



HAL
open science

Place des anti-IL17 dans la prise en charge du psoriasis

Nicolas Thomas

► **To cite this version:**

Nicolas Thomas. Place des anti-IL17 dans la prise en charge du psoriasis. Sciences pharmaceutiques. 2018. <hal-03297553>

HAL Id: hal-03297553

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297553v1>

Submitted on 19 Oct 2023

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

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



HAL Authorization



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2018

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 26 Juin 2018, sur un sujet dédié à :

« Place des anti-IL17 dans la prise en charge du Psoriasis »

Pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par **Nicolas THOMAS**

Né le 17 Février 1986 à Mulhouse (68)

Membres du Jury

Président :	Mme Brigitte LEININGER-MULLER	Professeur des Universités en Biochimie
Directeur :	M. Joël COULON	Maître de Conférences en Biochimie
Juges :	Mme Sandrine BANAS M. François BOOB Mme Françoise CHASTEL	Maître de Conférences en Parasitologie Docteur en Pharmacie Dermatologue & Vénérologue

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2017-2018

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen/Directrice des études

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsables de la filière Officine

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAFOULET

Responsables de la filière Industrie

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsables de la filière Hôpital

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Responsable Pharma Plus ENSIC

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Raphaël DUVAL

Responsable Pharma Plus ENSGSI

Igor CLAROT

Responsable de la Communication

Marie-Paule SAUDER

**Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle**

Béatrice FAIVRE

Responsable de la Commission d'agrément

François DUPUIS

Responsable des maîtres de stage

Responsable ERASMUS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Alain MARSURA

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Alain NICOLAS

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

*Section
CNU**

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie, Biologie cellulaire</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPPPEL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>

Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>

ENSEIGNANTS (suite)

Section
CNU*

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



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

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

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

D'e ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A mon Président du Jury, Madame Brigitte LEININGER-MULLER.

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse, j'en suis touché et reconnaissant.

A mon Directeur de Thèse, Monsieur Joël COULON.

Je te remercie grandement pour toute ton aide et de la confiance que tu m'as accordée, que ce soit au travers de cette thèse d'exercice ou au Tutorat au sein duquel nous avons collaboré pendant quelques années. Je suis ravi d'avoir travaillé en ta compagnie.

Encore merci pour ta disponibilité et tes précieux conseils, qui font de cette thèse ce qu'elle est aujourd'hui.

A mes juges,

Madame Sandrine BANAS

Monsieur François BOOB

Madame Françoise CHASTEL

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites d'être dans mon jury de thèse. Veuillez trouver l'expression de mes sincères remerciements et de ma gratitude.

Une mention plus particulière pour François, que j'ai rencontré durant mon stage officinal de 1^{ère} année et avec qui j'ai par la suite eu la chance de travailler. Merci encore pour ta confiance, ta disponibilité et ta gentillesse. J'ai beaucoup progressé et appris grâce à toi. Je garde en mémoire les excellents moments conviviaux que j'ai pu passer au sein de ton officine et avec toute ton équipe.

A mes amis dermatologues,

Merci pour le partage de vos expériences et de vos pensées, votre disponibilité et votre sympathie. J'ai la chance de faire un superbe métier dans lequel je suis amené à rencontrer de nombreux médecins. Nos discussions scientifiques ne font que m'enrichir au quotidien et me permettent d'avoir, chaque jour, une vision plus claire et affine de votre beau métier. J'apprécie grandement toutes les réunions que nous avons ensemble et qui ne sont là que dans le seul but d'améliorer la prise en charge des patients atteints de dermatoses inflammatoires, de mieux comprendre les pathologies et faire progresser la recherche en allant toujours dans des besoins médicaux non satisfaits. Le patient, avant tout !

A ma famille et mes amis,

Mes remerciements vont aussi à ma famille et mes amis qui, avec cette question récurrente, « Quand est-ce que tu passes cette thèse ? », m'ont permis de ne jamais dévier de mon objectif final. Alors, oui, j'aurais mis le temps, mais une fois le processus enclenché, j'ai pu bénéficier de votre soutien infaillible. Merci à vous d'être là au quotidien !

Je remercie également ma mère et Elodie qui ont pris le temps de relire ce mémoire, et qui se sont souvent arrachées les cheveux pour essayer de comprendre le sens tortueux de mes phrases.

Une mention plus particulière pour toi, Elodie, qui a su me soutenir, me supporter, m'encourager... pendant toute la durée de ma thèse et au quotidien. Cette thèse et moi te devons beaucoup. Merci.

Enfin, je remercie tous ceux sans qui cette thèse ne serait pas ce qu'elle est : aussi bien par les discussions que j'ai eu la chance d'avoir avec eux, leurs suggestions ou contributions.

Encore un grand merci à tous pour m'avoir conduit à ce jour mémorable !

TABLE DES MATIERES

1	Introduction	6
1.1	Le Psoriasis	6
1.1.1	Epidémiologie	6
1.1.2	Les caractéristiques cliniques	6
1.1.3	Les caractéristiques histologiques	7
1.1.4	Immunopathogénèse.....	8
1.1.5	La génétique	10
1.1.6	Les déclencheurs environnementaux	10
1.1.7	Les micro-organismes	10
1.2	Les outils d'évaluation.....	11
1.2.1	Le Score PASI.....	12
1.2.2	La notion de Surface Corporelle Atteinte	15
1.2.3	Le Dermatology Life Quality Index (DLQI).....	15
1.3	Les comorbidités liées au Psoriasis	19
1.3.1	Le rhumatisme psoriasique.....	19
1.3.2	Le syndrome métabolique	19
1.3.3	Les maladies cardiovasculaires	20
1.3.4	Les maladies gastro-intestinales et hépatiques.....	20
1.3.5	Les cancers	21
1.3.6	La dépression.....	22
2	Les traitements	23
2.1	La stratégie thérapeutique.....	23
2.2	Les options thérapeutiques	24
2.2.1	Les topiques.....	24
2.2.2	La photothérapie.....	25
2.2.3	Les traitements systémiques	27
2.2.4	Les biothérapies (ou biomédicaments).....	29
3	Les anti-IL17 dans le traitement du psoriasis.....	31
3.1	Pourquoi cibler les IL-17 dans le psoriasis ?.....	31
3.2	Les différents anti-IL17	31

3.2.1	Le Secukinumab	31
3.2.2	L’Ixekizumab	31
3.2.3	Le Brodalumab	32
4	Focus sur le premier anti-IL17A mis sur le marché : le Secukinumab	33
4.1	Les informations cliniques.....	33
4.1.1	Indications thérapeutiques.....	33
4.1.2	Posologie et mode d’administration.....	33
4.1.3	Contre-indications	34
4.1.4	Mises en garde spéciales et précautions d’emploi.....	34
4.2	Les propriétés pharmacologiques	35
4.2.1	Les propriétés pharmacodynamiques	35
4.3	Les propriétés pharmacocinétiques	36
4.3.1	Absorption.....	36
4.3.2	Distribution.....	37
4.3.3	Biotransformation.....	37
4.3.4	Élimination	37
4.4	Efficacité du Secukinumab dans le psoriasis en plaques.....	38
4.5	Tolérance du secukinumab	45
5	Discussion : vers une nouvelle ambition thérapeutique ?	48

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Les multiples facettes du Psoriasis (photos de Karl REICH)	7
Figure 2 : Immunopathogénèse du Psoriasis (adapté de Lynde CW et al. J Am Acad Dermatol. 2014 Jul ;71(1) :141-50).....	9
Figure 3 : PASI : <i>Psoriasis Area Severity Index</i> (d'après Schmitt J et al, Dermatology, 2005)	14
Figure 4 : BSA : évaluer l'étendue de la surface corporelle atteinte (d'après Schmitt J et al, Dermatology, 2005)	15
Figure 5 : Le questionnaire DLQI (d'après la Société Française de Dermatologie).....	17
Figure 6 : DLQI : Mesurer les répercussions de la maladie sur la qualité de vie (d'après Lennox RD et al, Ann Allergy Asthma Immunol. 2004).....	18
Figure 7 : Un consensus européen 2011 basé sur le PASI 50/75, d'après Mrowietz U et <i>al.</i> ...	23
Figure 8 : Panorama du développement clinique du Secukinumab dans le Psoriasis et Rhumatisme Psoriasique (clinicaltrials.gov consulté le 06/10/2017)	39
Figure 9 : Etude FIXTURE : Pic d'efficacité du secukinumab 300 mg à S16 & maintien de l'efficacité à S52 (137).....	41
Figure 10 : Supériorité du Secukinumab vs. Placebo et Etanercept pour le DLQI 0/1 à la semaine 12 (137)	42
Figure 11 : Etude CLEAR : Efficacité de la réponse à la semaine 16 (138).....	43
Figure 12 : Etude CLEAR : Supériorité du Secukinumab vs Ustekinumab pour le DLQI 0/1 à la semaine 16 (138)	43
Figure 13 : Etude CLEAR : Supériorité du Secukinumab vs Ustekinumab sur les répondeurs PASI 90 (138).....	44
Figure 14 : Le Secukinumab délivre un haut et long maintien de la réponse thérapeutique sur 5 ans (139).....	45

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I : Cotation des 4 items (d'après Schmitt J et al, Dermatology, 2005).....	12
Tableau II : Prévalence des maladies gastro-intestinales et hépatiques dans la population psoriasique vs population générale (66)	21
Tableau III : Comparaison du profil de tolérance du Secukinumab vs Etanercept et Ustekinumab (137 ; 138).....	46

TABLE DES ABREVIATIONS

BSA	Body Surface Area
CMH	Complexe Majeur d’Histocompatibilité
DCI	Dénomination Commune Internationale
DLQI	Dermatology Life Quality Index
GM-CSF	Granulocyte / Macrophage Colony Stimulating Factor
HDL	High Density Lipoprotein
HLA	Human Leukocyte Antigen
IMC	Indice de Masse Corporelle
INF	Interféron
IL	Interleukine
NAFLD	Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
NK	Natural Killer
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PDE4	PhosphoDiEstérase 4
PUVA	Psoralène + Ultraviolet A
PSORS	Psoriasis Susceptibility Locus
SHNA	Stéato-Hépatique Non Alcoolique
TNF	Tumor Necrosis Factor
UVA	Ultraviolet A
UVB	Ultraviolet B

1 Introduction

1.1 Le Psoriasis

1.1.1 Épidémiologie

Le Psoriasis est une maladie inflammatoire systémique et chronique affectant environ 1% à 3% de la population mondiale. Les hommes et les femmes sont également touchés. Cette maladie présente une distribution bimodale avec un pic entre 15 et 20 ans et un autre pic entre 55 et 60 ans (1 ; 2). Sur la base de la distribution bimodale, deux types de psoriasis ont pu être décrits : (3)

- Le psoriasis de type I (environ 65% de la population psoriasique)
 - o Apparaît généralement avant l'âge de 40 ans
 - o Est associé à des antécédents familiaux de psoriasis, des précédents maux de gorge streptococcique, et des lésions en gouttes
- Le psoriasis de type II (35% des patients atteints de psoriasis)
 - o Apparaît après l'âge de 40 ans
 - o Pas d'antécédents familiaux de psoriasis
 - o N'est pas lié à de précédents épisodes infectieux

1.1.2 Les caractéristiques cliniques

Il existe plusieurs types de phénotypes dans le psoriasis. La variante clinique la plus fréquente est le psoriasis en plaques, qui touche environ 85 à 90% des patients, et le diagnostic de cette maladie est essentiellement clinique. Dans de rares cas, il est nécessaire de faire une biopsie cutanée.

Le psoriasis en plaques, appelé également *Psoriasis Vulgaris* (figure 1) est caractérisé par des plaques érythémateuses. Dans sa forme classique, ces dernières se présentent sous forme de lésions rouges (érythèmes), irritées, squameuses et infiltrées.

On retrouve préférentiellement ces plaques au niveau des coudes, des genoux, du cuir chevelu et de la région du sacrum. Les autres sites de prédilection sont les mains, les pieds, les ongles et les zones intertrigineuses (plis cutanés) (4).

Les plaques de psoriasis dans les plis sont caractérisées par un suintement et une inflammation rouge sans desquamation. L'incidence réelle du psoriasis intertrigineux est inconnue. Dans une étude réalisée par *Farber et al.* (5), il a été constaté que 44% des patients atteints de psoriasis avaient une atteinte périanale, et dans une étude suédoise par *Inerot et al.* (6), il a été montré que la zone anogénitale était atteinte chez 24% des patients.

Les autres principales variantes cliniques du psoriasis sont le psoriasis en gouttes, le psoriasis érythrodermique et le psoriasis pustuleux (figure 1).



Figure 1 : Les multiples facettes du Psoriasis (photos de Karl REICH)

1.1.3 Les caractéristiques histologiques

Le psoriasis est le résultat d'une hyperprolifération de l'épiderme associée à une maturation prématurée des kératinocytes et une kératinisation incomplète avec rétention des noyaux à l'intérieur des cellules de la couche cornée (parakératose). En conséquence, le taux mitotique des kératinocytes basaux augmente, ce qui provoque un épaissement de l'épiderme.

La rougeur des lésions est due à un nombre accru de vaisseaux capillaires qui atteignent la surface de la peau. Il y a également une infiltration de cellules immunitaires :

- Au sein du derme papillaire supérieur, on retrouve des cellules dendritiques et des lymphocytes CD4+
- Au sein de l'épiderme, ce sont des neutrophiles et des lymphocytes CD8+ (7)

1.1.4 Immunopathogénèse

La pathogénèse du psoriasis est une interaction complexe entre les composants génétiques, immunologiques et environnementaux. Il a été précédemment supposé que les cellules Th1 ont joué un rôle dominant dans l'initiation et le maintien du psoriasis, mais, au cours des dernières années, cette vision a changé en faveur d'une maladie induite par la voie Th17.

