfant), certains médicaments (bêtabloquants, lithium, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [un vasoconstricteur], interféron alpha, antipaludéens de synthèse) et les chocs émotionnels (**Masson *et al.*, 2016**).

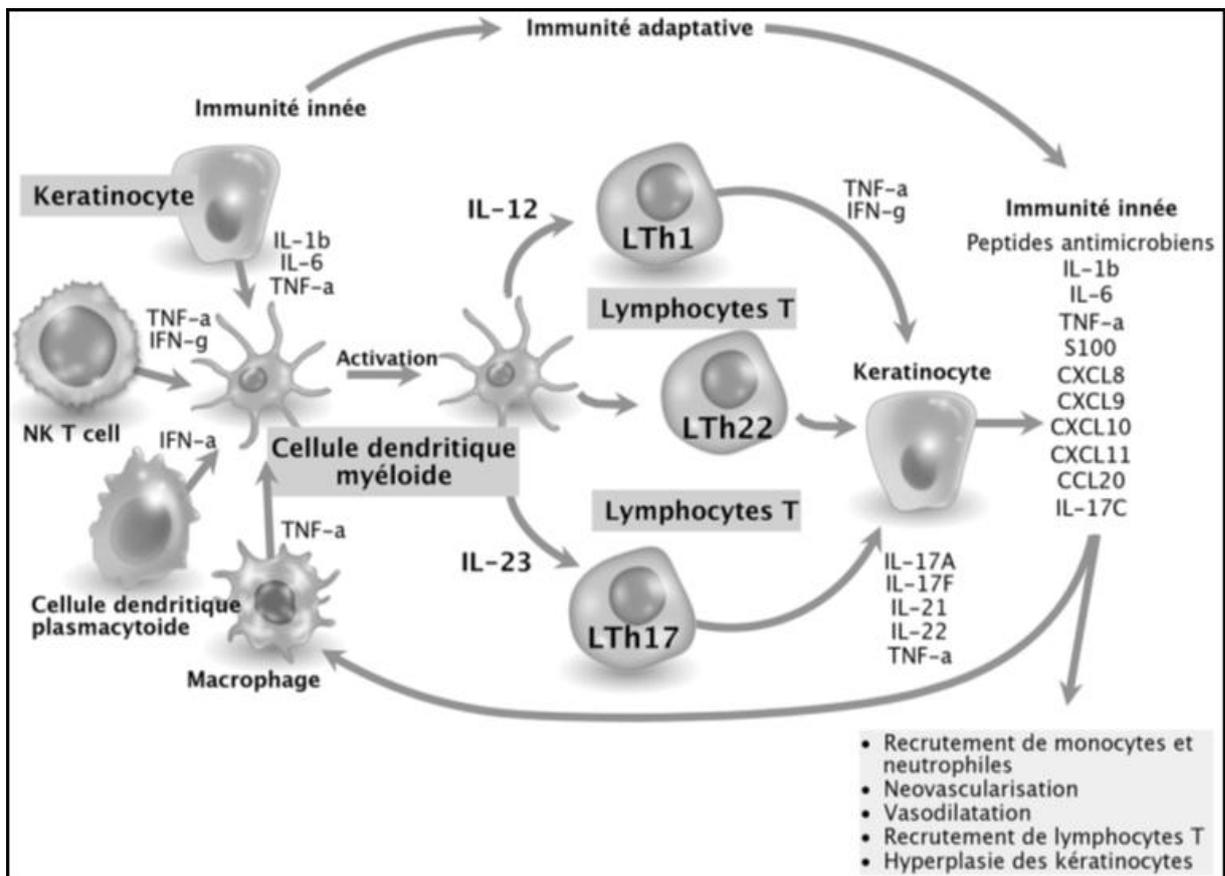
III.1. phase initiale : activation des cellules dendritiques

Dans la peau, trois populations de cellules dendritiques(CD) sont principalement identifiées: les cellules de Langerhans dans l'épiderme, les cellules dendritiques myéloïdes dermiques et les cellules dendritiques plasmocytoïdes (p CD) (**Nicolas, 2014**). Le nombre de ces cellules dendritiques (CD) est augmenté dans les lésions de psoriasis par rapport à la peau saine (**Masson *et al.*, 2016**).

Les facteurs déclenchant l'activation de ces cellules sont variés, mais une fois ces cellules activées, plusieurs cytokines (TNF α , IFN- α , IL-12, IL-23 et IL-15) sont sécrétées, recrutant les LT vers les CD et orientant la différenciation des LT en effecteur pro-inflammatoire (Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, etc.) ou en régulateur/suppresseur (LTh3, LTreg producteur d'IL-10 et TGF β) (**Nicolas, 2014**).

Dans le psoriasis, les DC sont activées par les molécules produites par les kératinocytes stressés (**Lowes *et al.*, 2013**) . Les CD myéloïdes dermiques sont activées par l'IL-1 et le TNF α et produisent IL-12 et IL-23, deux cytokines capables d'engager la différenciation des LT en Th1 et Th17 (Figure 10) (**Nicolas, 2014**).

À ce stade infra-clinique, les p CD infiltrent précocement la peau, elles s'activent par les complexes LL37/ADN ce qui induit la production d'IFN α capable d'augmenter l'activation des CD dermiques myéloïdes et leur synthèse d'IL-12/IL-23 (Nicolas, 2014). LL37 un peptide antimicrobien (aussi appelé hCAP18 (human Cationic Antimicrobial Protein 18), formerait un complexe avec l'ADN extracellulaire permettant son transport dans les compartiments endosomiques des DC (Masson *et al.*, 2016).



**Figure 10 : Interactions kératinocytes — cellules dendritiques — lymphocytes T :
le cercle vicieux de psoriasis (Nestle, 2009)**

L'événement initial menant à l'activation des pCD commence à être mieux connu et pourrait conforter l'hypothèse d'une origine auto-immune du psoriasis, à partir d'une reconnaissance anormale de l'ADN du soi (Lande *et al.*, 2007). Normalement, les pCD ne

s'activent pas en présence d'ADN du soi, mais le peptide antimicrobien LL37, surexprimé dans les kératinocytes psoriasiques, va se fixer sur cet ADN ce qui permet l'interaction du complexe ADN/LL37 sur le récepteur TLR9 et donc l'activation des p CD. De cette manière, LL37 apparaît comme un élément fondamental dans la rupture de tolérance à l'ADN du soi, conduisant à une réponse inflammatoire auto-immune, responsable du psoriasis (**Nicolas, 2014**).

III.2. Phase d'expansion clonale et de différenciation des lymphocytes T

L'interaction entre les CD et les LT met en jeu de nombreuses molécules. La reconnaissance du complexe CMH/peptide antigénique par un récepteur T (TCR) spécifique de l'antigène constitue le premier signal d'activation des LT naïfs. Dans le psoriasis, les peptides sont principalement présentés par les molécules du CMH-II, qui stimulent les LT auxiliaires CD4⁺ (Th). À l'endroit précis du contact CD/LT, se forme alors une zone de rapprochement serré pour un contact durable de quelques minutes : c'est la « synapse immunologique »(**Nicolas, 2014**).

L'activation complète du LT nécessite ensuite des signaux de co-stimulation qui constituent le second signal. Il est assuré par des ligands de surface spécifiques qui relient les CD aux LT : ICAM-1 à LFA-1, LFA-3 à CD2 et B7 (CD80/CD86) à CD28. Ces signaux de co-stimulation renforcent le premier signal et permettent la différenciation et l'expansion clonale des LT. Une présentation d'antigène (premier signal) sans second signal ne permet pas l'activation lymphocytaire et induit au contraire une anergie (tolérance), avec une résistance des LT à toute stimulation ultérieure par les APC (**Nicolas, 2014**).

À cette étape de l'activation, survient alors le troisième signal. Il correspond à la sécrétion de cytokines par la CD, induisant la différenciation des LT CD4⁺ en cellules effectrices, puis leur prolifération. Il existe différents types de LT CD4⁺ effecteurs (Th1, Th2, Th17, Th22), dont le phénotype dépend directement du type de cytokines libéré par la CD. Dans le psoriasis, l'IL-12 et l'IL-23 sont retrouvées de façon accrue au cours du troisième signal: elles favorisent respectivement l'émergence de lymphocytes Th1, Th17 et Th22(**Wilson et al., 2007**).

III. 3. Le rôle des lymphocytes Th1 et Th17

Les différentes populations de lymphocytes T CD4 (telles que Th1, Th2, Th17, ou T régulateurs) sont caractérisées notamment par leurs profils de sécrétion cytokiniques particuliers : IFN- γ et TNF- α pour les Th1, IL-4 pour les Th2 (Figure 11). La découverte, en 2000, de la protéine p19 et de son association à la sous-unité IL-12p40 pour constituer l'IL-23 (Oppmann *et al.*, 2000), a permis une avancée majeure dans la compréhension des maladies inflammatoires (Langrish *et al.*, 2005 ; Cua *et al.*, 2003).