Les cellules immunitaires innées produisent des cytokines clés (TNF- α , IFN- α , IFN- γ , IL-1 β et IL-6) qui activent les cellules dendritiques. Ces dernières vont alors sécréter des médiateurs tels que l'IL-12 et IL-23, ce qui conduit à la différenciation des lymphocytes T naïfs en lymphocytes Th1 et Th17.

Les Th17 vont, à leur tour, produire différents médiateurs, notamment l'IL-17, qui est une cytokine clé. Cette dernière va alors activer les kératinocytes et induire la production de peptides antimicrobiens, de cytokines pro-inflammatoires et des chémokines.

Toutes ces étapes entraînent donc un renouvellement anormalement rapide de la peau qui est responsable d'une réaction inflammatoire avec une accumulation de peau morte, les squames (8).

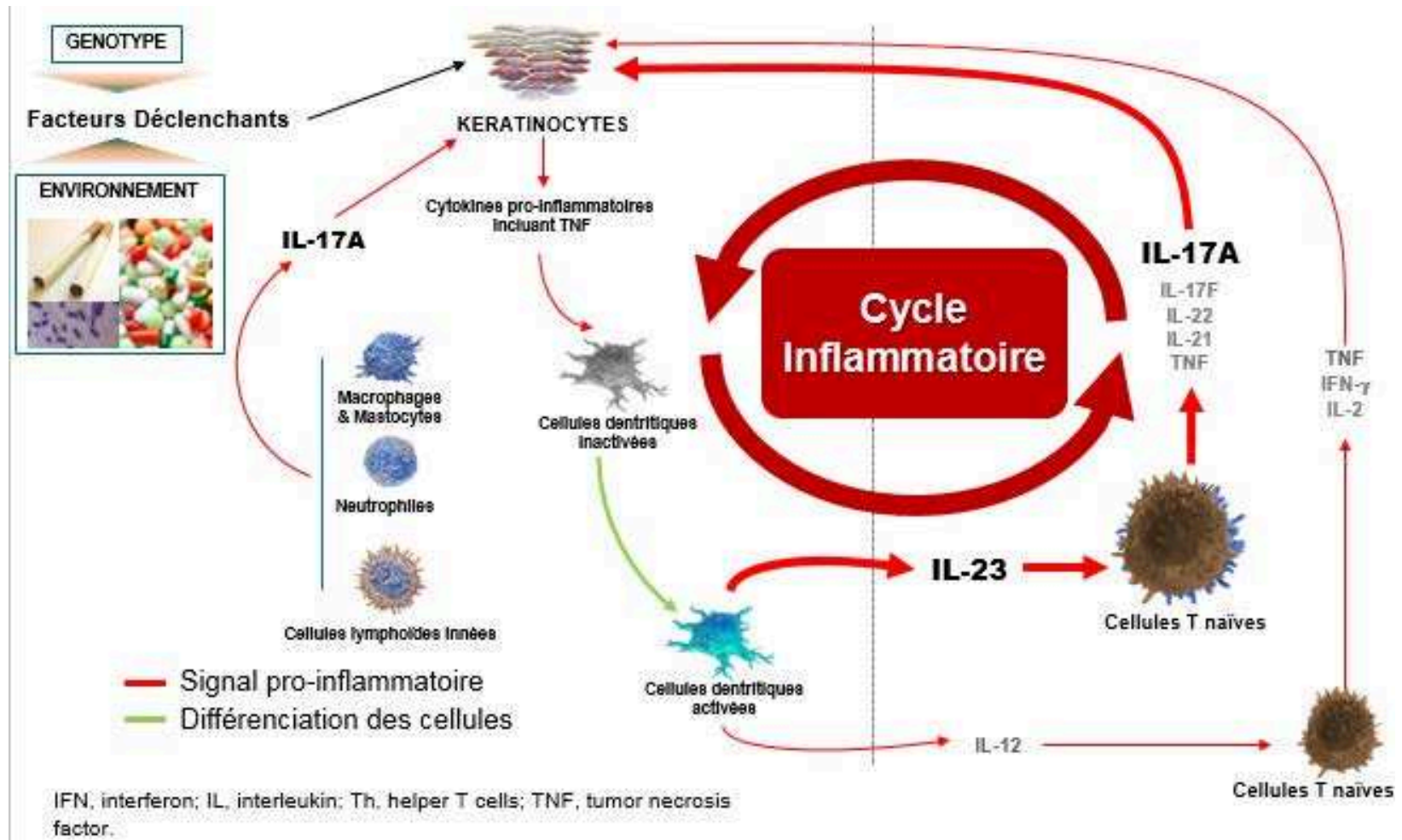


Figure 2 : Immunopathogénèse du Psoriasis (adapté de Lynde CW et al. J Am Acad Dermatol. 2014 Jul ;71(1) :141-50)

1.1.5 La génétique

Le mode de transmission du psoriasis est complexe. Plusieurs locus de susceptibilité pour le psoriasis vulgaire (*PSORS*) ont été identifiés, mais le facteur génétique majeur du psoriasis est *PSORS1*, qui est situé dans le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) sur le chromosome 6p. Les données actuelles suggèrent que HLA-Cw6 est l'allèle de susceptibilité au sein *PSORS1*. Cette association est particulièrement forte chez les patients atteints d'une survenue précoce de psoriasis (9). L'une des caractéristiques les plus importantes de HLA-C est sa capacité à réguler à la fois des réponses innées et des réponses adaptatives au niveau de la présentation de l'antigène mais aussi au niveau de la régulation des cellules NK (10).

1.1.6 Les déclencheurs environnementaux

Le psoriasis peut être provoqué ou exacerbé par une variété de facteurs environnementaux, en particulier les infections et les médicaments, même si l'on sait aujourd'hui qu'une composante génétique est toujours présente. L'infection streptococcique est fortement associée au psoriasis en gouttes. Dans une étude de *Mallbris et al.* (11), une angine streptococcique a été retrouvée, lors de la survenue de la maladie, chez 63% des patients ayant un phénotype de psoriasis en gouttes. L'utilisation de divers médicaments tels que le lithium, les β -bloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des agents antipaludéens et l'IFN- α a également été associée à une induction ou une détérioration de la maladie (12).

Le stress peut également être un élément déclencheur de la maladie (11). Un autre facteur de risque discuté est le tabagisme. En effet, certaines publications ont démontré que le tabagisme a un effet négatif sur le psoriasis (13 ; 14 ; 15). Il semblerait qu'une consommation excessive de cigarettes entraîne une augmentation du risque de la sévérité de la maladie (16).

Un traumatisme physique (par exemple des incisions chirurgicales et des tatouages) peut également donner lieu au phénomène de Koebner (17). Ce dernier correspond, chez des patients psoriasiques, à l'apparition et au développement de nouvelles lésions sur une peau saine qui vient de subir un traumatisme.

1.1.7 Les micro-organismes

Divers micro-organismes ont été associés à la survenue et/ou à l'exacerbation du psoriasis. Certaines souches de *Staphylococcus aureus* peuvent produire des entérotoxines et l'une des théories est que l'exacerbation des lésions psoriasiques est très probablement médiée par la sécrétion de toxines (18). Les entérotoxines sont des activateurs très puissants des lymphocytes T. En raison de cette capacité, les entérotoxines staphylococciques ont été

désignées comme superantigènes. Ces derniers peuvent simultanément se lier au CMH de classe II présent sur les cellules présentatrices d'antigènes et sur les récepteurs des cellules T. Cette réticulation des cellules présentatrices d'antigènes et des cellules T se traduit par une activation polyclonale des cellules CD4+ et CD8+. Cela conduit à une prolifération massive de cellules T et une production excessive de cytokines (19).

Il est également bien connu que les streptocoques β -hémolytiques (groupe A, C et G), isolés à partir des amygdales, sont associés aux formes aiguës et chroniques du psoriasis (20 ; 21). *Leung et al.* (22) ont rapporté des cas d'infection cutanée avec *Candida albicans* en association avec une aggravation des lésions cutanées. D'autre part, bien que le rôle de l'espèce *Malassezia* dans le psoriasis soit encore à déterminer, ce dernier peut jouer un rôle important, en particulier dans le psoriasis du cuir chevelu, des sourcils, des oreilles et des zones séborrhéiques du tronc (23 ; 24).

Dans la population générale, la peau saine est colonisée par *S. aureus* dans 5 à 30% des cas alors que chez les patients psoriasiques, ce taux atteint 60% (18 ; 25 ; 26). Les streptocoques β -hémolytiques des groupes A, C et G sont rarement présents dans la peau saine. Les bactéries Gram négatif représentent une faible proportion de la flore de la peau (27). *C. albicans* colonise la peau, la muqueuse génitale et/ou la muqueuse intestinale de 30 à 70% des personnes en bonne santé à un moment donné et, dans des circonstances normales, le champignon ne cause aucune lésion (28 ; 29). L'espèce *Malassezia* fait partie de la flore cutanée et se retrouve principalement dans les zones riches en glandes sébacées telles que la poitrine, le dos et le cuir chevelu.

1.2 Les outils d'évaluation

Dans les essais cliniques, une grande variété d'outils d'évaluation a été utilisée pour évaluer la gravité du psoriasis, mais il y a un manque de normalisation (30). Au cours de ces dernières années, l'introduction d'outils d'évaluation de la qualité de vie a grandement amélioré l'évaluation du psoriasis, mais il y a un besoin d'un consensus afin d'établir des comparaisons valables entre les études (31). Dans les essais contrôlés randomisés, le *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) est la mesure la plus couramment utilisée pour décrire l'étendue du psoriasis et le *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) est l'outil le plus commun pour mesurer la qualité de vie (32).

1.2.1 Le Score PASI

Le *Psoriasis Area Severity Index* (PASI) est un outil largement utilisé pour la mesure de la gravité du psoriasis (33). Le score PASI permet d'évaluer quantitativement la sévérité du psoriasis à partir de plusieurs paramètres :

- **Les lésions élémentaires**, que sont :
 - o L'érythème
 - o L'infiltration
 - o La desquamation
- **Les surfaces atteintes**, que sont :
 - o La tête
 - o Le tronc
 - o Les membres supérieurs (les bras)
 - o Les membres inférieurs (les jambes)
- **L'étendue des lésions**

Le corps est donc divisé en quatre parties :

- La tête (10% de la surface corporelle)
- Les bras (20% de la surface corporelle)
- Le tronc (30% de la surface corporelle)
- Les jambes (40% de la surface corporelle)

Chacune de ces parties est marquée séparément, et les quatre scores sont ensuite combinés. Pour chaque partie, le pourcentage de la surface de la peau lésée est estimé, puis transformé en une note allant de 0 à 6 (tableau I).

Tableau I : Cotation des 4 items (d'après Schmitt J et al, Dermatology, 2005)

Score	0	1	2	3	4	5	6
Erythème	Absence	Léger	Modéré	Sévère	Très sévère	-	-
Infiltration	Absence	Léger	Modéré	Sévère	Très sévère	-	-
Desquamation	Absence	Léger	Modéré	Sévère	Très sévère	-	-
Surface atteinte (%)	0 – 5	5 – 25	25 – 45	45 – 55	55 – 75	75 – 95	95 - 100

Le score de l'atteinte des différentes parties du corps est alors calculé selon la formule suivante :

1. **Tête** : (score érythème + score infiltration + score desquamation) x surface atteinte (%) x 0,1
2. **Tronc** : (score érythème + score infiltration + score desquamation) x surface atteinte (%) x 0,2
3. **Membres supérieurs (les bras)** : (score érythème + score infiltration + score desquamation) x surface atteinte (%) x 0,3
4. **Membres inférieurs (les jambes)** : (score érythème + score infiltration + score desquamation) x surface atteinte (%) x 0,4

$$\text{Score PASI} = 1 + 2 + 3 + 4$$

Le PASI combine donc l'évaluation de la gravité des lésions et des zones affectées, en un seul score pouvant aller de 0 à 72. Plus le score est élevé, plus le psoriasis est considéré comme sévère (figure 3).

Il s'agit de l'outil de référence utilisé pour mesurer la gravité du psoriasis (34 ; 35). Il est sensible aux changements et reflète l'amélioration de la maladie ou la détérioration de cette dernière (36 ; 37).

Le score PASI 75 est le critère le plus fréquemment jugé. Une réponse PASI 75 montre une diminution d'au moins 75% du score PASI initial et la réalisation d'une amélioration de 75% du PASI est considérée comme un traitement réussi. Le score PASI 90 (90% d'amélioration ou quasi-blanchiment de la peau) et le score PASI 100 (100% d'amélioration, soit un blanchiment total de la peau) commencent à être de plus en plus utilisés, mais nous y reviendrons plus tard.

- Evaluation de la sévérité des lésions : l'érythème, l'induration, la desquamation (score de 0 à 4)



- Evaluation de la surface corporelle atteinte sur chaque zone du corps (de 0 à 6)



Figure 3 : PASI : *Psoriasis Area Severity Index* (d'après Schmitt J et al, Dermatology, 2005)

1.2.2 La notion de Surface Corporelle Atteinte

La surface corporelle atteinte ou *Body Surface Area* (BSA) est un outil permettant d'estimer l'étendue du psoriasis, basée sur le fait qu'une paume de main représente 1% de la surface corporelle totale (36 ; 38). Le BSA est rapide et pratique à utiliser et a une variabilité faible pour le même évaluateur. Cependant, cette variabilité peut devenir forte quand l'évaluation n'est pas faite par la même personne et d'autre part, le BSA est susceptible de surestimer l'étendue des lésions psoriasiques (39 ; 40).

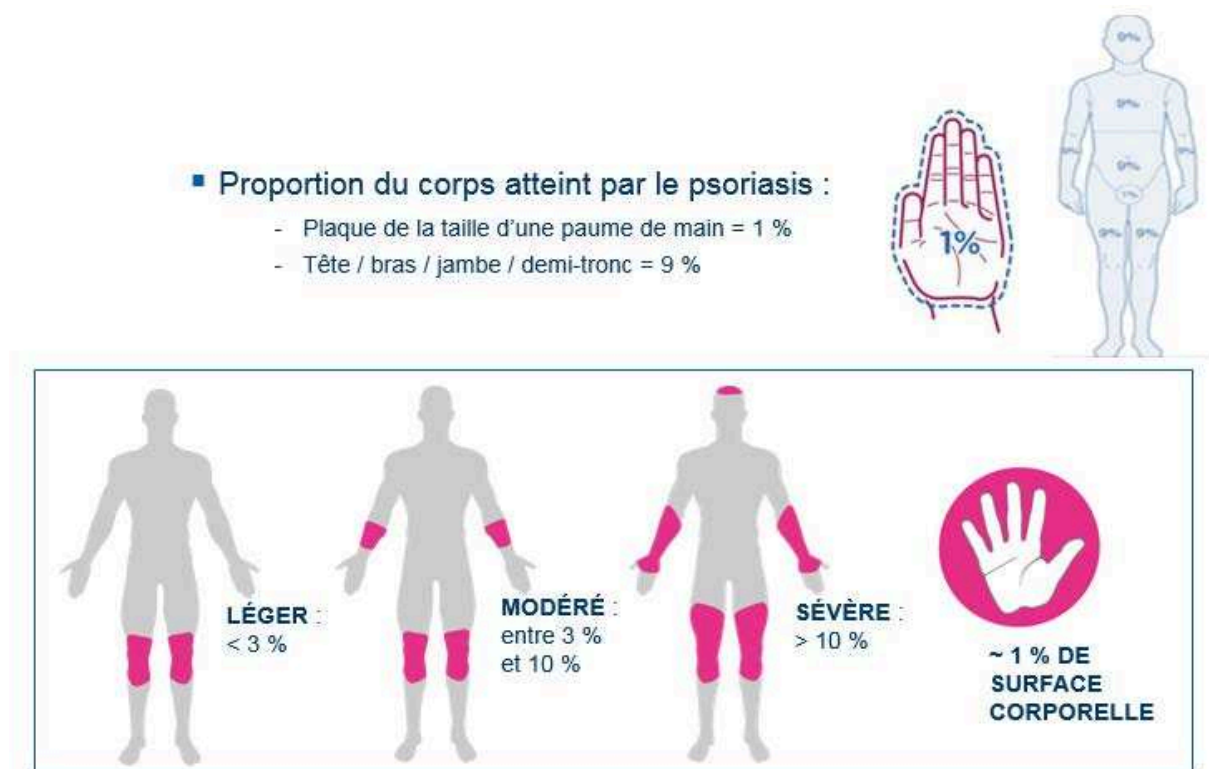


Figure 4 : BSA : évaluer l'étendue de la surface corporelle atteinte (d'après Schmitt J et al, *Dermatology*, 2005)

1.2.3 Le *Dermatology Life Quality Index* (DLQI)

Le Score *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) est une échelle d'évaluation (ou auto-évaluation) de l'impact des affections dermatologiques sur la **qualité de vie** des patients. Il mesure l'impact du psoriasis sur **différents aspects de la vie du patient** (loisirs, vie de couple, vie sociale et professionnelle etc.) au cours des 7 derniers jours (figure 5) (41).

10 items sont investigués :

- Douleurs, irritations, démangeaisons
- Gêne, complexe
- Activités quotidiennes (courses, entretien de la maison, jardinage, etc.)
- Choix des vêtements
- Activités sociales et loisirs
- Activité physique
- Études ou travail
- Relations personnelles
- Vie sexuelle
- Problèmes liés au traitement

Pour chaque item investigué, une cotation est mise en place :

- Pas du tout = score de 0
- Un peu = score de 1
- Beaucoup = score de 2
- Enormément = score de 3

Score DLQI = addition des cotations des 10 items

Une fois le questionnaire rempli, le DLQI donne donc un score pouvant aller de 0 à 30. Plus le score est élevé, plus la qualité de vie est altérée et la maladie handicapante au quotidien pour le patient (42 ; 43).

Le score DLQI obtenu est interprété de la façon suivante (figure 6) :

- Score de 0 ou 1 = aucun effet sur la qualité de vie du patient
- Score allant de 2 à 5 = faible effet
- Score allant de 6 à 10 = effet modéré
- Score allant de 11 à 20 = effet considérable
- Score allant de 21 à 30 = effet extrêmement important

La fiabilité et la validité du DLQI est bien établie (41 ; 44 ; 45).

DLQI – Dermatology Life Quality Index

Au cours des 7 derniers jours :

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

Score final DLQI : (0-30)

Figure 5 : Le questionnaire DLQI (d'après la Société Française de Dermatologie)

DLQI : DERMATOLOGY LIFE QUALITY INDEX

Le score DLQI permet d'évaluer la qualité de vie chez les **patients adultes** (de plus de 16 ans) souffrant d'affections dermatologiques au cours **des 7 derniers jours**. Ce questionnaire est rempli par le patient lui-même. **Généralement une ou deux minutes suffisent.**

SCORE

0

1

2

3

Réponse

Pas du tout
ou Non concerné
ou Pas de réponse

Un peu

Beaucoup

Enormément
ou "M'empêche de travailler
ou d'étudier" à la question 7

LE QUESTIONNAIRE DU DLQI EST COMPOSÉ DE 10 QUESTIONS RÉPARTIES EN 6 CATÉGORIES :



1. Douleurs, irritations, démangeaisons
2. Gêne, complexe



3. Courses
4. Choix des vêtements



5. Influence sur les activités sociales et loisirs
6. Impact dermatologique sur l'activité physique



7. Impact sur le travail ou les études



8. Impact sur les relations personnelles (conjoint, amis ou famille)
9. Impact sur la vie sexuelle



10. Problèmes liés au traitement

Interprétation du score DLQI :

Le DLQI est la somme des scores de chaque question. Le score maximal est de 30 et le score minimal, de 0. Plus le score est élevé et plus la qualité de vie est impactée.

DLQI 0 → 30

SCORE DLQI

0-1

2-5

6-10

11-20

21-30

Impact sur la vie du patient

Aucun

Faible

Modéré

Important

Extrêmement important

DLQI ≤ 1

Aucun impact sur la qualité de vie

DLQI > 10

Impact important sur la qualité de vie

Figure 6 : DLQI : Mesurer les répercussions de la maladie sur la qualité de vie (d'après Lennox RD et al, Ann Allergy Asthma Immunol. 2004)

1.3 Les comorbidités liées au Psoriasis

Au-delà de la peau, le psoriasis est une maladie systémique et est associé à plusieurs comorbidités, parmi lesquelles on retrouve :

- Le rhumatisme psoriasique
- Le syndrome métabolique
- Des maladies cardiovasculaires
- Des maladies gastro-intestinales et hépatiques
- Le cancer
- La dépression

1.3.1 Le rhumatisme psoriasique

La comorbidité la plus connue chez les patients atteints de psoriasis est le rhumatisme psoriasique, avec une prévalence de 10 à 30% (46 ; 47). Il est caractérisé par le développement de la douleur, du gonflement et de la sensibilité des articulations entourant les ligaments et les tendons. Il peut progresser de manière érosive, jusqu'à aboutir à une destruction articulaire et une perte de fonctionnalité. Les maladies de peau sont généralement présentes avant le rhumatisme psoriasique chez plus de 80% des patients, et les symptômes du psoriasis précèdent habituellement les symptômes articulaires (48 ; 49). Le rhumatisme psoriasique touche autant les femmes que les hommes, et la survenue de la maladie se situe généralement entre 30 et 55 ans.

1.3.2 Le syndrome métabolique

Le syndrome métabolique est fréquemment observé chez les patients atteints de psoriasis (50). Il se caractérise par une obésité abdominale, ainsi que par la présence de deux ou plusieurs des composantes suivantes :

- Hauts niveaux de triglycérides dans le sang
- Faible concentration de HDL-cholestérol
- Hypertension
- Taux de glucose élevé (condition de jeûne) ou diabète de type 2 précédemment diagnostiqué (51)

L'obésité est une comorbidité courante du psoriasis, et plusieurs études ont démontré que les patients atteints de psoriasis sont plus fréquemment en surpoids (IMC ≥ 25) ou obèses (IMC ≥ 30) comparé à la population générale. Il a été démontré que l'augmentation de l'IMC coïncide à un plus grand degré de sévérité du psoriasis (13 ; 15 ; 52). Bien que la nature causale de la relation entre le psoriasis et l'obésité reste peu claire, un processus médié par les cytokines pro-inflammatoires dérivées de cellules Th1 est commun aux deux pathologies, et est considéré comme crucial pour la pathogenèse sous-jacente de ces dernières (53 ; 54). Cependant, de nouveaux résultats semblent indiquer que l'obésité favorise la lignée des lymphocytes Th17. IL-17A est au centre d'interactions entre le tissu adipeux et le système immunitaire et de nouvelles études suggèrent que cette interleukine est exprimée à des niveaux élevés chez les personnes obèses, comme c'est précisément le cas chez les patients psoriasiques (55).

1.3.3 Les maladies cardiovasculaires

Les patients atteints de psoriasis sévère sont plus à risque de développer une maladie cardiovasculaire (56). L'inflammation systémique engendrée par le psoriasis est associée au développement de l'athérosclérose (57), ce qui suggère que les patients psoriasiques aient un plus grand risque de développer une maladie cardiovasculaire. Des études indiquent que les taux de certaines protéines de phase aiguë (protéine C-réactive, le fibrinogène, et l'inhibiteur-1 de l'activateur du plasminogène) sont significativement plus élevés chez les patients atteints de psoriasis par rapport aux témoins sains (58 ; 59). Une élévation du taux de la protéine C-réactive est un facteur de risque pour les maladies cardiovasculaires et il a été démontré qu'il s'agit d'un facteur prédictif des maladies cardiovasculaires chez les patients en bonne santé (60). Dans une étude réalisée par *Strober et al.* (61), la présence de protéine C réactive chez les patients atteints de psoriasis (avec ou sans rhumatisme psoriasique) indiquent un risque modéré à élevé de développer une maladie cardiovasculaire. Plusieurs études épidémiologiques ont également suggéré que les patients atteints de psoriasis sont plus à risque de développer un infarctus du myocarde, indépendamment des autres facteurs de risque établis (62 ; 63), mais cette conclusion reste controversée (64 ; 65).

1.3.4 Les maladies gastro-intestinales et hépatiques

Les prévalences des maladies gastro-intestinales et des maladies du foie stéatosique (*non-alcoholic fatty liver disease* = NAFLD)¹ sont supérieures chez les patients atteints de psoriasis (tableau II).

¹ La stéatose pure sans hépatite et la SHNA, qui ont des causes communes, sont regroupées sous le terme de maladie du foie stéatosique (NAFLD).

Tableau II : Prévalence des maladies gastro-intestinales et hépatiques dans la population psoriasique vs population générale (66)

Maladies	Psoriasis	Population générale
NAFLD	48 – 59%	20 – 30%
Maladie de Crohn	0,5%	0,004 – 0,04%
Rectocolite hémorragique	0,5%	0,05 – 0,07%
Maladie coeliaque	0,2 – 4,3%	1%

L'importance de l'association avec le psoriasis semble être plus grande pour la maladie de Crohn que pour la rectocolite hémorragique (66). Le psoriasis et la maladie de Crohn sont des troubles inflammatoires principalement médiés par les lymphocytes Th1 qui produisent des cytokines telles que le TNF- α et l'IFN- γ . Cependant, ces dernières années, on a découvert que les cellules Th17 jouaient également un rôle important dans la maladie de Crohn ainsi que dans le psoriasis (67).

La NAFLD, quant à elle, peut aller de la stéatose hépatique relativement bénigne à la SHNA, la fibrose, la cirrhose, et éventuellement l'hépatocarcinome. Le syndrome métabolique est associé au psoriasis et à la NAFLD (68). *Gisoni et al.* (69) ont constaté que la NAFLD était associée à la gravité du psoriasis, indépendamment de différents facteurs tels que l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle, la durée du psoriasis, et de la consommation d'alcool. *Miele et al.* (70) ont, quant à eux, constaté que la NAFLD était sans rapport avec la gravité du psoriasis, mais ont révélé que les patients psoriasiques avec une NAFLD étaient beaucoup plus susceptibles d'avoir du rhumatisme psoriasique.

1.3.5 Les cancers

Le psoriasis est associé à un risque accru de tumeurs malignes. L'augmentation du risque est plus importante pour les patients atteints de psoriasis sévère traités par des thérapies systémiques que pour des patients ayant un psoriasis léger. Le risque est principalement accru pour les cancers lymphoprolifératifs et les cancers de la peau non-mélanome (71). Cependant, définir la part de responsabilité du psoriasis au développement d'un lymphome est compliqué, du fait de la rareté de la maladie. Le risque des patients psoriasiques de développer des tumeurs malignes lymphoïdes peut être attribuable à la physiopathologie de la maladie (71 ; 72). Outre le lymphome et le cancer de la peau non-mélanome, les patients psoriasiques sont plus à risque de développer d'autres cancers, y compris ceux de la tête et du cou, des organes solides (foie, pancréas, poumon, sein, rein), et des organes génitaux (73 ; 74).

1.3.6 La dépression

Le psoriasis modéré à sévère est associé à une morbidité physique et psychologique particulièrement marquée : jusqu'à 40% des patients ont signalé que leur maladie avait des effets négatifs sur leur capacité à accomplir leurs activités quotidiennes (75).

D'autre part, des scores élevés d'anxiété ont été rapportés chez plus d'un tiers des patients psoriasiques (76), ainsi que des taux élevés de trouble dépressif majeur (jusqu'à 60%) (77).

Force est donc de constater qu'il existe un lien entre le psoriasis et la dépression, du fait d'une qualité de vie fortement altérée par la maladie.