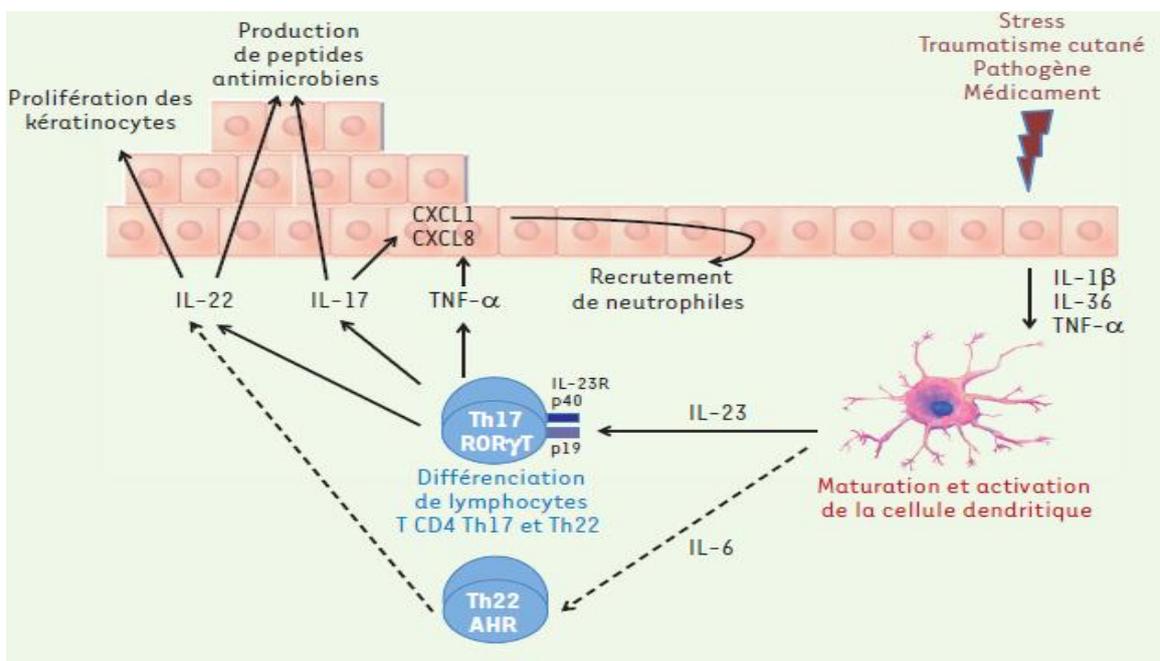


Figure 11 : Immunopathologie du psoriasis (Masson *et al.*, 2016).

L'IL-12 est un hétérodimère constitué des sous-unités p40 et p35. Avant même la découverte de l'IL-23 et l'élucidation de sa structure, des niveaux élevés de p40 avaient été trouvés au niveau de la peau lésionnelle dans le psoriasis (Yawalkar *et al.*, 1998). Ils avaient été attribués à la présence d'IL-12 (qui était alors l'interleukine constituée de cette sous-unité), contribuant à donner un rôle important à cette cytokine dans la physiopathologie de la maladie.

L'IL-12 stimulant la différenciation Th1, le psoriasis était ainsi considéré comme une maladie associée aux lymphocytes de type Th1. Les lymphocytes Th1 activés sécrètent de l'IFN- γ et du TNF- α qui induisent dans les cellules cibles (kératinocytes, cellules endothéliales et leucocytes) des voies de signalisation (STAT [signal transducer and activator of transcription]-1, NF [nuclear factor]- κ B) qui régulent l'expression de diverses molécules impliquées dans la réponse inflammatoire. Ces molécules comprennent, entre autres, l'iNOS (inducible nitric oxide synthétase), enzyme catalytique exprimée par les kératinocytes responsables de la production de NO (oxyde nitrique), un puissant vasodilatateur (**Bruch-Gerharz *et al.*, 1996**), CXCL9 (chemokine [C-X-C motif] ligand 9) (également appelé MIG [monokine induced by IFN- γ]) (**Goebeler *et al.*, 1998**), CXCL10 (ou IP-10 [interferon gamma-inducible protein 10]) (**Gottlieb *et al.*, 1988**), ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) (**Griffiths *et al.*, 1989**), IL-8 (**Lemster *et al.*, 1995**), et VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1) (**Groves *et al.*, 1993**) qui attirent les cellules mononucléées, ou le VEGF (vascular endothelial growth factor) qui stimule l'angiogenèse (**Xia *et al.*, 2003**).

En fait, l'IL-12p35 (constituant l'IL-12 spécifique des lymphocytes Th1) n'est pas augmentée dans la peau psoriasique contrairement à l'IL-23p19 (spécifique de l'IL-23). Il semble ainsi plus probable que l'IL-23, et non l'IL-12, puisse jouer un rôle dans la physiopathologie de la maladie (**Lee *et al.*, 2004**).

De plus, l'ustekinumab, un anticorps thérapeutique dirigé contre la sous-unité p40, efficace dans le psoriasis, dont on pensait qu'il était spécifique de l'IL-12, inhibe également l'IL-23 (**Luo *et al.*, 2010**).

Une sous-population de lymphocytes T CD4 producteurs d'IL-17 qui sont induits après stimulation par l'IL-23, fut découverte en 2003 et nommée « Th17 » (**Aggarwal *et al.*, 2003**). La différenciation des lymphocytes naïfs en lymphocytes Th17 nécessite l'IL-17 et le TGF- β qui activent le facteur de transcription ROR- γ T. L'activation de ROR- γ T augmente la synthèse par les cellules d'IL-17A et d'IL-23R (le récepteur à l'IL-23). L'IL-23, produite entre autres par les CD, achève la différenciation des lymphocytes en Th17 (**Segura *et al.*, 2013 ; Wilson *et al.*, 2007**). À noter que la peau psoriasique présente de grandes quantités de lymphocytes Th1 et Th17 (**Lowes *et al.*, 2008**). Les lymphocytes Th17 produisent de l'IL-17,

de l'IL-22 et du TNF- α . Ces cytokines permettent le recrutement au niveau du tissu de cellules inflammatoires, l'hyperplasie kératinocytaire et induisent la production de médiateurs, dont certains diffèrent de ceux induits par les Th1, qui stimulent l'angiogenèse :

- MCP-1 (macrophage chemoattractant protein-1) (**Brembilla *et al.*, 2013**) induit la migration des monocytes sanguins vers les tissus.
- Gro α (growth-related oncogene α) (**Cheung *et al.*, 2008**) stimule le recrutement des neutrophiles.
- G-CSF (granulocytes colony-stimulating factor) et GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) favorisent la production médullaire de cellules phagocytaires (**Schwarzenberger *et al.*, 2000**) ;
- IL-6 et prostaglandine E2 (PGE-2), amplifient l'inflammation locale (**Ogura *et al.*, 2008**).

Chapitre

IV

IV. Les biothérapies dans le traitement du psoriasis

IV. 1. Les agents anti-TNF α

IV. 1. 1. La cible des 3 anti-TNF α

Le TNF α est une des molécules au centre de l'inflammation psoriasique. Il joue un rôle dans l'initiation et la persistance des lésions de psoriasis. Le TNF α est produit par de nombreux types cellulaires dont les lymphocytes T et les kératinocytes. Ces cellules porteuses du récepteur au TNF α , sont activées, et vont à leur tour, sécréter à nouveau du TNF α . C'est une boucle auto amplificatrice. Parmi ses nombreuses actions, le TNF α entraîne la prolifération des lymphocytes T et il a une action pro-inflammatoire directe et indirecte. Il agit par l'intermédiaire de récepteurs membranaires sur la voie pro-inflammatoire de signalisation NF- κ B. Le NF- κ B est un facteur de transcription qui se lie à l'ADN, et entraîne la transcription de gènes codant des protéines de l'inflammation. Ce facteur régit de nombreux mécanismes cellulaires, prépondérant dans les phénomènes inflammatoires.

La surexpression, présente dans le psoriasis, de certaines cytokines telles que l'IL-17, l'IL-1 ou le TNF- α entraîne une suractivité de la voie NF- κ B et donc une activation de l'inflammation.

Le TNF α augmente l'expression des molécules d'adhérences ICAM-1 et VCAM-1 qui permettent le recrutement des leucocytes sanguins dans la plaque de psoriasis, ce qui provoque une amplification de la réponse inflammatoire (**Rozieres et al., 2006**).

Les récepteurs du facteur nécrosant des tumeurs (TNFR) de 55-kilodaltons (p55) et de 75-kilodaltons (p75) existent naturellement sous des formes membranaires et solubles. On distingue les anticorps anti-TNF α (l'adalimumab et l'infliximab) et les anti-récepteurs solubles du TNF α (l'éta nercept) (**Rozieres et al., 2006**).

IV. 1. 2. Les différents anti-TNF α

➤ L'Etanercept ENBREL : l'éta nercept est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la

puvathérapie. De même, l'étanercept est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent en cas de contrôle inadéquat, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques, ou à la photothérapie. L'étanercept permet aussi le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur (Rozieres *et al.*, 2006 ; [19]).