2 Les traitements

2.1 La stratégie thérapeutique

La stratégie de traitement repose sur la gravité de la maladie. Un consensus européen a défini la gravité de la maladie et les objectifs de traitement pour le psoriasis de la façon suivante : (78)

- Le psoriasis léger
 - o $BSA \leq 10$; $PASI \leq 10$ et $DLQI \leq 10$
- Le psoriasis modéré à sévère
 - o $BSA > 10$ ou $PASI > 10$ et $DLQI > 10$

Les objectifs thérapeutiques (évalués après 10-16 semaines) sont une réduction du PASI $\geq 75\%$ et un DLQI de 0 ou 1 (79).

Si on arrive à une réduction du PASI $\geq 75\%$ ou PASI $\geq 50\%$ à $< 75\%$ combinée à un DLQI ≤ 5 , le traitement est jugé efficace et le traitement doit être poursuivi.

Quand il y a une réduction de PASI $< 50\%$ ou PASI $\geq 50\%$ à $< 75\%$ combinée à un DLQI > 5 , une modification du traitement doit être envisagée. Cela peut être une augmentation de la dose du médicament, une réduction des intervalles entre les doses de médicaments, combiner différentes thérapies ou changer de médicament (78).

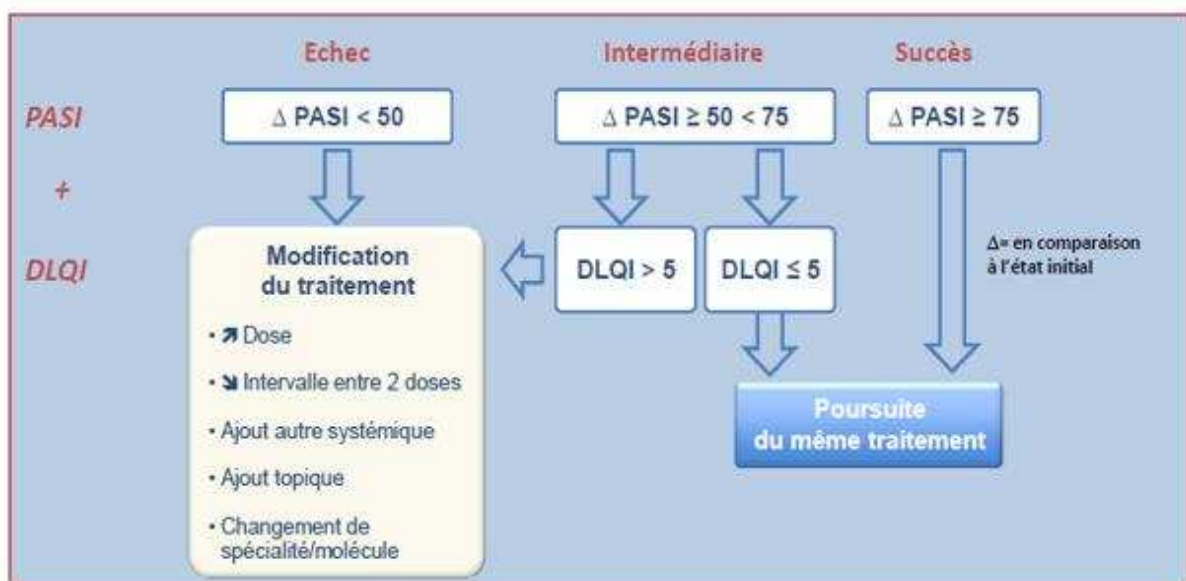


Figure 7 : Un consensus européen 2011 basé sur le PASI 50/75, d'après Mrowietz U et al.

2.2 Les options thérapeutiques

Le traitement recommandé pour le psoriasis léger est de commencer avec un traitement topique et passer à la photothérapie ou à un traitement systémique dans les cas réfractaires. Pour le psoriasis modéré à sévère, la photothérapie ou les traitements systémiques sont recommandés.

2.2.1 Les topiques

2.2.1.1 Les émollients

Les produits hydratants de la peau, également appelés émollients, sont souvent utilisés pour atténuer les desquamations et réduire l'irritation. Le traitement permet d'hydrater la peau et agit comme une barrière protectrice chez les patients atteints de psoriasis. Généralement, les émollients sont importants chez des patients prenant des médicaments rétinoïdes par voie orale (acitrétine) ou chez des patients traités par PUVA-thérapie, car ce sont des traitements qui assèchent la peau.

Leurs effets sont de courte durée et ils doivent être appliqués fréquemment, et ce même après une amélioration des symptômes (80).

2.2.1.2 Les corticostéroïdes

Les corticostéroïdes ont un effet anti-inflammatoire et immunomodulateurs. Ils inhibent différentes cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α (81 ; 82).

Les corticostéroïdes de puissance faible à légère sont utilisés pour le psoriasis intertrigineux et les lésions situées au niveau du visage alors que ceux de puissance élevée sont utilisés sur le corps et le cuir chevelu.

L'utilisation à long terme de corticostéroïdes est un facteur préoccupant, du fait des effets secondaires : une atrophie cutanée peut se produire, ainsi que le développement de vergetures (83 ; 84). Il y a également une possibilité de suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (axe qui contrôle les réponses au stress et régule de nombreux processus, dont la digestion, le système immunitaire, l'humeur et les émotions, la sexualité, le stockage et la dépense d'énergie...), qui peut se produire de part une utilisation prolongée de quantités excessives de corticostéroïdes (85).

Il existe de nombreux corticostéroïdes topiques. En voici quelques-uns : amcinonide (Cyclocort® et génériques), dipropionate de bétaméthasone (Diprosone®, Diprolene®, et génériques), valérate de bétaméthasone (Betaderm®, Valisone® et génériques), propionate de clobétasol (Dermovate® et génériques), désoximétasone (Topicort® et génériques), hydrocortisone (Emo Cort® et génériques) et prednicarbate (Dermatop®).

2.2.1.3 Le calcipotriol

Le calcipotriol est un analogue de la vitamine D qui affecte la prolifération et la différenciation épidermique (86). Il est utilisé dans le psoriasis en plaques. Le calcipotriol en association fixe avec le dipropionate de bétaméthasone a une action plus rapide qu'en monothérapie (87). Cependant, le calcipotriol peut provoquer des réactions d'irritation (83).

2.2.1.4 Les inhibiteurs de la calcineurine

Le tacrolimus et le pimécrolimus (DCI) sont des agents immunomodulateurs (81) et peuvent être utilisés pour le traitement du psoriasis intertrigineux et du visage (88 ; 89). Des brûlures locales sont le principal effet secondaire de ces médicaments. Les connaissances à long terme sur un éventuel risque de développer un cancer de la peau sur les zones exposées au soleil sont limitées.

2.2.2 *La photothérapie*

2.2.2.1 Les ultraviolets B

Le mécanisme d'action du traitement par ultraviolet B (UVB) n'est pas encore entièrement élucidé. Au niveau de l'épiderme, il y a une diminution du nombre de lymphocytes T et de cellules dendritiques, ainsi qu'une réduction de la prolifération des kératinocytes (90 ; 91). Le traitement par UVB est un traitement standard du psoriasis en plaques modéré à sévère et du psoriasis en gouttes. L'ancienne utilisation des UVB à large bande (290-320 nm) est maintenant souvent remplacé par les UVB à bande étroite (311 ± 2 nm).

Les effets secondaires les plus courants du traitement par UVB sont des érythèmes et des brûlures. A ce jour, on ne pense pas que les UVB à large bande conduisent à un risque de développer un cancer de la peau (92 ; 93), mais ce risque est encore débattu avec les UVB à bande étroite. Aucune association significative entre le traitement par UVB à bande large et les carcinomes basocellulaires, les carcinomes à cellules squameuses ou les mélanomes n'a encore été décrite, mais l'évaluation des risques reste essentielle (94).

2.2.2.2 Le psoralène et les ultraviolets A

Le traitement par PUVA-thérapie est constitué du psoralène (par voie orale ou bain) combiné à des rayons ultraviolets A (320-400 nm). Le psoralène est un composé chimique naturel de la famille des furocoumarines. Il s'intercale dans l'ADN et, par exposition au rayonnement UVA, va former des liaisons avec la thymine, ce qui aura pour effet d'induire l'apoptose.

Une exposition à plus de 350 traitements par voie orale par PUVA augmente considérablement le risque de développer un carcinome épidermoïde (95) et le traitement par PUVA a donc diminué au cours des dernières années. Cependant, aucun risque de développement de cancer de la peau n'a été observé avec le traitement bain-PUVA (96 ; 97).

2.2.2.3 L'exposition au soleil

L'exposition au soleil a un effet immunomodulateur avec une réduction locale et systémique des lymphocytes T et des cytokines (98). Il s'agit d'une des plus anciennes formes de la photothérapie.

2.2.2.4 Les rayons Grenz

Le mécanisme d'action des rayons Grenz (également appelé rayons Bucky) reste inconnu, mais ces derniers ont des effets sur les cellules de Langerhans dans l'épiderme (99). Les rayons Grenz ont des longueurs d'onde d'environ 20 nm, comprises entre les rayons X et les rayons ultraviolets.

Ils sont principalement utilisés pour le psoriasis du cuir chevelu, mais aussi pour le psoriasis intertrigineux et pour le psoriasis palmo-plantaire. Les effets secondaires sont des érythèmes et une hyperpigmentation. Il faut également faire attention au risque de développement de tumeurs malignes de la peau, mais ce dernier est considéré comme faible si la dose cumulée est inférieure à 100 Gray (100).

2.2.3 Les traitements systémiques

2.2.3.1 Le méthotrexate

Le méthotrexate est un analogue de l'acide folique synthétique ayant des propriétés antiprolifératives et anti-inflammatoires (101). Le polyglutamate, qui est le principal métabolite du méthotrexate, inhibe de manière compétitive la dihydrofolate réductase, une enzyme catalysant la conversion du dihydrofolate en tétrahydrofolate, la forme active du folate. Il s'agit donc d'une inhibition de la voie des folates dès sa première étape. Cela se traduit par la prévention de la synthèse de pyrimidine et de purine et de la méthylation de l'ADN. Le méthotrexate vide les réserves intracellulaires de folate activé. La réplication cellulaire est alors perturbée et cela conduit à l'inhibition de la prolifération des cellules de l'épiderme (102).

A faible dose, le méthotrexate a de puissantes actions anti-inflammatoires qui semblent être médiées par des voies qui sont séparées de l'antagonisme du folate. L'inhibition de polyamines est censée contribuer à ses effets anti-inflammatoires (103).

Le méthotrexate est le traitement de première ligne pour le psoriasis modéré à sévère quand un traitement systémique est nécessaire. Il peut être administré par voie orale, sous-cutanée ou intramusculaire.

L'administration parentérale est préconisée quand il y a une intolérance gastro-intestinale. Une variation importante est observée dans la biodisponibilité du méthotrexate par voie orale (104). Il existe des preuves contradictoires quant à savoir si la biodisponibilité du méthotrexate est affectée par la présence de la nourriture : certains réfutant (105) et d'autres confirmant une diminution de l'absorption (106).

Quant aux effets secondaires, les troubles gastro-intestinaux sont les plus courants et sont souvent dose dépendante. Ils peuvent être minimisés par l'administration d'acide folique (107). Des suppléments de folate sont également utilisés pour réduire le risque d'effets secondaires graves tels qu'une toxicité hépatique et une myélosuppression (108 ; 109). Le risque de fibrose hépatique / cirrhose par un traitement au méthotrexate est également augmenté chez les patients psoriasiques ayant du diabète, de l'obésité ou consommant des quantités importantes d'alcool. (108 ; 110). Des modifications fibreuses peuvent également se produire en présence de certaines enzymes hépatiques (111), ce qui est la raison pour laquelle d'autres évaluations sont nécessaires. La procédure standard utilisée auparavant était de faire des biopsies du foie, mais les bénéfices de ces dernières ont été remis en question. Ces dernières années, les biopsies ont, dans une large mesure, été remplacées par une méthode non invasive, le propeptide N-terminal du procollagène de type III (112).

2.2.3.2 La ciclosporine

La ciclosporine est un polypeptide cyclique constitué d'onze acides aminés. Il bloque l'activation de la calcineurine, ce qui inhibe la sécrétion de lymphokines (par exemple, IL-2, IFN- γ , GM-CSF, IL-3, IL-4, TNF- α et IL-17). Cela conduit à diminuer l'activation des lymphocytes T. Elle inhibe également les cellules présentatrices d'antigènes (113 ; 114 ; 115) et est utilisée dans les cas de psoriasis sévère.

Ces dernières années, son utilisation a diminué depuis l'introduction des biothérapies. Toutefois, la ciclosporine a toujours sa place dans la stratégie thérapeutique, du fait de son action rapide.

Cependant, cette dernière est néphrotoxique et des lésions rénales peuvent apparaître rapidement après le début du traitement. Avec un traitement intermittent, la fonction rénale peut néanmoins être normalisée.

Le risque de dommages rénaux irréversibles augmente au cours d'un traitement au long cours (plus de deux ans) ou lorsque l'on administre des doses de ciclosporine supérieures à 5 mg / kg par jour (116 ; 117). L'hypertension artérielle est un autre effet secondaire, mais est réversible après réduction de la dose ou après l'initiation d'un traitement antihypertenseur (118).

Les patients traités par la ciclosporine et qui ont déjà reçu de fortes doses d'UV (et surtout de la PUVA) sont plus à risque de développer une tumeur maligne de la peau, en particulier un carcinome épidermoïde (119 ; 120 ; 121).

2.2.3.3 L'acitrétine

L'acitrétine est un rétinoïde (dérivé synthétique de la vitamine A) et a des propriétés antiprolifératives et immunomodulatrices. Dans l'épiderme, elle réduit l'activité proliférative et favorise la différenciation des kératinocytes de l'épiderme. Elle inhibe l'induction des cellules Th17 et favorise la différenciation des cellules T régulatrices (122).