L'étanercept est une protéine de fusion, c'est un dimère, constitué du domaine de liaison extracellulaire du récepteur TNF α R p75, et du domaine Fc de l'IgG1 humaine. Grâce à son fragment Fc, la molécule a une demi-vie plus longue. C'est donc un récepteur soluble qui mime la cible du TNF α . Cet immunomodulateur fixe le TNF α soluble, et inhibe de manière compétitive la liaison du TNF α à ses récepteurs cellulaires (Figure 12). L'étanercept présente une affinité supérieure pour le TNF α par rapport aux récepteurs. Par conséquent, l'activité biologique du TNF α est bloquée (Rozieres *et al.*, 2006 ; [19]).

Modulation de l'action du TNF

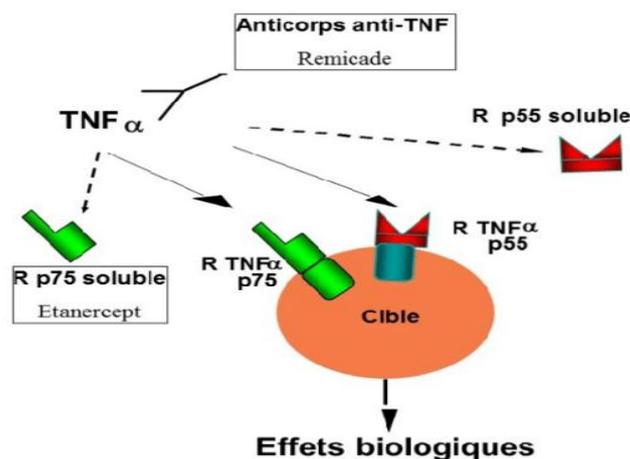


Figure 12 : Modulation de l'action du TNF α [18]

➤ L'Adalimumab HUMIRA : l'adalimumab est indiqué pour le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez l'adulte lorsque la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate. L'adalimumab est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes, mais aussi dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère chez les enfants à partir de 4 ans et les adolescents, en cas de

réponse insuffisante à un traitement topique et aux photothérapies, ou lorsque ces traitements sont inappropriés (**Rozieres et al., 2006 ; [19]**).

L'Adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant de type IgG1. Il se lie donc de manière spécifique au TNF α et empêche sa liaison aux récepteurs membranaires TNFR p55 et TNFR p75 (**Rozieres et al., 2006 ; [19]**)

➤ L'Infliximab REMICADE : l'infliximab est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère des patients adultes en cas d'échec, de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques, y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.

L'infliximab est utilisé pour le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les patients adultes quand la réponse à un traitement de fond précédent a été inadéquate. L'infliximab doit être administré en association avec le méthotrexate, ou seul chez les patients qui ont montré une intolérance au méthotrexate ou chez lesquels le méthotrexate est contre-indiqué (**Rozieres et al., 2006 ; [19]**).

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique humain/murin de type IgG1, constitué de 25% de séquences murines et 75% de séquences humaines. La partie Fab, qui correspond aux régions variables des chaînes lourdes et légères, est le site de fixation du TNF α . Le fragment Fc est humain afin de diminuer l'immunogénicité de cet anticorps. Il se lie avec une grande affinité, à la fois aux TNF α solubles, aux TNF α membranaires, mais aussi sur les complexes TNF α -récepteurs déjà formés. Néanmoins, il ne se lie pas à la lymphotoxine α (TNF β). Il entraîne également une apoptose de certaines cellules (lymphocytes T, macrophages) qui expriment la forme membranaire du TNF- α à leur surface. Cette molécule est la plus efficace des anti-TNF. Cependant, certains effets indésirables sont augmentés tels que les chocs anaphylactiques ou des hypersensibilités retardées (**Rozieres et al., 2006 ; [19]**).

IV. 1. 3. Les effets indésirables des anti- TNF α

Un patient sous anti- TNF α présente un risque majoré d'infections. Des atteintes hématologiques, telles que des agranulocytoses, des thrombopénies, des anémies ou des

aplasies sont des effets indésirables possibles qui nécessitent une surveillance biologique et clinique accrue.

Ces biothérapies peuvent engendrer des anti-anticorps et par conséquent, une résistance au traitement. Une tolérance peut s'instaurer au fil du traitement. C'est pourquoi une diminution de l'efficacité peut être observée chez certains patients.

Certaines personnes peuvent développer une hypersensibilité au médicament : un angioœdème (ou œdème de Quincke), un urticaire, ou une réaction anaphylactique. Pour tous les anti- TNF α , il peut y avoir des réactions au site d'injection : des érythèmes, des prurits, des douleurs, ou des œdèmes.

L'injection d'infliximab entraîne des réactions aiguës : de la fièvre, des frissons, des prurits, des urticaires, des dyspnées, des douleurs thoraciques, des hypotensions ou des hypertensions artérielles ; et des réactions retardées qui se manifestent 3 jours à 12 jours après la perfusion : des myalgies, des arthralgies, de la fièvre, des éruptions cutanées.

Les anti-TNF α peuvent être responsables d'effets secondaires cardiovasculaires peu fréquents (une arythmie, une insuffisance cardiaque), ou d'épisodes de démyélinisations du SNC ou périphérique, et de certains cancers. Rarement, des effets indésirables cutanéomuqueux tels que, des syndromes de Stevens- Johnson et des syndromes de Lyell, ont été déclarés pour les 3 anti-TNF α . Paradoxalement, il peut être observé une première atteinte ou une aggravation de psoriasis de manière fréquente pour l'infliximab et l'adalimumab, et peu fréquente pour l'étanercept.

Enfin, d'autres effets indésirables peuvent être observés dont des troubles gastro-intestinaux (à type de nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées), de la fatigue, des insomnies, des dépressions, des sensations vertigineuses, des céphalées et des douleurs dorsales. Les tumeurs bénignes et malignes sont rares chez les patients sous anti-TNF α , mais l'incidence est plus élevée que dans la population générale ([19] ;Tse, 2013).

IV. 1. 4. Contre-indications

A cause des effets indésirables des anti-TNF α , il en découle des contre-indications pour leur utilisation chez certains profils de patients. Il est contre indiqué d'utiliser des anti-TNF α chez un patient atteint d'infections actives qu'elles soient aiguës ou

chroniques, générales ou locales, ainsi que chez un patient présentant une hypersensibilité à l'un des composants. L'infliximab et l'adalimumab sont contre-indiqués chez les insuffisants cardiaques modérés ou sévères **(Paulignan et Colacios, 2018)**.

IV.1.5 Précaution d'emploi avant le traitement par anti- TNF α

Les principaux effets secondaires autour desquels vont s'organiser la surveillance clinique et biologique des anti-TNF α , donnent lieu à des bilans avant l'initiation du traitement **(Paulignan et Colacios, 2018)**.

Un bilan infectieux complet doit être réalisé avant l'initiation du traitement par anti-TNF α . Il faut effectuer une sérologie du VHB, du VHC, et du HIV. Une radiographie pulmonaire ou une intradermoréaction (IDR) pour détecter une tuberculose, qu'elle soit active ou latente, car il existe un risque d'aggravation ou de réactivation. Il faut rester vigilant car une IDR peut s'avérer faussement négative chez un patient immunodéprimé ou sévèrement malade. Pour un patient atteint d'une tuberculose active, le traitement par anti TNF α ne peut être initié. Pour un patient pour lequel une tuberculose latente a été diagnostiquée, un traitement antituberculeux prophylactique approprié doit être mis en œuvre. Puis, il convient de peser la balance bénéfice risque avant d'initier un traitement d'anti TNF chez ce patient. Certains signes doivent mener le patient à consulter (toux persistante, fièvre, amaigrissement).

Les vaccins doivent être à jour. Il faut vérifier l'absence de foyers infectieux mycosiques, bactériens, viraux, ou parasitaires. **(Paulignan et Colacios, 2018)**.

Un bilan hématologique doit être réalisé pour connaître la CRP, les leucocytes, la NFS, car des cas de leucopénies, de thrombopénies, de neutropénies, et d'aplasies médullaires ont été rapportés chez les patients sous anti-TNF α . Certains symptômes tels qu'une fièvre persistante, des ecchymoses, une hémorragie, une pâleur doivent pousser le patient à consulter un médecin **(Paulignan et Colacios, 2018)**.

Un ECG doit être réalisé avant l'initiation du traitement, et une attention particulière doit être portée aux insuffisants cardiaques légers (classe I/II de la NYHA) **(Paulignan et Colacios, 2018)**.