L'acitrétine est utilisée pour les patients atteints de psoriasis en plaques (en particulier en combinaison avec des UVB et PUVA), ainsi que dans les cas de psoriasis pustuleux, de psoriasis pustuleux palmo-plantaires et de psoriasis érythrodermique.

Les effets secondaires sont principalement une hyperlipidémie et une augmentation du taux des enzymes hépatiques (123).

2.2.3.4 Les anti-PD4 : l'aprémilast

L'aprémilast bloque l'action d'une enzyme appelée phosphodiesterase 4 (PDE4) qui se trouve dans les cellules du corps. Cette enzyme régit la production de molécules messagères du système immunitaire (les défenses naturelles du corps) appelées cytokines, qui sont impliquées dans l'inflammation et d'autres processus à l'origine du psoriasis et du rhumatisme psoriasique. En bloquant la PDE4, l'aprémilast réduit le taux de cytokines dans l'organisme et diminue ainsi l'inflammation et d'autres symptômes du psoriasis et du rhumatisme psoriasique.

L'aprémilast est un médicament utilisé par voie orale et approuvé dans le traitement des adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère, ainsi que dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif. Il a récemment obtenu son autorisation de mise sur le marché (le 15 janvier 2015) (124).

2.2.4 Les biothérapies (ou biomédicaments)

Les biothérapies sont des médicaments dérivés de la matière vivante et qui interfèrent avec le système immunitaire. Elles sont utilisées pour le traitement du psoriasis modéré à sévère, lorsque les traitements systémiques traditionnels sont contre-indiqués ou ne peuvent pas être utilisés en raison des effets secondaires ou n'ont pas conduit au premier résultat de traitement satisfaisant (125).

Le risque de développer des infections graves au cours du traitement est plus important. D'autre part, un dépistage de la tuberculose et de l'hépatite est obligatoire avant le début du traitement. Il n'y a aucune preuve solide d'une augmentation du risque de tumeur maligne, mais un potentiel risque de lymphomes ou d'autres tumeurs malignes ne peut être exclu.

A ce jour, il existe 3 différentes classes de biothérapies mises sur le marché :

- Les inhibiteurs du TNF- α
- Les anti-IL12 – IL23
- Les anti-IL17 (qui seront plus développés dans la troisième partie)

2.2.4.1 Les inhibiteurs du TNF- α

2.2.4.1.1 *L'étanercept*

L'étanercept est un inhibiteur du TNF- α . Il ne s'agit pas d'un anticorps monoclonal, mais d'une protéine de fusion de type immunoadhésine associant la fraction P75 du récepteur soluble du TNF- α avec un fragment Fc d'une IgG1. Il est administré par injections sous-cutanées (126).

2.2.4.1.2 *L'adalimumab*

L'adalimumab est un anticorps intégralement humain, capable de lier le *Tumor Necrosis Factor* alpha (TNF- α), ou facteur de nécrose tumorale α . En se complexant avec cette cytokine pro-inflammatoire, il empêche son interaction avec son récepteur, et module ainsi les processus inflammatoires TNF- α dépendants. Il est administré par des injections sous-cutanées (127).

2.2.4.1.3 *L'infliximab*

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique IgG1 qui se fixe au facteur de nécrose tumorale alpha humain, qu'il soit sous forme soluble ou membranaire. Il est administré par perfusions intraveineuses (128).

2.2.4.2 L'anti IL12-IL23 : l'ustekinumab

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal humain qui se lie avec une grande affinité et spécificité à la sous-unité de la protéine p40 qui est utilisée à la fois par l'interleukine (IL) -12, et les cytokines IL-23. Il est administré par injections sous-cutanées (129).

3 Les anti-IL17 dans le traitement du psoriasis

3.1 Pourquoi cibler les IL-17 dans le psoriasis ?

L'interleukine (IL) -17A est élevée dans les lésions du psoriasis. Les cellules Th17 sont les principales productrices d'IL-17A. Cette dernière a de nombreuses fonctions, notamment l'amélioration de l'angiogenèse, la promotion de la libération d'autres cytokines inflammatoires (facteur de nécrose tumorale [TNF]- α , IL-1, et IL-6), ainsi que l'activation directe des kératinocytes conduisant à la production de chimiokines. Les IL dans la voie Th17 jouent un rôle central dans la pathogenèse du psoriasis et sont devenus des cibles pour le développement de nouveaux biomédicaments (130).

D'autre part, le blocage de l'IL-17A entraîne une amélioration de la pathologie du psoriasis chez les modèles animaux (131).

3.2 Les différents anti-IL17

Actuellement, il existe deux anti-IL17A sur le marché et un anti-IL17RA en développement qui sont :

- Le secukinumab
- L'ixekizumab
- Le brodalumab

3.2.1 Le Secukinumab

Le Secukinumab est un anticorps monoclonal IgG1k entièrement humain qui inhibe sélectivement IL-17A (132). Le secukinumab a été le premier de sa classe à avoir reçu une autorisation de mise sur le marché en janvier 2015 et il est commercialisé en France depuis août 2016.

Etant le premier de sa classe, nous dédierons la quatrième et dernière partie à une présentation plus détaillée de ce dernier.

3.2.2 L'Ixekizumab

L'Ixekizumab est un anticorps monoclonal IgG4k humanisé dirigé contre IL-17A (133). Trois essais cliniques de phase III, UNCOVER-1, UNCOVER-2 et UNCOVER-3 ont été menés pour examiner l'efficacité et la tolérance de diverses fréquences de dosage d'ixekizumab comparé au placebo et à l'étanercept.

Lors de ces trois essais cliniques, l'ixekizumab a démontré une supériorité versus placebo et étanercept sur l'ensemble des critères de jugement, à savoir le PASI90, le PASI 100 et sur le DLQI (qualité de vie) à la semaine 12, mais ce jusqu'à la semaine 60.

La dose recommandée est de 160 mg en injection sous-cutanée (deux injections de 80 mg) à la semaine 0, suivie de 80 mg (une injection) aux semaines 2, 4, 6, 8, 10 et 12, puis d'une dose d'entretien de 80 mg (une injection) toutes les 4 semaines. (133,134).

L'ixekizumab est commercialisé en France depuis décembre 2016.

3.2.3 Le Brodalumab

Contrairement aux autres inhibiteurs de l'IL-17, le Brodalumab est un anticorps monoclonal IgG2k ciblant spécifiquement le récepteur de l'IL-17A, situé sur le kératinocyte. Les essais cliniques AMAGINE-1, AMAGINE-2 et AMAGINE-3 ont été réalisées afin d'évaluer l'efficacité de différents schémas posologiques du brodalumab

Comme l'ixekizumab, le brodalumab a confirmé son efficacité : à la semaine 12, la proportion des patients ayant atteint une amélioration de 75% du score PASI était similaire dans les trois essais cliniques cités précédemment (AMAGINE-1, 83% ; AMAGINE-2, 86% ; AMAGINE-3, 85%). Le brodalumab a maintenu son efficacité durant les 52 semaines de traitement. Le profil de tolérance est également acceptable, les effets indésirables les plus fréquents étant communs à ceux observés avec tous les biomédicaments, à savoir rhinopharyngites, céphalées, infections des voies respiratoires hautes, et arthralgies.

La dose recommandée est de 210 mg en injection sous-cutanée, administrée aux semaines 0, 1 et 2, suivie de 210 mg toutes les deux semaines (135).

Ce dernier n'est pas encore commercialisé en France, il devrait vraisemblablement l'être courant 2018.

4 Focus sur le premier anti-IL17A mis sur le marché : le Secukinumab

4.1 Les informations cliniques

4.1.1 Indications thérapeutiques

Le secukinumab (Cosentyx®) est à ce jour, approuvé dans trois différentes pathologies (136) :

- Psoriasis en plaques
 - o Cosentyx® est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.
- Rhumatisme psoriasique
 - o Cosentyx®, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs) antérieurs a été inadéquate.
- Spondylarthrite ankylosante
 - o Cosentyx® est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.

4.1.2 Posologie et mode d'administration

4.1.2.1 Posologie dans le psoriasis en plaques

La dose recommandée est de 300 mg de secukinumab, en injection sous-cutanée, administrée aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4 en traitement d'initiation, puis tous les mois en traitement d'entretien. Chaque dose de 300 mg est administrée en deux injections sous-cutanées de 150 mg (136).

Les données disponibles suggèrent qu'une réponse clinique est généralement obtenue dans un délai de 16 semaines de traitement. Une interruption du traitement devra être envisagée chez les patients n'ayant pas répondu après 16 semaines de traitement. Chez certains patients ayant obtenu une réponse initiale partielle, une amélioration ultérieure peut être observée en poursuivant le traitement au-delà de 16 semaines (136).

4.1.2.2 Mode d'administration

Le secukinumab est destiné à être administré par injection sous-cutanée. Dans la mesure du possible, les zones de peau lésées par le psoriasis ne doivent pas être utilisées comme sites d'injection (136).

4.1.3 Contre-indications

Seules sont considérées comme contre-indications à l'utilisation du secukinumab :

- Une réaction d'hypersensibilité sévère à la substance active ou à l'un des excipients
- La présence d'une infection évolutive et cliniquement grave (par exemple une tuberculose active) (136)

4.1.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

4.1.4.1 Infections

Le secukinumab est susceptible d'accroître le risque d'infections. Lors des études cliniques, des infections ont été observées chez les patients recevant le produit. La majorité d'entre elles étaient des infections légères ou modérées des voies respiratoires hautes, telle que la rhinopharyngite, n'ayant pas nécessité d'interruption du traitement.

En raison du mécanisme d'action du secukinumab, des infections cutanéomuqueuses non graves à *Candida* ont été rapportées plus fréquemment avec le produit qu'avec le placebo dans les études cliniques portant sur le psoriasis (3,55 pour 100 patients-année pour le secukinumab 300 mg versus 1,00 pour 100 patients-année pour le placebo²).

L'utilisation du produit chez les patients ayant une infection chronique ou des antécédents d'infections récidivantes doit être envisagée avec précaution.

Les études cliniques n'ont rapporté aucune augmentation de la sensibilité à la tuberculose. Toutefois, le secukinumab ne doit pas être administré aux patients ayant une tuberculose active. Un traitement antituberculeux doit être envisagé avant l'initiation du produit chez les patients présentant une tuberculose latente (136).

² En épidémiologie, l'incidence est exprimée en nombre de nouveaux cas par *personne-temps*. La population à l'étude doit être « à risque », c'est-à-dire que ses membres doivent pouvoir contracter la maladie à l'étude. La notion de *personne-temps* représente la durée totale de suivi des individus à risque dans la population à l'étude : par exemple, si 100 patients à risque ont été étudiés pendant 2 ans, la durée totale du suivi est de $100 \times 2 = 200$ patients-année. Dans ce même exemple, s'il y a eu 5 nouveaux cas de la maladie à l'étude, le taux d'incidence sera de 5 cas pour 200 patients-année, ou, plus simplement, de 2,5 cas pour 100 patients-année (ou encore 0,025 cas par patient-année).

4.1.4.2 Maladie de Crohn

Des précautions doivent être prises lorsque le secukinumab est prescrit à des patients ayant une maladie de Crohn, car des exacerbations de la maladie de Crohn, parfois graves, ont été observées lors des études cliniques à la fois dans les groupes traités par secukinumab et dans ceux traités par le placebo. Les patients traités par secukinumab et qui ont une maladie de Crohn doivent être étroitement surveillés (136).

4.1.4.3 Réactions d'hypersensibilité

Dans les études cliniques, de rares cas de réactions anaphylactiques ont été observés chez des patients recevant le secukinumab. En cas de survenue de réaction anaphylactique ou d'autres réactions allergiques graves, l'administration du secukinumab doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié doit être instauré (136).

4.1.4.4 Vaccinations

Comme tous les autres traitements biologiques, les vaccins vivants ne doivent pas être administrés de manière concomitante avec le secukinumab.

Les patients traités par le secukinumab peuvent recevoir de façon concomitante des vaccins inactivés ou non vivants. Dans une étude clinique, après avoir reçu un vaccin antiméningococcique et un vaccin antigrippal inactivé, une proportion similaire de volontaires sains traités par 150 mg de secukinumab ou par le placebo ont été capables de produire une réponse immunitaire adéquate, avec une multiplication par quatre au moins des titres d'anticorps en réponse au vaccin antiméningococcique et au vaccin antigrippal. Ces données semblent indiquer que le secukinumab n'inhibe pas la réponse immunitaire humorale induite par les vaccins antiméningococciques et antigrippaux (136).

4.2 Les propriétés pharmacologiques

4.2.1 *Les propriétés pharmacodynamiques*

4.2.1.1 Mécanisme d'action

Le secukinumab est un anticorps monoclonal IgG1/κ entièrement humain qui se lie de façon sélective à l'interleukine-17A (IL-17A), une cytokine pro-inflammatoire, et la neutralise. Le secukinumab agit en ciblant l'IL-17A et en inhibant son interaction avec le récepteur de l'IL-17A, qui est exprimé à la surface de diverses cellules, dont les kératinocytes.

Par conséquent, le secukinumab inhibe la libération de cytokines pro-inflammatoires, de chémokines et de médiateurs des lésions tissulaires, réduisant les effets induits par l'IL-17A dans les maladies auto-immunes et inflammatoires. Des taux cliniquement significatifs de secukinumab atteignent la peau et permettent ainsi de réduire les marqueurs locaux de l'inflammation. Le traitement par le secukinumab a donc pour conséquence directe d'atténuer l'érythème, l'induration et la desquamation observés dans les lésions du psoriasis en plaques.

L'IL-17A est une cytokine naturelle qui intervient dans les réponses inflammatoires et immunitaires normales. L'IL-17A joue un rôle essentiel dans la pathogenèse du psoriasis en plaques, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante et est surexprimée dans la peau lésionnelle, par rapport à la peau non lésionnelle, des patients atteints de psoriasis en plaques et dans les tissus synoviaux des patients atteints de rhumatisme psoriasique (136).