Le dosage de la β HCG est systématique chez les femmes en âge de procréer. On propose systématiquement de mettre en place une contraception efficace. Pour l'éтанercept, un taux plus élevé de malformations congénitales majeures a été observé dans le cadre d'une étude observationnelle comparant des grossesses exposées à l'éтанercept au cours du premier trimestre avec des grossesses non exposées à l'éтанercept ou autres anti-TNF α . De plus, l'éтанercept passe la barrière placentaire. On observe une immunosuppression chez l'enfant à naître et le nouveau-né. C'est pourquoi, il est déconseillé d'utiliser l'éтанercept chez la femme enceinte. Si cette dernière a été exposée durant la grossesse à ce médicament, le nourrisson ne doit pas être vacciné avec un vaccin vivant durant les 16 semaines suivant la dernière dose d'éтанercept reçue par la mère. Pour l'infliximab, les recommandations sont les mêmes. Il n'a pas été observé de malformations lors de grossesse sous infliximab mais les données sont peu nombreuses. Ce médicament a été détecté dans le sérum du nourrisson jusqu'à 6 mois après la naissance. Malgré l'absence de connaissance sur le passage du médicament dans le lait maternel, on sait que les immunoglobulines humaines sont excrétées dans le lait maternel et que l'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique humanisé à 75% de type IgG1. Par conséquent, l'utilisation de l'infliximab pendant la grossesse et l'allaitement est déconseillée **(Paulignan et Colacios, 2018)**.

Pour l'adalimumab, les connaissances sont aussi très limitées. L'adalimumab est un anticorps monoclonal totalement humain de type IgG1, mais on ignore s'il est excrété dans le lait maternel. L'administration d'adalimumab pendant la grossesse et l'allaitement n'est pas recommandée. Il faudra donc attendre 5 mois avant de pouvoir vacciner avec des vaccins vivants ou d'allaiter le nourrisson après la dernière administration d'adalimumab **(Paulignan et Colacios, 2018)**.

Néanmoins, la balance bénéfice risque sera évaluée pour décider ou non de la poursuite du traitement pendant la grossesse ou l'allaitement. Un traitement par anti-TNF α , après concertation entre les médecins et la patiente, pourra être maintenu jusqu'au deuxième trimestre révolu de grossesse (risque sévère pour la mère ou pour l'évolution de la grossesse). En cas d'apparition de grossesse sous traitement, il n'est pas préconisé de proposer une interruption de grossesse. Une attention particulière doit être portée sur le risque infectieux fœto-maternel, et sur le futur calendrier vaccinal de l'enfant **(Paulignan et Colacios, 2018)**.

Des examens cutanés périodiques sont recommandés pour éviter le développement de mélanomes et de carcinomes (**Paulignan et Colacios, 2018**).

Une évaluation neurologique doit être effectuée avant la mise en place du traitement. Les antagonistes du TNF peuvent être responsables de l'exacerbation ou de l'apparition de maladies démyélinisantes du SNC (par exemple: la sclérose en plaque), ou périphérique (par exemple: le syndrome de Guillain-Barré) (**Paulignan et Colacios, 2018**).

La perfusion en IV se fait en milieu hospitalier car il y a un risque allergique important (des chocs anaphylactiques et des réactions d'hypersensibilité retardée) avec l'infliximab. Il y a donc une prémédication préventive (**Paulignan et Colacios, 2018**).

Les vaccins sont à administrer idéalement minimum 3 semaines avant l'instauration d'un traitement par anti-TNF α . Les vaccins vivants, tels que la fièvre jaune, la rougeole, les oreillons, la rubéole, sont contre indiqués sous traitements anti-TNF α et pendant les 3 mois suivants l'arrêt du traitement. Ils peuvent causer une maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Cependant, la vaccination anti pneumococcique (tous les 5 ans), le DTP, et la vaccination antigrippale avec un vaccin trivalent inactivé (tous les ans), sont recommandés pour un patient sous anti-TNF α (**Paulignan et Colacios, 2018**).

L'utilisation concomitante d'anti-TNF α ou associé avec l'anakinra (antagoniste du récepteur de l'IL-1) n'est pas recommandée, en partie à cause d'une augmentation du taux d'infections graves et de l'absence de bénéfice clinique supérieur (**Paulignan et Colacios, 2018**).

Lors d'une chirurgie programmée, l'éta nercept doit être stoppé 15 jours avant, l'adalimumab et l'infliximab 4 semaines avant l'opération, puis il faut attendre la cicatrisation complète avant la reprise du traitement. En ce qui concerne une chirurgie urgente, l'anti-TNF α sera arrêté jusqu'à cicatrisation complète. Les soins buccodentaires habituels (détartrage, carie) ne nécessitent pas l'arrêt du médicament. Pour des interventions à risque infectieux plus élevé (extraction dentaire, abcès), on peut interrompre le traitement 2 semaines avant (éta nercept) ou 4 semaines avant (influximab, adalimumab). Cette mesure de précaution peut être complétée par la mise en place d'une antibioprofylaxie. Selon l'urgence de la situation, certains délais peuvent ne pas être respectés (**Paulignan et Colacios, 2018**).

Il est important de préciser au patient, surtout lors de la première délivrance, les conditions de conservation de ces médicaments. Avant ouverture, l'étanercept peut être conservé à moins de 25°C pendant 4 semaines. Avant ouverture, l'adalimumab doit être conservé uniquement entre 2 et 8°C (Goëb *et al.*, 2013).

IV .2. L'inhibiteur de l'IL-12 et IL-23 (l'Ustekinumab STELARA)

IV .2.1. Structure et mode d'action

Le Stelara est une solution injectable disponible en flacon ou en seringue pré-remplie contenant 45 ou 90 mg d'ustekinumab, le principe actif, pour soigner le psoriasis. Il est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans, n'ayant pas répondu, étant intolérant à d'autres traitements systémiques (ciclosporine, méthotrexate, puvathérapie), ou présentant une contre indication. Il est aussi indiqué dans le rhumatisme psoriasique chez l'adulte, seul ou en association avec le méthotrexate, dans le cas où la réponse a été insuffisante à d'autres traitements anti-rhumatismaux non biologiques. Le stelara, dosé à 130mg utilisé en IV, est réservé à l'usage hospitalier afin de traiter la maladie de crohn avec des doses initiales allant de 260 à 520 mg.

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal IgG1κ anti-IL-12/23 entièrement humain produit par une lignée cellulaire murine de myélome en utilisant une technique d'ADN recombinant [20].

Les cytokines IL-12 et IL-23 sont des protéines hétérodimériques constituées de deux sous-unités : p35 et p40 pour l'IL-12 ainsi que p19 et p40 pour l'IL-23 (Figure 13). Le lymphocyte T CD4⁺ activé peut se différencier en lymphocyte Th1 et Th17 selon l'environnement cytokinique. En effet, la différenciation de lymphocytes T CD4⁺ en Th1 et Th17 est induite respectivement par l'IL-12 et par l'IL-23. L'ustekinumab se lie avec une forte affinité et spécificité à la sous-unité protéique p40, ce qui bloque la liaison de l'IL-12 et de l'IL-23 sur leurs récepteurs (Figure 13). En effet, la p40 de l'IL-12 et l'IL-23 se lie au récepteur protéique IL-12Rβ1 situé à la surface des cellules immunitaires (Yeilding *et al.*, 2012).

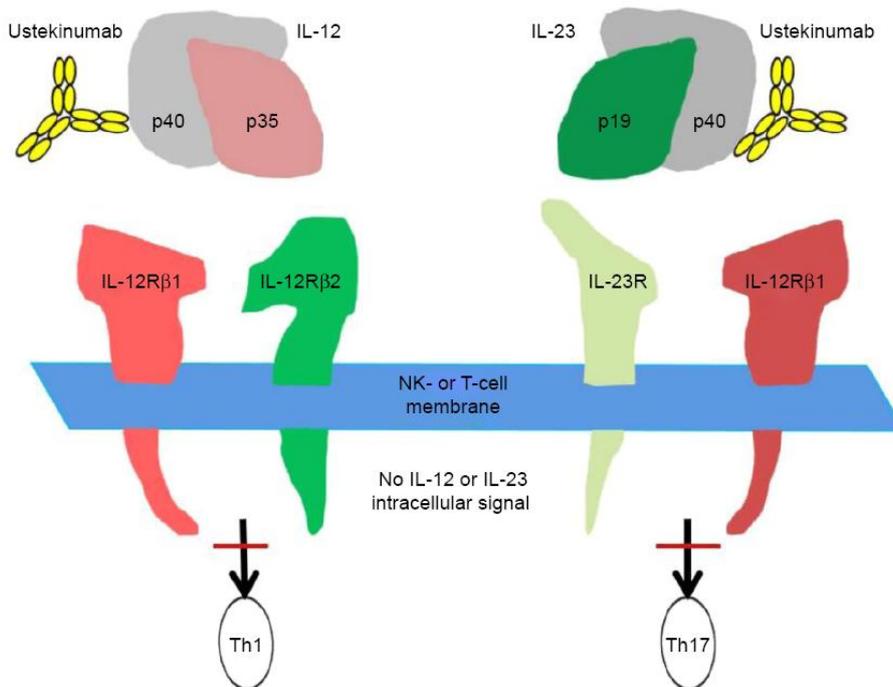


Figure 13: Illustration de l'ustekinumab, de l'IL-12, de l'IL-23, et de leurs récepteurs (Benson *et al.*, 2011).

Le rôle de l'ustekinumab dans la cytotoxicité médiée par le complément ou par les anticorps des cellules ayant des récepteurs IL-12Rβ1 est peu probable car l'ustekinumab ne peut pas se lier à IL-12 ou à l'IL-23 si elles sont déjà fixées sur le récepteur IL-12Rβ1. En inhibant l'action des IL-12 et IL-23 dans l'activation des cellules immunitaires, l'ustekinumab stoppe les signaux et les cascades cytokiniques jouant un rôle important dans la pathologie psoriasique (Yeilding *et al.*, 2012).

IV .2.2. Effets indésirables

On prend en compte les effets indésirables survenus au cours des études cliniques concernant le traitement du psoriasis avec l'ustekinumab et ceux rapportés depuis sa commercialisation. La plupart des effets indésirables sont légers et ils ne nécessitent pas l'arrêt du traitement (Paulignan et Colacios, 2018).

Ainsi, on peut dénombrer des effets indésirables fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$): des infections des voies respiratoires supérieures, des rhinopharyngites, des céphalées, des

troubles gastro- intestinaux (diarrhées, nausées, vomissements), des prurits, des dorsalgies, des dorsalgies, des arthralgies, de la fatigue, des érythèmes et des douleurs au point d'injection **(Paulignan et Colacios, 2018)**.

Parmi les effets indésirables peu fréquents ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), on peut citer des réactions d'hypersensibilité (rash, urticaire), des dépressions, paradoxalement des psoriasis pustuleux, de l'acné, des paralysies faciales, des réactions au site d'injection (hémorragie, hématome, induration, gonflement et prurit), des infections dentaires, vulvo-vaginales, et des voies respiratoires **(Paulignan et Colacios, 2018)**.

Dans les effets indésirables rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), on retrouve les réactions d'hypersensibilité graves (anaphylaxie, angioedème), et des érythrodermies **(Paulignan et Colacios, 2018)**.

En ce qui concerne le risque infectieux, l'ustekinumab est un immunomodulateur donc potentiellement, ce traitement peut augmenter les risques d'infections graves (bactériennes, virales, fongiques). Il convient alors de traiter toute infection présente chez le patient, avant l'initiation de la thérapie. La tuberculose active ou latente doit être diagnostiquée et traitée lors du bilan pré-thérapeutique.

Comme pour tout traitement immunomodulateur, le risque de développer des tumeurs malignes cutanées et non cutanées, est augmenté. Pour les cancers de la peau, un suivi dermatologique doit être efficient avant et pendant le traitement par l'ustekinumab. Pour la vaccination, les règles sont les mêmes que pour les anti-TNF α . Pour les vaccins vivants viraux (par exemple le PRIORIX) ou bactériens (par exemple le BCG), le traitement par l'ustekinumab peut être initié 2 semaines après la fin des vaccinations, et doit être arrêté au moins 15 semaines avant s'il est déjà en cours. Comme pour les biothérapies vues précédemment, une apparition d'anti-anticorps est possible **[20]**.

Conclusion

Conclusion

Conclusion et perspectives

Le psoriasis est une maladie auto-inflammatoire chronique. C'est une maladie épidermoïde érythémateuse de la peau. La forme la plus connue est une plaque rouge et durcie, qui est squameuse, en particulier sur les coudes et les genoux. Le psoriasis n'est pas contagieux. Chez les patients génétiquement sensibles, de nombreux facteurs (stress, médicaments, etc.) peuvent déclencher une série d'événements cellulaires, conduisant à une réponse immunitaire insuffisante contre leurs propres composants.

Le professeur Louis Dubertret a dit dans son livre "Psoriasis: De la clinique au traitement": « Le psoriasis : une cicatrisation qui n'en finit pas ». Une fois diagnostiqué, le patient souffrira de psoriasis à vie.

La plus fréquente est la pathologie bénigne, qui rend notamment impossible le travail en raison de ses effets socio-psychologiques: le patient endure les yeux des autres (souvent biaisés) et a honte de porter certains vêtements ou de se présenter en public. Cet impact social peut avoir de graves conséquences, y compris le repli sur soi et même la dépression.

Le développement de la compréhension de l'immunopathologie du psoriasis a conduit à l'émergence de thérapies biologiques extrêmement efficaces, dont les premières sont des inhibiteurs du TNF- α . Récemment, la découverte que les lymphocytes T CD4 de type Th17 jouent un rôle majeur dans la maladie a conduit à l'IL-23 (cytokine impliquée dans la différenciation des lymphocytes de type Th17) et à l'IL-17 (en particulier la cytokine produite par les lymphocytes Th17). Actuellement, un grand nombre d'inhibiteurs de la sous-unité IL-23 p19 sont en cours de développement grâce à des études de phase I prometteuses. La caractérisation détaillée de la population lymphocytaire et son rôle dans la physiopathologie des maladies de la peau ont ouvert la voie à des avancées majeures en immunothérapie.

L'ustekinumab et l'étanercept sont indiqués pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte. Les résultats ont montré des effets significatifs dans la réduction de la gravité et de l'étendue des lésions et l'amélioration des symptômes et de la qualité de vie. L'étanercept et l'ustékinumab sont des traitements alternatifs intéressants pour le psoriasis modéré à sévère. Cependant, en raison de leurs effets secondaires et du manque de connaissances sur ces molécules, elles sont toujours des thérapies de deuxième intention.

Conclusion

Par conséquent, l'avenir de cette prise en charge des maladies cutanées dépend des progrès futurs de la biologie moléculaire et de l'immunologie, qui permettront d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. Le but de la prochaine étude clinique est de préciser l'efficacité à long terme des médicaments anti-TNF α et leurs modalités de prescription en phase d'entretien, c'est-à-dire de choisir entre traitement continu et traitement d'entretien.

L'inflammation et les maladies auto-immunes ont des agents pathogènes complexes. Par conséquent, la même thérapie biologique peut traiter différentes pathologies. D'autres immunomodulateurs qui ciblent la sous-unité p19 pour bloquer la signalisation de l'IL-23 font actuellement l'objet d'essais cliniques pour le traitement du psoriasis (guselkumab, tildrakizumab et risankizumab).

L'avenir du traitement tend à être la pratique personnalisée de la médecine, dans laquelle les patients reçoivent des traitements plus spécifiques pour obtenir une meilleure sécurité et de meilleurs taux de réussite des traitements. Cette personnalisation impliquera l'analyse des caractéristiques génétiques du patient afin de déterminer la thérapie idéale pour un sujet particulier. Le séquençage du génome est une nouvelle méthode pour diagnostiquer, prévenir et traiter les patients.

Résumé

Le psoriasis est une maladie cutanée inflammatoire chronique qui touche actuellement plus de 2% de la population mondiale. Jusqu'à présent, le mécanisme de la pathologie n'a pas été entièrement compris. Sous l'influence de divers stimuli (stress, infection, traumatisme, etc.), le système immunitaire réagira aux composants normaux du corps et rendra la réponse inflammatoire de la peau permanente.

Le psoriasis se manifeste sous différentes formes cliniques, la plus courante est le psoriasis vulgaire, qui se caractérise par l'apparition de plaques érythémateuses squameuses, en particulier sur les coudes et les genoux. Dans la plupart des cas, il s'agit d'une pathologie bénigne, mais il existe des formes rares et beaucoup plus graves qui peuvent mettre la vie du patient en danger (psoriasis pustuleux généralisé ou érythrodermie psoriasique).

Les progrès de la recherche en immunopathologie du psoriasis montrent que les lymphocytes T CD4 Th17 jouent un rôle majeur dans la maladie. Elle a conduit au développement d'inhibiteurs de Th17 tels que l'anti-IL.23 (cytokine qui induit la différenciation des cellules T CD4 Th17), l'anti-IL.17, l'anti-IL-17RA (récepteur IL.17) et l'anti-IL.22 (notamment par Cytokines produites par les cellules Th17 CD4 T).

La thérapie biologique est destinée aux patients atteints de psoriasis, qui est plus difficile à traiter. Parmi ces thérapies biologiques, les anticorps monoclonaux anti-TNF α Adalimumab et Infliximab, Etanercept (une protéine anti récepteur soluble du TNF α) et l'inhibiteur de l'IL12 et IL23 Ustekinumab. IL12 et IL23 sont des cytokines liées à l'inflammation et à la réponse immunitaire, et elles sont liées à la pathogenèse du psoriasis et du rhumatisme psoriasique. Ces nouvelles thérapies représentent un développement innovant important dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère.

Mots clés : Psoriasis, érythémateuses-squameuses, érythrodermie psoriasique, Adalimumab, Infliximab, Etanercept, Ustekinumab, rhumatisme psoriasique.

Summary

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease that currently affects over 2% of the world's population. So far, the mechanism of the pathology has not been fully understood. Under the influence of various stimuli (stress, infection, trauma, etc.), the immune system will react to normal components of the body and make the inflammatory response of the skin permanent.

Psoriasis manifests itself in different clinical forms, the most common of which is psoriasis vulgaris, which is characterized by the appearance of scaly erythematous plaques, especially on the elbows and knees. In most cases, this is a mild condition, but there are rare and much more serious forms that can be life-threatening (generalized pustular psoriasis or psoriatic erythroderma).