4.2.1.2 Effets pharmacodynamiques

Une augmentation des taux sériques d'IL-17A totale (IL-17A libre et liée au secukinumab) est initialement observée chez les patients recevant du secukinumab. Cette augmentation est suivie d'une lente diminution due à une réduction de la clairance de l'IL-17A liée au secukinumab, ce qui indique que le secukinumab capture de manière sélective l'IL-17A libre, qui joue un rôle essentiel dans la pathogenèse du psoriasis en plaques.

Dans une étude portant sur le secukinumab, les taux de neutrophiles infiltrant l'épiderme et de divers marqueurs associés aux neutrophiles, qui sont élevés dans la peau lésionnelle des patients atteints de psoriasis en plaques, ont diminué de manière significative après 1 à 2 semaines de traitement.

Il a été démontré que le secukinumab réduisait les taux de protéine C réactive, un marqueur de l'inflammation (après 1 à 2 semaines de traitement) (136).

4.3 Les propriétés pharmacocinétiques

4.3.1 Absorption

Après administration unique par voie sous-cutanée d'une dose de 300 mg en solution chez des volontaires sains, le secukinumab a atteint des concentrations sériques maximales de $43,2 \pm 10,4$ µg/ml, 2 à 14 jours après l'administration.

Selon l'analyse pharmacocinétique de population, après administration unique par voie sous-cutanée d'une dose de 150 mg ou 300 mg chez des patients atteints de psoriasis en plaques, le secukinumab a atteint des concentrations sériques maximales de $13,7 \pm 4,8$ µg/ml et $27,3 \pm 9,5$ µg/ml, respectivement, 5 à 6 jours après l'administration.

Après l'administration hebdomadaire initiale durant le premier mois, le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale allait de 31 à 34 jours.

Sur la base de données simulées, les concentrations maximales à l'état d'équilibre ($C_{max,ss}$) après administration par voie sous-cutanée de 150 mg ou de 300 mg étaient de 27,6 µg/ml et 55,2 µg/ml, respectivement. L'analyse pharmacocinétique de population suggère que l'état d'équilibre est atteint après 20 semaines avec un schéma d'administration mensuel (soit 2 injections de 150 mg toutes les 4 semaines).

Après administration mensuelle répétée durant la phase d'entretien, l'analyse pharmacocinétique de population a montré que les patients présentaient des concentrations sériques maximales et des aires sous la courbe (ASC) deux fois plus élevées que celles observées après administration unique.

L'analyse pharmacocinétique de population a montré que le secukinumab était absorbé avec une biodisponibilité absolue moyenne de 73 % chez les patients atteints de psoriasis en plaques. Sur l'ensemble des études, des biodisponibilités absolues allant de 60 à 77 % ont été calculées (136).

4.3.2 Distribution

Le volume de distribution moyen pendant la phase finale (V_z) après administration unique par voie intraveineuse chez des patients atteints de psoriasis en plaques variait de 7,10 à 8,60 litres, ce qui semble indiquer que le secukinumab subit une distribution limitée vers les compartiments périphériques.

4.3.3 Biotransformation

Les IgG sont essentiellement éliminées par catabolisme intracellulaire, à la suite d'une endocytose en phase liquide ou médiée par récepteur.

4.3.4 Élimination

La clairance systémique moyenne après une administration unique par voie intraveineuse chez des patients atteints de psoriasis en plaques allait de 0,13 à 0,36 l/jour. Dans une analyse pharmacocinétique de population, la clairance systémique moyenne était de 0,19 l/jour chez les patients atteints de psoriasis en plaques. Le sexe n'avait pas d'influence sur la Cl. La clairance était indépendante de la dose et du temps.

La demi-vie d'élimination moyenne était de 27 jours chez les patients atteints de psoriasis en plaques, avec des extrêmes allant de 18 à 46 jours dans l'ensemble des études portant sur le psoriasis avec administration par voie intraveineuse (136).

4.4 Efficacité du Secukinumab dans le psoriasis en plaques

Le secukinumab a bénéficié d'un plan de développement robuste et ambitieux, puisque plus de 10 000 patients ont été inclus dans les essais cliniques (figure 8).

Développement du Secukinumab

Plus de 10 000 patients dans les essais cliniques Pso et Rhum Pso

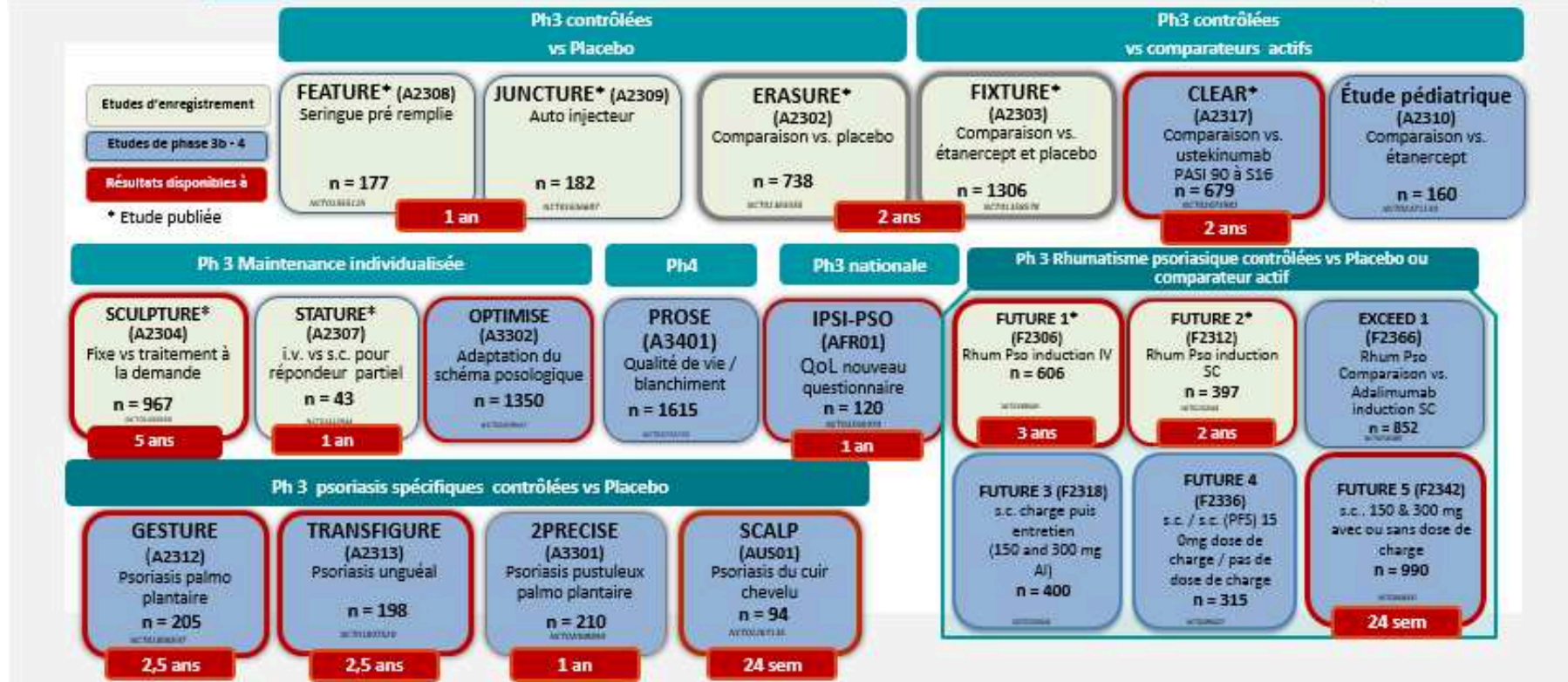


Figure 8 : Panorama du développement clinique du Secukinumab dans le Psoriasis et Rhumatisme Psoriasique (clinicaltrials.gov consulté le 06/10/2017)

Des essais cliniques de phase III ont démontré l'efficacité du secukinumab dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère.

Les deux essais ayant permis l'enregistrement du secukinumab sont respectivement :

- L'étude ERASURE (Efficacy of Response and Safety of Two Fixed Secukinumab Regimens in Psoriasis) qui a comparé le secukinumab au placebo
- L'étude FIXTURE (Full Year Investigative Examination of Secukinumab vs. Etanercept Using Two Dosing Regimens to Determine Efficacy in Psoriasis) qui a comparé le secukinumab à l'éтанercept, premier inhibiteur du TNF

Ces deux essais randomisés de phase III ont évalué l'efficacité et la tolérance du secukinumab, à la dose de 300 mg ou de 150 mg, administrée avec une période d'induction (avec évaluation à la semaine 12) puis une phase d'entretien (avec évaluation à la semaine 52) chez les patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère (137).

Le secukinumab a été associé à une réduction rapide des symptômes du psoriasis. Le temps médian associé à une réduction de 50% de l'indice moyen de gravité et de sévérité du psoriasis (PASI 50) était de 3,0 semaines et de 3,9 semaines chez les patients recevant 300 mg et 150 mg de secukinumab respectivement, contre 7 semaines dans le groupe étanercept ($P < 0,001$) (137).

La proportion de patients répondant au critère PASI 75/90/100 à la semaine 12 était plus élevée avec chaque dose de secukinumab qu'avec le placebo ou l'éтанercept et s'est maintenue dans le temps jusqu'à la semaine 52 (figure 9) (137).

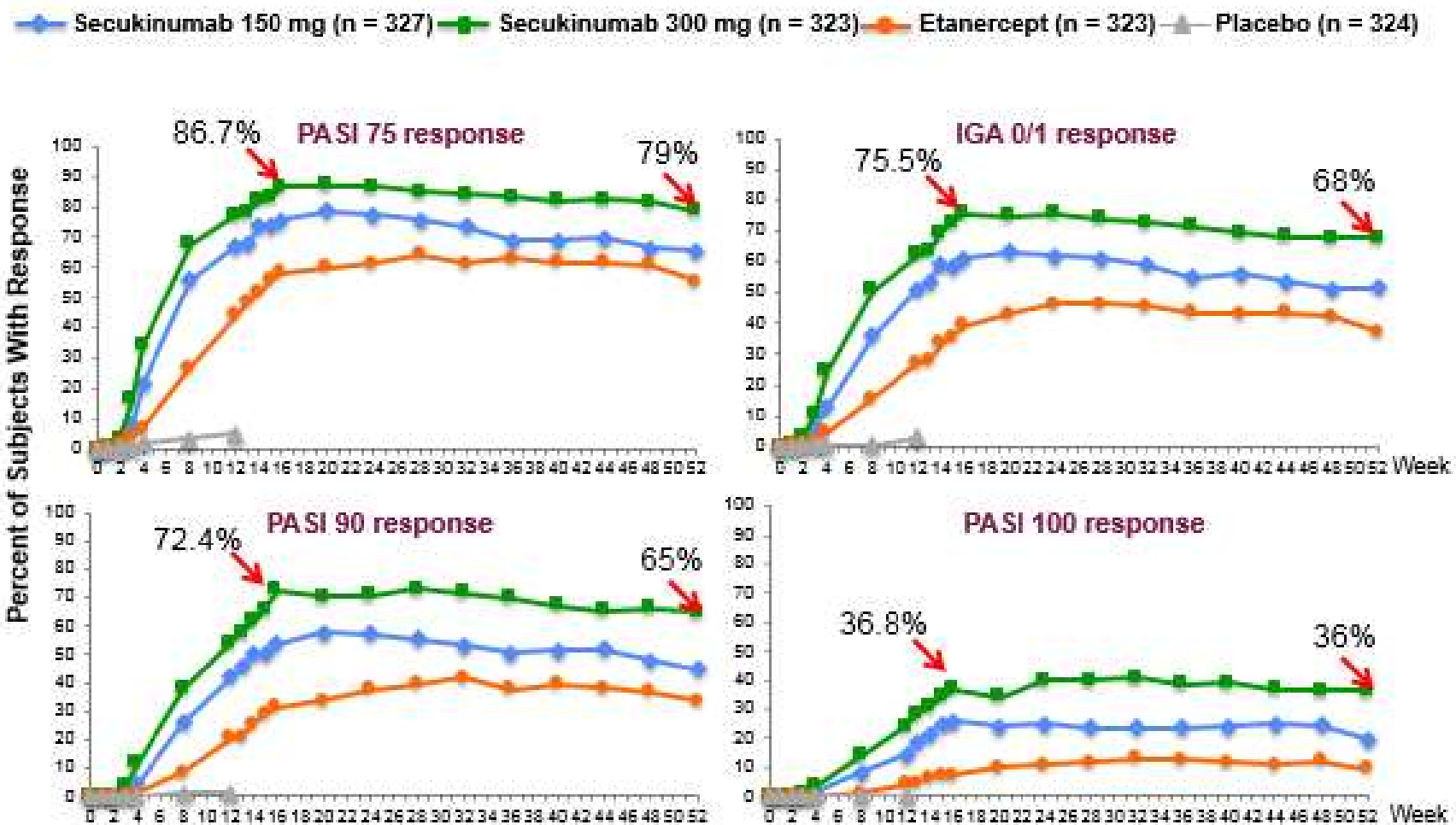


Figure 9 : Etude FIXTURE : Pic d'efficacité du secukinumab 300 mg à S16 & maintien de l'efficacité à S52 (137)

La proportion de patients ayant un indice de qualité de vie dermatologique (DLQI) avec un score de 0 ou 1, indiquant aucune altération de la qualité de vie liée à la santé, était significativement plus élevée à la semaine 12 dans chaque groupe de dose de secukinumab vs étanercept ou groupe placebo ($P < 0,001$ pour toutes les comparaisons) (figure 10) (137).

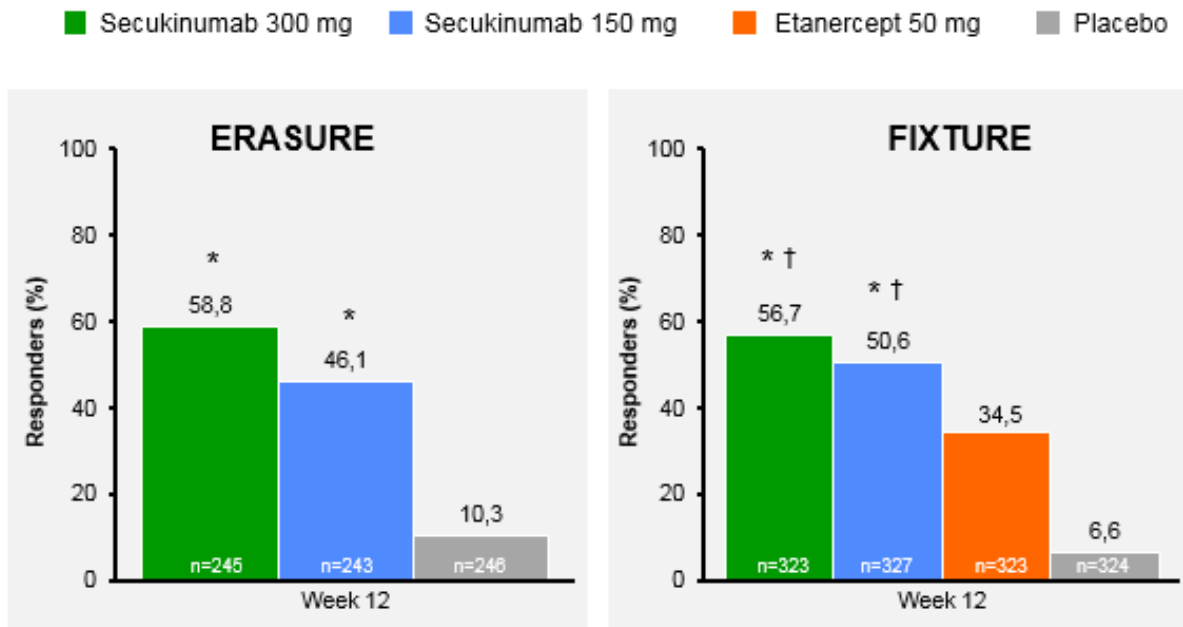


Figure 10 : Supériorité du Secukinumab vs. Placebo et Etanercept pour le DLQI 0/1 à la semaine 12 (137)

Les résultats de ces études de phase III confirment que l'IL-17A est une cible thérapeutique importante dans le psoriasis en plaques modéré à sévère, confirmant les résultats de la recherche fondamentale et des essais de phase II du secukinumab qui suggéraient que l'IL-17A joue un rôle dans la pathogenèse du psoriasis (137).

Un autre essai de phase IIIb a confirmé ces excellents résultats. Ce dernier comparait directement le secukinumab à l'ustekinumab chez des patients atteints de psoriasis modéré à sévère. L'étude CLEAR (Comparison to assess Long-term Efficacy, sAfty and toleRability of secukinumab vs. ustekinumab) avait donc pour objectif d'évaluer l'efficacité à long terme, ainsi que la tolérance des deux biomédicaments (138).

Dans cette étude en double aveugle de 52 semaines, 676 sujets ont été randomisés 1: 1 dans un groupe secukinumab 300 mg ou ustekinumab. Le score PASI 75 à la semaine 4 était supérieur pour le secukinumab (50,0%) par rapport à l'ustekinumab (20,6%) ($P < 0,0001$). Le secukinumab était également significativement supérieur à l'ustekinumab sur les différentes réponses PASI 75/90/100, à la semaine 16 (critère principal de l'étude) (figure 11).

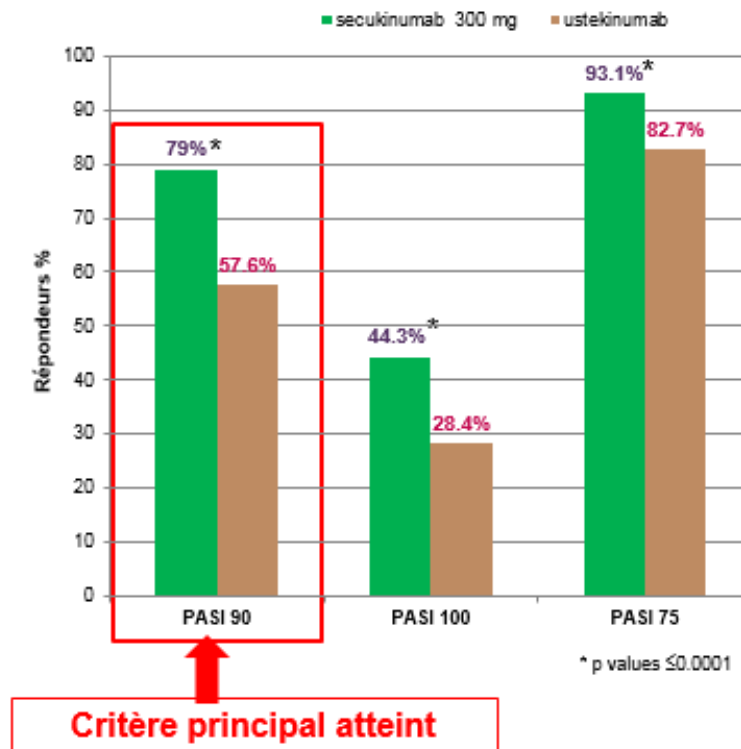


Figure 11 : Etude CLEAR : Efficacité de la réponse à la semaine 16 (138)

Le pourcentage de patients ayant le score DLQI 0/1 (semaine 16) était significativement plus élevé avec le secukinumab (71,9%) que l'ustekinumab (57,4%) ($P < 0,0001$) (figure 12) (138).

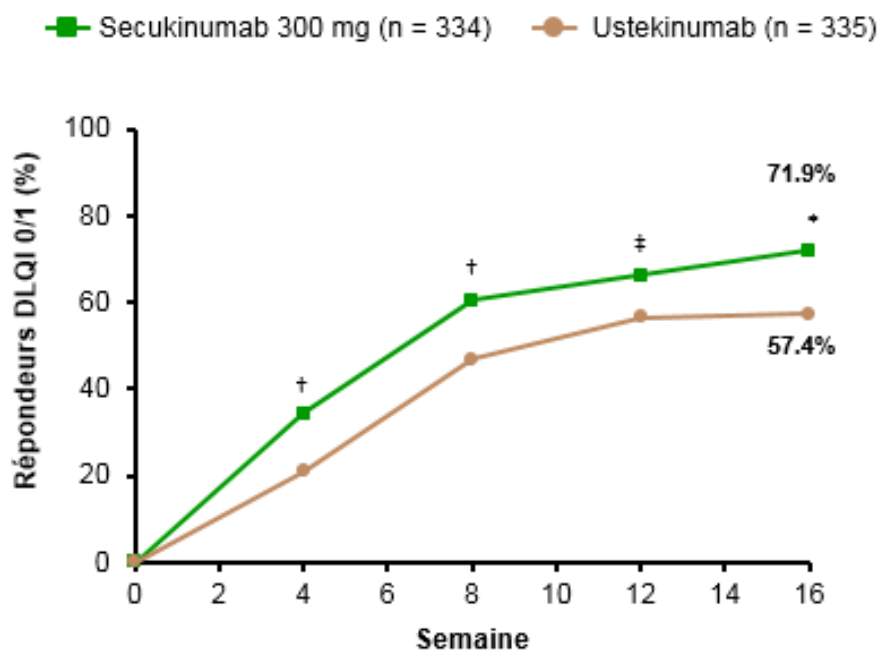


Figure 12 : Etude CLEAR : Supériorité du Secukinumab vs Ustekinumab pour le DLQI 0/1 à la semaine 16 (138)

Que ce soit pour les score PASI ou DLQI, cette différence s'est maintenue dans le temps et ce jusqu'à la semaine 52 (figure 13).

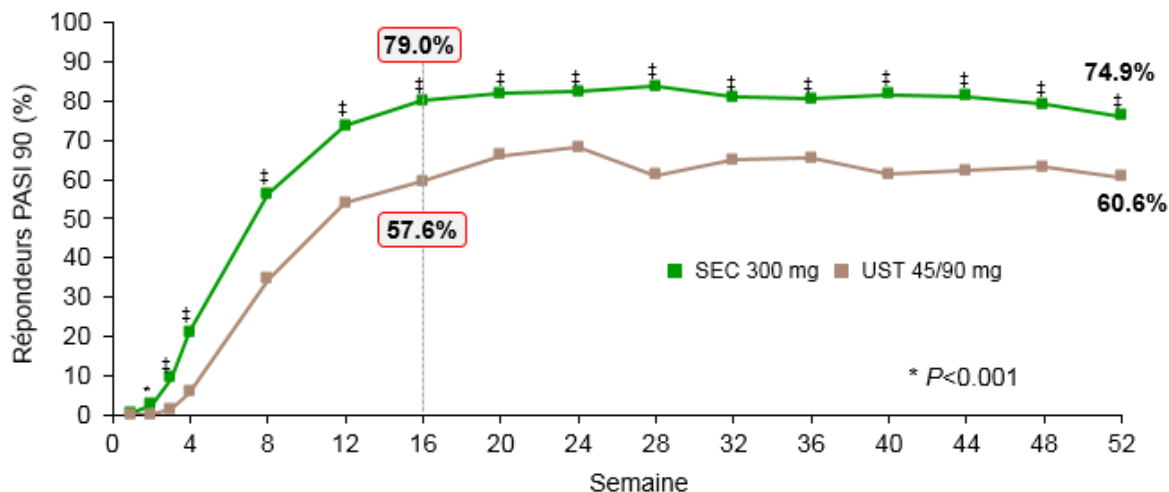


Figure 13 : Etude CLEAR : Supériorité du Secukinumab vs Ustekinumab sur les répondeurs PASI 90 (138)

Etant donné le caractère chronique de la maladie, il a été décidé de procéder pour certaines études de phase III à des phases d'extension. C'est notamment le cas de l'étude SCULPTURE (Study Comparing secukinumab. Use in Long-term Psoriasis maintenance therapy: fixed regimens versus reTreatment Upon start of RElapse) qui avait pour but d'évaluer la non infériorité de la phase d'entretien par retraitement par rapport à un régime à intervalles fixes à deux doses (300 mg et 150 mg en sous-cutané) du secukinumab chez les patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère. Des résultats récents montrent le maintien dans le temps de la réponse thérapeutique et cela à 5 ans, ce qui démontre un excellent maintien thérapeutique (figure 14) (139).

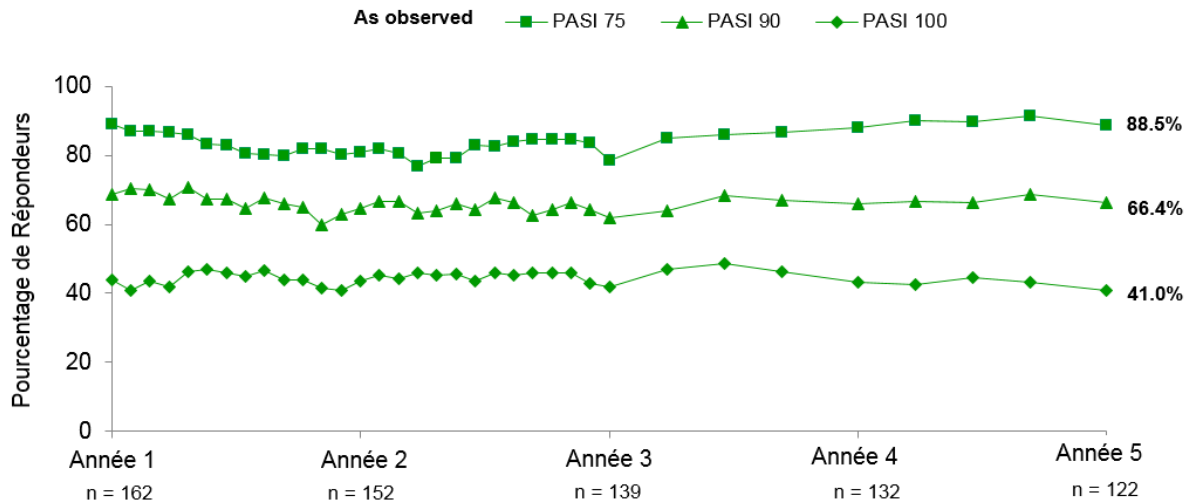


Figure 14 : Le Secukinumab délivre un haut et long maintien de la réponse thérapeutique sur 5 ans (139)

4.5 Tolérance du secukinumab

Les deux essais cliniques de phase III mentionnés, ERASURE et FIXTURE, ont inclus un total de 2044 patients. Pendant la période d'induction de 12 semaines de l'étude ERASURE, 55,1% des patients ont présenté au moins un événement indésirable dans le groupe secukinumab 300 mg *versus* 60,4% dans le groupe secukinumab 150 mg. D'autre part, 47,0% des patients du groupe placebo avaient au moins un effet indésirable.

Dans les groupes secukinumab 300 mg et 150 mg, 29,4% et 26,9% des sujets, respectivement, avaient des infections contre 16,2% du groupe placebo pendant la période d'induction de 12 semaines.

Les effets indésirables les plus communs étaient une infection des voies respiratoires supérieures, une rhinopharyngite et des céphalées (137).

Dans l'étude FIXTURE, les incidences des effets indésirables étaient similaires dans les groupes secukinumab *vs* étanercept.

Contrairement à l'étude ERASURE, la rhinopharyngite, les céphalées et les diarrhées étaient les effets indésirables les plus fréquents dans les groupes secukinumab. Sept patients (0,7%) dans les groupes secukinumab *vs* 36 patients (11,1%) dans le groupe étanercept ont connu des réactions au site du point d'injection (tableau III) (137).