Advances in psoriasis immunopathology research show that T CD4 Th17 lymphocytes play a major role in the disease. It led to the development of Th17 inhibitors such as anti-IL.23 (cytokine that induces the differentiation of Th17 T CD4 cells), anti-IL.17, anti-IL-17RA (IL-17RA receptor .17) and anti-IL.22 (in particular by cytokines produced by Th17 T CD4 cells).

Biologic therapy is intended for patients with psoriasis, which is more difficult to treat. These biological therapies include the anti-TNF α monoclonal antibodies Adalimumab and Infliximab, Etanercept (a soluble anti-TNF α receptor protein) and the IL12 and IL23 inhibitor Ustekinumab. IL12 and IL23 are cytokines related to inflammation and the immune response, and they are related to the pathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis. These new therapies represent an important innovative development in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis.

Keywords: Psoriasis, erythematous-scaly, psoriatic erythroderma, Adalimumab, Infliximab, Etanercept, Ustekinumab, psoriatic arthritis.

ملخص

الصدفية مرض جلدي التهابي مزمن يصيب حاليًا أكثر من 2% من سكان العالم. حتى الآن ، لم يتم فهم آلية علم المرض بشكل كامل. تحت تأثير المحفزات المختلفة (الإجهاد ، العدوى ، الصدمة ، إلخ) ، سيتفاعل الجهاز المناعي مع المكونات الطبيعية للجسم ويجعل الاستجابة الالتهابية للجلد دائمة.

الصدفية يتجلى في أشكال سريرية مختلفة، والأكثر شيوعا هو الصدفية المبتذلة، والتي تتميز بظهور لويحات حمامية متقشرة، وخاصة على المرفقين والركبتين. في معظم الحالات، هي حالة حميدة، ولكن هناك أشكال نادرة وأكثر حدة يمكن أن تعرض حياة المريض للخطر (الصدفية البثورية أو احمرار الجلد الصدفية)

التقدم في أبحاث علم المناعة الصدفية تظهر أن الخلايا T CD4 Th17 تلعب دورا رئيسيا في هذا المرض. وقد أدى إلى تطوير مثبطات Th17 مثلا لمضادة ل-IL23 (السيطوكين الذي يحفز على تمايز الخلايا Th17 CD4 T). المضادة ل-IL17، المضادة IL17-RA (مستقبلات IL17) و المضادة ل-IL22 (لاسيما من قبل Cytokines التي تنتجها الخلايا T CD4 Th17).

العلاج البيولوجي مخصص لمرضى الصدفية التي يصعب علاجها. تشمل هذه العلاجات البيولوجية الأجسام المضادة أحادية النسيلة المضادة ل- TNF α Adalimumab و Infliximab و Etanercept (بروتين مضاد مستقبلات TNF α القابل للذوبان) مثبط IL23, IL12 Ustekinumab

IL12 و IL23 هي عبارة عن سيتوكينات مرتبطة بالالتهاب والاستجابة المناعية ، وهما مرتبطتان بطريقة تطور المرض الصدفية والتهاب المفاصل الصدفية. تمثل هذه العلاجات الجديدة تطورًا مبتكرًا مهمًا في علاج الصدفية اللويحة المعتدلة إلى الشديدة.

الكلمات المفتاحية: الصدفية، قشور حمامية، احمرار الجلد الصدفية ، Adalimumab، Influximab، Etanercept ، Ustekinumab، التهاب المفاصل الصدفية.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

Aggarwal S., Ghilardi N., Xie MH., de Sauvage FJ., Gurney AL. (2003): Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J.Biol. Chem*; 278: 1910-1914.

Ahlehoff O., Gislason GH., Jørgensen CH., Lindhardsen J., Charlot M., Olesen JB., Abildstrøm SZ., Skov L., Torp-Pedersen C., Hansen PR. (2012):Psoriasis and risk of atrial fibrillation and ischaemic stroke: a Danish Nationwide Cohort Study. *Eur Heart J.*, 33(16):2054–2064.

Asarch A., Barak O., Loo SL., Gottlieb AB. (2008): Th17 cells: a new paradigm for cutaneous inflammation. *J. Dermatol.Treat.* 19:259-266

Aubin F. (2003) :Mechanisms involved in ultraviolet light induced immunosuppression. *Eur. J. Dermatol.* 13:515-523.

Augustin M., Radtke MA., Glaeske G., Reich K., Christophers E., Schaefer I., Jacobi A. (2015) :Epidemiology and Comorbidity in Children with Psoriasis and Atopic Eczema. *Dermatology*; 231(1):35–40

Augustin M., Glaeske G., Radtke M., Christophers E., Reich K., Schaefer I. (2010) :Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol.*;162:633–636.

Baran R., Dawber RPR.(1994) : Diseases of the nails and their management, 2nd ed. Blackwell Science, 135-140

Benson JM., Sachs CW., Treacy G., Zhou H., Pendley CE., Brodmerkel CM., Shankar G., Mascelli MA. (2011) : Therapeutic targeting of the IL-12/23 pathways: generation and characterization of ustekinumab ;29(7):615–624.

Bessis D., Brun P., Le Maître M., Guilhou JJ., and Samuelson M., Ortonne JP. (2005) : Le Psoriasis En Médecine Générale; Arnette ,France ; 138p.

Boudaya S., Turki H., Marrakchi., Meziou TJ. (2004) : Le psoriasis de l'enfant: étude épidémioclinique de 196 observations = Psoriasis in child: Epidemiological and clinical study of 196 cases. *Les Nouvelles dermatologiques*, 23 (1): 13-16

Bowcock AM. et Barker JN. (2003) :Genetics of psoriasis: The potential impact on new therapies. *J Am Acad Dermatol*; 49:S 51-56.

Brembilla NC., Montanari E., Truchetet ME., Raschi E., Meroni P., Chizzolini C.(2013):Th17 cells favor inflammatory responses while inhibiting type I collagen deposition by dermal fibroblasts: differential effects in healthy and systemic sclerosis fibroblasts. *Arthritis Res. Ther.*; 15: R151.

Bruch-Gerharz D., Fehsel K., Suschek C., Michel G., Ruzicka T., Kolb-Bachofen V. (1996): A pro inflammatory activity of interleukin 8 in human skin: expression of the inducible nitricoxide synthase in psoriatic lesions and cultured keratinocytes. *J. Exp. Med.* ; 184 : 2007-2012.

Cheung PFY., Wong CK., Lam CWK. (2008):Molecular mechanisms of cytokine and chemokine release from eosinophils activated by IL-17A, IL-17F, and IL-23: implication for Th17 lymphocytes-mediated allergic inflammation. *J. Immunol.*; 180 : 5625-5635.

Christophers E. et Sterry W. (1993) : Psoriasis. In T. B. Fitzpatrick (Éd.), *Dermatology in general medicine* (4e éd.), New York: McGraw-Hill, pp. 489-514.

Christophers E. , Kruger G., et al. (1987): Psoriasis. *Dermatology in General Medicine*, 3rd ed: McGraw-Hill, 465p.

Convit J. (1962):Investigation of the incidence of psoriasis amongst Latin- American Indians. In: *Proceedings of 13th Congress on Dermatology* , Amsterdam: Excerpta Medica, 196.

Cooper KD., Baron ED., Levee G., Stevens SR. (2002): Protection against UV-induced suppression of contact hypersensitivity responses by sunscreens in humans. *Exp. Dermatol.* 11:20-27.

Cua DJ., Sherlock J., Chen Y., Murphy CA., Joyce B., Seymour B., Lucian L., To W., Kwan S., Churakova T., Zurawski S., Wiekowski M., Lira SA., Gorman D., Kastelein RA., Sedgwick JD. (2003): Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature*; 421 : 744-748.

Debroas G., Hoeffel G., Reynders A., Ugolini S. (2018): Interactions neuro-immunes dans la peau. Un lien entre douleur et immunité. *Médecine/Sciences*; 34 : 432-438.

Delneste Y., Beauvillain C., Jeannin P. (2007): Immunité naturelle : structure et fonction des toll-like recepteurs. *Med. Sci. (Paris)*; 23 : 67-73.

Demiot M., Favot-Laforge L. (2014) : Le psoriasis : physiopathologie, traitements et bénéfices des soins thermaux à La Roche Posay; universite de poitiers faculté de médecine et de pharmacie ; Thèse de Doctorat en pharmacie ; France ; 112p.

Doebel T., Voisin B., Nagao K., (2017): Langerhans cells : the macrophage in dendritic cell clothing. *Trends Immunol.*38 : 817-828.

Doutre MS. (2009) : Le système immunitaire cutané. *Annales de dermatologie*; 136(6) : S257-S262.

DubertretL . (2009): Le psoriasis de la clinique au traitement. 2ème édition. Guide pratique de dermatologie. Editions MED'COM ; 158p.

Elbe-Bürger A. et Stingl G. (2004): Rôle des cellules dendritiques dans l'immunité. *Ann. Dermatol. Venereol.* 131: 93-103.

Elias PM. (2007): The skin barrier as an innate immune element. *Semin. Immunopathol.* (29): 3-14

El Majdoubi H., BENTAHILA A., Jabourik F. (2013) : Evolution et pronostic du psoriasis chez l'enfant; Thèse de Doctorat en médecine, université Mohammed v – Souissi Faculté de Médecine et de Pharmacie-Rabat- Rabat ; 151.

Farber EM., Mullen RH., Jacobs AH., Nall L. (1986) : Infantile psoriasis: a follow-up study, *Pediatr Dermatol*, 33: 237-243

Farber EM., Nall ML. (1998):Epidemiology: natural history and genetics. In Roenigk HH, Maibach HI, eds. *Psoriasis*, New York: Marcel Dekker, 107-58

Fond L., Michel JL., Gentil-Perret A., Eve B., Montélimard N., Perrot JL., Cambazard F. (1999):Psoriasis in childhood. *Arch Pediatr*; 6:669-674.

Glaser R., Navid F., Schuller W., Jantschitsch C., Harder J., Schroder JM. (2009): UVB radiation induces the expression of antimicrobial peptides in human keratinocytes in vitro and in vivo. *J. Allergy Clin Immunol.* 123:1117-1123.

Goebeler M., Toksoy A., Spandau U., Engelhardt E., Bröcker EB., Gillitzer R. (1998) :The C-X-C chemokine Migis highly expressed in the papillae of psoriatic lesions. *J. Patho.*; 184 : 89-95.

Goëb V., Ardizzone M., Arnaud L., Avouac J., Baillet A., Belot A., Bouvardet B., Coquerelle P., Dadoun S., Diguët A., Launay D., Lebouc D., Loulergue P., Mahy S., Mestat P., Mouterde G., Terrier B., Varoquier C., Sibilia J. (2013) : Conseils d'utilisation des traitements anti-TNF et recommandations nationales de bonne pratique labellisées par la Haute Autorité de santé française. Par Elsevier Masson; 459-466.

Gottlieb AB., Luster AD., Posnett DN., Carter DM. (1988):Detection of a gamma interferon-induced protein IP-10 in psoriatic plaques. *J. Exp. Med.*; 168: 941-948.

Grewe M. (2001) :Chronological ageing and photoageing of dendritic cells. *Clin. Exp. Dermatol.* 26:608-612.

Groves RW., Ross EL., Barker JN., MacDonald DM. (1993):Vascular cell adhesion molecule-1: expression in normal and diseased skin and regulation in vivo by interferon gamma. *J. Am. Acad. Dermatol.*; 29 : 67-72.

Griffiths CE., Voorhees JJ., Nickoloff BJ. (1989):Characterization of intercellular adhesion molecule-1 and HLA-DR expression in normal and inflamed skin: modulation by recombinant gamma interferon and tumor necrosis factor. *J. Am. Acad. Dermatol.*; 20: 617-629.

Gueissaz F., Borradori L., Dubertret L. (1992): Psoriasis unguéal. *Ann Dermatol Venereol* 119:57-63.

Guilhou JJ. (2000) : Psoriasis : Diagnostic et Étiopathogénie.” Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, 17.

Guillet G. et Cartier H.(1999) : Dermatologie. Editions Heures de France, 382p.

Guliver WP. (2008) : Psoriasis et comorbidités cardiovasculaires et métabolique *Ann.Dermatol. Venereol.* ; 135 : S301-S306.

Hazrati E., Galen B., Lu W., Wang W., Ouyang Y., Keller MJ., et al. (2006) : Human alpha and beta-defensins block multiple steps in herpes simplex virus infection. *J. Immunol.* (177): 8658- 8666.

Heath WR., Carbone FR. (2013): The skin-resident and migratory immune system in steady state and memory: innate lymphocytes, dendritic cells and T cells. *Nat Immunol.* 14 : 978-985.

Howard R., Tsuchiya A. (1998):Adult skin disease in the pediatric patient, *DermatolClin*, 16: 593–608.

Johann E., Gudjonsson MD., James T. (2007) :Psoriasis epidemiology. *Clinics in Dermatology*; 25 : 535–546

KempfW., Hantschke M., Burgdorf WHC., Kutzner H., et Panizzon RG. (2009): Dermatopathologie. Springer, 299-306

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.(2007):Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature*, 449(7162): 564-569

Langley RGB., Krueger GG., Griffiths C E M. (2005) : Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis*; 64 (Suppl II): ii18–ii23.)

Langrish CL., Chen Y., Blumenschein WM., Mattson J., Basham B., Sedgwick JD., McClanahan T., Kastelein RA., Cua DJ. (2005) :IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J.Exp. Med.*; 201 : 233-240.

Le Borgne M., Dubois B. (2007) : Cellules dendritiques des muqueuses et de la peau. *Med. Sci. (Paris)*; 23: 819-825.

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

LemsterBH., Carroll PB., Rilo HR., Johnson N., Nikaein A., Thomson AW. (1995): IL-8/IL-8 receptor expression in psoriasis and the response to systemic tacrolimus (FK506) therapy. *Clin.ExpImmunol.* ; 99 : 148-154.

Lewkowcz. D., Alice B. et Gottlieb. (2004): Pediatric psoriasis and psoriatic arthritis, *Dermatologic Therapy*, 1 : 364–375

Lomholt G. (1963):Psoriasis: prevalence, spontaneous course and genetics: a census study on the prevalence of skin diseases on the Faroe Islands. *GEC Gad, Copenhagen*, 5(2) : 142-150.

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

Lowes MA., Russell CB., Martin DA., Towne .E., Krueger JG. (2013): The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses. *Trends Immunol.*; 34(4): 174-181.

Luo J., Wu SJ., Lacy ER., Orlovsky Y., Baker A., Teplyakov A., Obmolova G., Heavner G., Richter H., Benson J. (2010) : Structural basis for the dual recognition of IL-12 and IL-23 by ustekinumab. *J. Mol.Biol.*; 402 : 797-812.

Mammeri B., Maatallah A. (2017) : Enquête épidémiologique sur les facteurs de risque et les maladies associées au Psoriasis dans la wilaya de Tlemcen. Mémoire de Master, Université de Tlemcen, Faculté des sciences de la nature et de la vie et sciences de la terre et de l'univers ; Département de biologie, Algérie ; 69p

Masson AD., Bouaziz JD., Battistella M., Bagot M., Bensussan A. (2016):Immunopathologie du psoriasis, From bench to bedside. *médecine sciences*; 32 : 253-259.

McInturffJE., Modlin RL., Kin J. (2005): The role of toll-like receptors in the pathogenesis and treatment of dermatological diseases. *J Invest. Dermatol.* 125:1-8.

Méllissopoulos A. et Levacher C. (2012): La peau : structure et physiologie. 2ème édition. Editions TEC & DOC, 7.6 p.182.

Metz M., Siebenhaar F., Maurer M. (2008):Mastcellfunctions in the innate skin immune system. *Immunobiology*; 213: 251-260.

Michael R L., Alan J. et Cooper. (2006): Immunopathogenesis of psoriasis. *Australasian Journal of Dermatology* ; 47 : 151–159

Nestle FO., MD., Daniel H. Kaplan, MD., Jonathan Barker, MD. (2009): Psoriasis. *N. Engl. J. Med.* ; 361(5): 496-509

Nicolas JF. (2014) : Psoriasis : physiopathologie. Comment l'épithélium peut orienter la réponse immunitaire ou un « ménage à trois » : épithélium, cellule dendritique et lymphocyte T Bull. Acad. Natle Méd. ; 198(1) : 17-30

Nikkels A., Tassoudji N., ArreseEstrada J., Ben Mosbah T., Pierard-Franchimont C., Pierard G. (1991): Le système immunitaire cutané et le photovieillissement. Revue Médicale de Liège; 46(3) : 158-163.

Novak N., Yu CF., Bieber T., Allan JP. (2008) :Toll-like receptor 7 agonists and skin. Drug News Perspect; 21:158-165.

Ogura H., Murakami M., Okuyama Y., Tsuruoka M., Kitabayashi C., Kanamoto M., Nishihara M., Iwakura Y., Hirano T. (2008) : Interleukin-17 promotes autoimmunity by triggering a positive-feedback loop via interleukin-6 induction. Immunity; 29: 628-636.

Oppmann B., Lesley R., Blom B., Timans J., Xu Y., Hunte B., Vega F., Yu N., Wang J., Singh K., Zonin F., Vaisberg E., Churakova T., Liu M., Gorman D., Wagner J., Zurawski S., Liu Y., AKastelein R. (2000) :Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. Immunity; 13 : 715-725.

Paulignan A. et Cilacios C. (2018) : L'approche officinale du psoriasis et les nouvelles thérapies anti-IL-17.Thèse de Doctorat d'état en pharmacie, Université Toulouse III PAUL SABATIER, Faculté des sciences pharmaceutiques, France ; 153p.

Pierard G. (1991): Le système immunitaire cutané et le photovieillissement. Revue Médicale de Liège; 46(3) : 158-163.

Quiñones-Mateu M., Miguel E., Lederman M., Feng Z., Chakraborty B., Weber J., Rangel H., Marotta M., Mirza M., Jiang B., Kiser P., Medvik K., Sieg S., Weinberg A. (2003) :Human epithelial beta-defensins 2 and 3 inhibit HIV-1 replication *AIDS*; (17): F39-F48.

Rozieres A, Hennino A, Nicolas J-F. (2006) : Le TNF- α dans la physiopathologie du psoriasis .Ann Dermatol Vénérologie;133:174–180.

Sauder DN. (2003) :Imiquimod: modes of action. Br. J. Dermatol. 149:5-8.

Sauder DN.(2005) :Mechanism of action and emerging role of immune response modifier therapy in dermatologic conditions. J Cutan Med Surg;8:3-12.

Schwartz T. (2002) :Photoimmunosuppression. Photodermatol .Photoimmunol .Photomed 18:141-145.

Schwartz T.(2003) :Skin immunity. Br.J. Dermatol.;149:2-4.

Schwarzenberger P., Huang WYP., et al. (2000) :Requirement of endogenous stem cell factor and granulocyte-colony-stimulating factor for IL-17-mediated granulopoiesis. *J. Immunol.* ; 164 : 4783-4789.

Segura E., Touzot M., Bohineust A., Cappuccio A., Chiochia G., Hosmalin A., Dalod M., Soumelis V., Amigorena S. (2013) :Human inflammatory dendritic cells induce Th17 cell differentiation. *Immunity*; 38 : 336-348.

Shaharyar S., Warraich H., McEvoy J., Shozab E., Karim A., Jamal O., Blaha M., Blumenthal R., Fialkow J., Cury R., Budoff M., Agatston A., Nasir A. (2014) : Subclinical cardiovascular disease in plaque psoriasis: association or causal link *Atherosclerosis.*; 232(1):72–78.

Sterry W., Paus R. (2002) : *Dermatologie*. 3ème édition. Thieme Maloine, 722p.

Stoebner PE., Poosti R., Djoukelfit K., Martinez J., Meunier L. (2007) :Decreased human epidermal antigen presenting cell activity after ultraviolet A exposure: dose response effects and protection by sunscreens. *Br. J. Dermatol.* 156:1315-1320.

Sunkerkötter C., Kalden H., Luger TA. (1997) :Aging and the skin immune system. *Arch.Dermatol.* 133:1256-1262.

Tasliyurt T., Bilir Y., Sahin S., Seckin H., Kaya S., Sivgin H., Demir A., Erdem F. (2014) : Erectile dysfunction in patients with psoriasis: potential impact of the metabolic syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*;18(4):581–586

Tse MT. (2013) : IL-17 antibodies gain momentum. *Nat Rev Drug Discov.*;12:815–816

Ullrich SE. et Schmitt DA. (2000) : The role of cytokines in UV-induced systemic immune suppression. *J. Dermatol. Sc.* 23:S10-2.

Valladeau J. (2006) : Les cellules de Langerhans. *Med. Sci.* 22:144-158.

Van der Voort MD., ELLA AM., Koehler EM., Dowlatshahi EA., Hofman A., Stricker PH., Janssen PH., Schouten J., Nijsten T. (2014) :Psoriasis is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in patients 55 years old or older: Results from a population-based study. *J Am Acad Dermatol.* 70(3):517–524.

Vergnoux M. (2008): le rhumatisme psoriasique et son traitement par les anti –TNFalpha ; Thèse de Doctorat d'état en pharmacie, Université de Limoges, Faculté de pharmacie, France; 50p.

Wallach D. (1997) : Histoire du diagnostic et des traitements du psoriasis. *Journées Dermatologiques de Paris*. 3 Décembre 1997. P : 3-6

White G. (2005) : Atlas en couleurs de dermatologie. s.l. : Edition Maloine., pp. 269-276.

White G. (2011) :Atlas en couleur de dermatologie ; s.l. Elsevier Masson ; 5^e ; 203-216.

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., Malefyt RW. (2007):Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat.Immunol.*; 8 : 950-957.

Wolk K., Mallbris L., Larsson P., Rosenblad A., Vingård E., Ståhle M. (2009) :Excessive body weight and smoking associates with a high risk of onset of plaque psoriasis. *Acta DermVenereol.* 89(5):492–497.

Xia YP., Li B., Hylton D., Detmar M., Yancopoulos G., Rudge J. (2003) :Transgenic delivery of VEGF to mouse skin leads to an inflammatory condition resembling human psoriasis. *Blood*; 102: 161-168.

Yawalkar N., Karlen S., Hunger R., Brand C., Braathen L.(1998) : Expression of interleukin-12 is increased in psoriatic skin. *J .Invest.Dermatol.*; 111 : 1053-1057.

Yeilding N., Szapary Ph., Brodmerkel C., Benson J., Plotnick M., Zhou H., Goyal K., Schenkel Brad., Giles-Komar J., Mascelli., Guzzo C. (2012):Development of the IL-12/23 antagonist ustekinumab in psoriasis: past, present, and future perspectives--an update. *Ann N Y Acad Sci.*; 1263: 1–12.

Sites web :

- (1) **Anonyme** : PasseportSanté | Problème et maladie | maladies infectieuses | Psoriasis
https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=psoriasis_pm
- (Consulté le : 14/05/2020)
- (2) **Anonyme (2015)** : Le psoriasis : définition, symptômes, traitement .
https://www.sciencesetavenir.fr/sante/dermato/le-psoriasis-definition-symptomes-traitement_12825 -(consulté le 14/05/2020)
- (3) **Seiden E.** (2015) : The History of Psoriasis.
<https://www.psoriasis.org/advance/history-psoriasis> -(consulté le 14/05/2020)
- (4) **Seiden E.** (2015) : The History of Psoriasis.
<https://www.psoriasis.org/advance/history-psoriasis>- (consulté le 14/05/2020)
- (5) **Anonyme (2018)** : Le psoriasis. Des réponses à vos questions.
<https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/documents/psoriasis.pdf>
-(consulté le 16/05/2020)
- (6) **Anonyme (2019)** : Psoriasis : une maladie inflammatoire de la peau et des ongles à traiter.
<https://www.pourquoidocteur.fr/MaladiesPkoidoc/712-Le-psoriasis-une-maladie-chronique-a-ne-pas-traiter-par-le-mepris>
-(consulté le 15/05/2020)
- (7) **Hon A. et Oakley A .** (2014) : Psoriasis.
<http://www.dermnetnz.org/common/image.php?path=/scaly/img/ps5>
-(consulté le 13/05/2020)
- (8) **Anonyme** : Psoriasis unguéal.
<https://www.pinterest.fr/pin/569564684094367397>-(consulté le 14/05/2020))

- (9) **Anonyme (2020)** : Inversement Psoriasis vs Intertrigo: Quelle est la différence?
<https://fr.oldmedic.com/is-it-inverse-psoriasis-or-intertrigo-8689>
-(consulté le 14/05/2020)
- (10) **Sigal D.** (2010) : Les formes de psoriasis.
<https://francepsoriasis.org/la-maladie/comprendre/psoriasis/formes-et-localisations-du-psoriasis>*-(consulté le 25-04-2020)*
- (11) **BeaniJC.** (2003) : le psoriasis.
www.Sante.ujfgrenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/dermato/psoriasis/123/leconimpri.pdf*-(consulté le 17/05/2020)*
- (12) **Hon A. et Oakley A.** (2014):Psoriasis.
<http://dermnetnz.org/common/image.php?path=/scaly/img/s/psorederm.jp>
-(consulté le 19/05/2020)
- (13) **Anonyme (2019)** : Association pour la lutte contre le psoriasis.
<http://www.monpso.net> *-(consulté le 16/05/2020)*
- (14) **Anonyme (1999)**: Le moniteur des pharmacies cahier II, no. 2289 : le psoriasis
<https://www.lemoniteurdespharmacies.fr> *-(consulté le 16/05/2020)*
- (15) **Luong J .:** le psoriasis. Vivre avec le psoriasis au quotidien | Les conséquences sociales et psychologiques
<https://fr.medipedia.be/psoriasis/au-quotidien/les-consequences-sociales-et-psychologiques>*-(consulté le 17/05/20)*
- (16) **Anonyme(2014)** : Site d'information de la Société Française de Dermatologie.
http://dermato-info.fr/article/Le_psoriasis*-(consulté le 17/05/2020)*
- (17) **Anonyme (2013)** : Caractéristiques de la Peau. Coupe de l'épiderme
<http://cultureinvitrodepeau-tpe.e-monsite.com/pages/i-caracteristiques-de-la-peau.html> *-(consulté le 15/06/2020)*

(18) Anonyme (2017): Modulation de l'action du TNF

https://www.researchgate.net/figure/Modulation-therapeutique-du-TNF-Les-anticorps-monoclonaux-comme-le-remicade-sont_fig1_316820109- (consulté le 29/06/2020)

(19) Anonyme (2011) : Petit manuel de Pharmacovigilance et Pharmacologie clinique

<http://seme.cer.free.fr/ecologie-sante/manuel-pharmacovigilance.pdf>

-(consulté le 30/06/2020)

(20)Anonyme (2020) :Vidal- Ustékinumab

<https://www.vidal.fr/substances/23169/ustekinumab/>-(Consulté le 01/07/2020)