Tableau III : Comparaison du profil de tolérance du Secukinumab vs Etanercept et Ustekinumab (137 ; 138)

Etude Clinique	Effet Indésirable	Secukinumab 300 mg (%)	Comparateur actif* (%)
FIXTURE	Tout évènement indésirable	55,5	57,6
	Arrêt du traitement dû à un effet indésirable	1,2	1,9
	Infections ou infestations	26,7	24,5
	Rhinopharyngites	10,7	11,1
	Céphalées	9,2	7,1
	Diarrhées	5,2	3,4
	Arthralgie	1,5	3,7
	Candidoses	3,6	1,4
CLEAR	Tout évènement indésirable	64,2	58,3
	Arrêt du traitement dû à un effet indésirable	0,9	1,2
	Infections ou infestations	29,3	25,3
	Rhinopharyngites	6,9	10,1
	Céphalées	7,8	8,0
	Diarrhées	4,2	3,6
	Arthralgie	3,9	4,2

* Comparateur actif : Etanercept dans l'étude FIXTURE & Ustekinumab dans l'étude CLEAR. FIXTURE : Full Year Investigative Examination of Secukinumab versus Etanercept using Two Dosing Regimens to Determine Efficacy in Psoriasis ; CLEAR : Comparison to assess Long-term Efficacy, sAfty and toleRability of secukinumab vs ustekinumab

Les infections à *Candida* étaient plus fréquentes avec le secukinumab qu'avec l'étaanercept pendant toute la durée du traitement (tableau III). Toutes les infections étaient légères à modérées, ont été résolues avec un traitement classique et n'ont entraîné aucun arrêt de traitement (137).

Des anticorps anti-secukinumab ont été détectés pendant le traitement chez 2 des 702 patients (0,3%) recevant du secukinumab dans l'étude ERASURE et chez 4 sur 980 patients (0,4%) dans l'étude FIXTURE. La présence d'anticorps anti-secukinumab n'était pas associée à des effets indésirables ou à une baisse d'efficacité réduite (137).

Dans l'étude CLEAR, la proportion de sujets connaissant au moins un effet indésirable était de 64,2% dans le groupe secukinumab vs 58,3% dans le groupe ustekinumab. Les infections et infestations étaient signalées comme l'effet indésirable le plus fréquent (tableau III). Cependant, la plupart des effets indésirables infectieux étaient non sérieux, de gravité modérée, facilement gérable, et n'ont pas conduit à d'arrêt de traitement. On retrouve également comme effets indésirables fréquents des céphalées et des rhinopharyngites d'intensité légères à modérés (tableau III) (137 ; 138).

5 Discussion : vers une nouvelle ambition thérapeutique ?

Les thérapies biologiques ciblées telles que les inhibiteurs du TNF- α (infliximab, étanercept, et l'adalimumab) et l'antagoniste de l'IL-12 / IL-23 (l'ustekinumab) ont amélioré la prise en charge du traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère. Dans les essais randomisés contrôlés, environ 50% - 80% des patients recevant ces produits biologiques ont atteint une réponse PASI 75 après 10 -16 semaines de traitement (138).

Cependant, le seuil de succès du traitement dans le psoriasis, qu'était le PASI 75, a maintenant évolué. En effet, l'arrivée des anti-IL17 permet aujourd'hui de définir comme seuil de traitement le PASI 90, soit une amélioration de 90% par rapport au score PASI initial.

Ce nouveau critère qu'est le PASI 90 ou quasi-blanchiment est la nouvelle norme de l'Agence Européenne du Médicament et une « mesure de réponse optimale » pour *l'American Academy of Dermatology*. Ce but, cependant, est considéré comme une « exigence très stricte et une cible pas toujours atteignable en pratique clinique » (140). Il est à noter que la réponse PASI 90 était seulement atteinte par environ 20% des patients traités par l'étanercept, et environ 40% -50% avec l'infliximab, l'adalimumab et l'ustekinumab (138). Avec le secukinumab, les données montrent qu'une réponse PASI 90 est maintenant un objectif réalisable pour une majorité de patients.

Atteindre une réponse PASI 90 chez les patients atteints de psoriasis est cliniquement pertinent, compte tenu de la relation directe entre l'amélioration du score PASI et l'amélioration de la qualité de vie (141). Dans une étude, 4 à 6 patients sur 10 ayant atteint une réponse PASI 90 ou 100 ont rapporté n'avoir aucun impact de leurs problèmes de peau sur leur qualité de vie, contre 2 sur 10 chez les patients ayant une réponse située entre PASI 75 et PASI 90. Ces résultats soutiennent donc l'importance d'obtenir des réponses PASI 90 à PASI 100 chez les patients psoriasiques pour améliorer de manière maximale leur qualité de vie (141).

Le traitement du psoriasis en plaques avec le secukinumab donne des résultats relativement rapides, avec des améliorations nettes de la maladie ainsi que des résultats améliorés de façon durable. Les données des études ERASURE / FIXTURE et d'autres études démontrent que le pic d'efficacité du secukinumab est atteint à la semaine 16 et que le taux de réponse est maintenu de façon durable dans le temps, élément primordial étant donné que le psoriasis est une maladie chronique. De plus, la vitesse de réponse, présentée dans l'essai FIXTURE en particulier, a démontré que les patients du groupe 300 mg du secukinumab atteignaient 50% de réduction du score PASI moyen à 3 semaines de traitement, par rapport à 7 semaines pour le groupe étanercept (137).

Les résultats de l'étude CLEAR s'ajoutent à ceux des essais pivots de phase III et supportent le fait que le secukinumab renforce l'idée d'une nouvelle ambition thérapeutique, puisque une majorité des patients peut obtenir un quasi-blanchiment, voire un blanchiment de la peau, ce qui n'était pas le cas auparavant. Ce quasi-blanchiment ou blanchiment de la peau se traduit par une amélioration significative de la qualité de vie des patients.

Tous ces éléments font du secukinumab, premier anticorps anti-IL17A entièrement humain, le nouveau traitement standard de référence pour les patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère (138).

BIBLIOGRAPHIE

1. Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 2:ii18-25.
2. Myers WA, Gottlieb AB, Mease P. Psoriasis and psoriatic arthritis: clinical features and disease mechanisms. *Clin Dermatol.* 2006;24(5):438-447.
3. Gudjonsson JE, Karason A, Antonsdottir AA, Runarsdottir EH, Gulcher JR, et al. HLA-Cw6-positive and HLA-Cw6-negative patients with Psoriasis vulgaris have distinct clinical features. *J Invest Dermatol.* 2002;118(2):362- 365.
4. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet.* 2007;370:263-271.
5. Farber EM, Nall ML. The natural history of psoriasis in 5,600 patients. *Dermatologica.* 1974;148(1):1-18.
6. Inerot A, Enerbäck C, Enlund F, Martinsson T, Samuelsson L, Wahlström J, Swanbeck G. Collecting a set of psoriasis family material through a patient organisation; clinical characterisation and presence of additional disorders. *BMC Dermatol.* 2005 Oct 14;5:10.
7. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature.* 2007;445:866-873.
8. DiMeglio P, Perera GK, Nestle FO. The multitasking organ: recent insights into skin immune function. *Immunity.* 2011 Dec 23;35(6):857-869.
9. Nair RP, Stuart PE, Nistor I, et al. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Genet.* 2006;78:827-851.
10. Balato A, Unutmaz D, Gaspari AA. Natural killer T cells: an unconventional T-cell subset with diverse effector and regulatory functions. *J Invest Dermatol.* 2009;129:1628-1642.
11. Mallbris L, Larsson P, Bergqvist S, et al. Psoriasis phenotype at disease onset: clinical characterization of 400 adult cases. *J Invest Dermatol.* 2005;124(3):499-504.
12. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol.* 2007 Nov-Dec;25(6):606-615.
13. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol.* 2005;141:1527-1534.

14. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, et al. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2006;298:321-328.
15. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol.* 2005;125:61-67.
16. Davidsson S, Blomqvist K, Molin L, et al. Lifestyle of Nordic people with psoriasis. *Int J Dermatol.* 2005;44:378-383.
17. Raychaudhuri SP, Jiang WY, Raychaudhuri SK. Revisiting the Koebner phenomenon: role of NGF and its receptor system in the pathogenesis of psoriasis. *Am J Pathol.* 2008;172:961-971.
18. Tomi NS, Kränke B, Aberer E. Staphylococcal toxins in patients with psoriasis, atopic dermatitis and erythroderma, and in healthy control subjects. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:67-72.
19. Petersson K, Pettersson H, Skartved NJ, Walse B, Forsberg G. Staphylococcal enterotoxin H induces V alpha-specific expansion of T cells. *J Immunol.* 2003;170:4148-4154.
20. Gudjonsson JE, Thorarinsson AM, Sigurgeirsson B, Kristinsson KG, Valdimarsson H. Streptococcal throat infections and exacerbation of chronic plaque psoriasis: a prospective study. *Br J Dermatol.* 2003;149(3):530-534.
21. Whyte HJ, Baughman RD. Acute guttate psoriasis and streptococcal infection. *Arch Dermatol.* 1964;89:350-356.
22. Leung DY, Walsh P, Giorno R, et al. A potential role for superantigens in the pathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 1993;100:225-228.
23. Baroni A, Paoletti I, Ruocco E, Agozzino M, Tufano MA, Donnarumma G. Possible role of *Malassezia furfur* in psoriasis: modulation of TGF-beta-1, integrin, and HSP70 expression in human keratinocytes and in the skin of psoriasis-affected patients. *J Cutan Pathol.* 2004;31:35-42.
24. Belew PW, Skinner RB, Rosenberg EW. Effect of topical ketoconazole on *Pityrosporum/Malassezia* colonization of the scalp in psoriasis. *Clin Res.* 1983;31:919.
25. Leung DY, Harbeck R, Bina P, et al. Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. Evidence for a new group of allergens. *J Clin Invest.* 1993;92:1374-1380.

26. Brook I. Secondary bacterial infections complicating skin lesions. *J Med Microbiol.* 2002;51:808-812.
27. Davis CP. Normal Flora. In: Baron S, editor. *Medical Microbiology*. 4th edition. Galveston(TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Chapter 6.
28. Perlroth J, Choi B, Spellberg B. Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Med Mycol.* 2007;45:321-346.
29. Gow NA, van de Veerdonk FL, Brown AJ, Netea MG. *Candida albicans* morphogenesis and host defence: discriminating invasion from colonization. *Nat Rev Microbiol.* 2011 Dec 12;10(2):112-122.
30. Naldi L, Svensson A, Diepgen T, et al. Randomized clinical trials for psoriasis 1977-2000: the EDEN survey. *J Invest Dermatol.* 2003;120:738- 741.
31. Morsy H, Kamp S, Jemec GB. Outcomes in randomized controlled trials in psoriasis: what has changed over the last 20 years? *J Dermatolog Treat.* 2007;18:261-267.
32. Garduno J, Bhosle MJ, Balkrishnan R et al. Measures used in specifying psoriasis lesion(s), global disease and quality of life: a systematic review. *J Dermatolog Treat.* 2007;18(4):223-242.
33. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis - oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica.* 1978;157:238-244.
34. Feldman SR. A quantitative definition of severe psoriasis for use in clinical trials. *J Dermatolog Treat.* 2004;15:27-29.
35. Berth-Jones J, Grotzinger K, Rainville C et al. A study examining inter- and intrarater reliability of three scales for measuring severity of psoriasis: Psoriasis Area and Severity Index, Physician' s Global Assessment and Lattice System Physician's Global Assessment. *Br J Dermatol.* 2006;155:707-713.
36. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol.* 2005 May;152(5):861-867.
37. Feldman SR, Krueger GG. Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 2:ii65-68;discussion ii69-73.
38. Rossiter ND, Chapman P, Haywood IA. How big is the hand? *Burns.* 1996;22:230-231.
39. Long CC, Finlay AY, Averill RW. The rule of hand:4 hand areas =2FTU=1g. *Arch Dermatol.* 1992;128:1129-1130.

40. Ramsay B, Lawrence CM. Measurement of involved surface area in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 1991;124:565-570.
41. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) - a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19:210-216.
42. Khilji FA, Gonzalez M, Finlay AY. Clinical meaning of change in Dermatology Life Quality Index scores. *Br J Dermatol.* 2002;147 suppl. 62:50.
43. Krueger GG, Langley RG, Finlay AY, Griffiths CE, Woolley JM, Lalla D, Jahreis A. Patient-reported outcomes of psoriasis improvement with etanercept therapy: results of a randomized phase III trial. *Br J Dermatol.* 2005;153:1192-1199.
44. Shikhar R, Willian MK, Okun MM et al. The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study. *Health Qual Life Outcomes.* 2006;4:71.
45. Lewis V, Finlay AY. 10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2004;9:169-180.
46. Madland TM, Apalset EM, Johannessen AE, et al. Prevalence, disease manifestations, and treatment of psoriatic arthritis in Western Norway. *J Rheumatol.* 2005;32:1918-1922.
47. Zachariae H, Zachariae R, Blomqvist K, et al. Quality of life and prevalence of arthritis reported by 5,795 members of the Nordic Psoriasis Associations. Data from the Nordic Quality of Life Study. *Acta Derm Venereol.* 2002;82:108-113.
48. Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(suppl 2):ii14-17.
49. Gottlieb AB, Mease PJ, Mark Jackson J, et al. Clinical characteristics of psoriatic arthritis and psoriasis in dermatologists' offices. *J Dermatolog Treat.* 2006;17:279-287.
50. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, et al. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2006;298:321-328.
51. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. from:http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf.
52. Huerta C, Rivero E, Rodriguez LA. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. *Arch Dermatol.* 2007;143:1559-1565.

53. Krueger G, Ellis CN. Psoriasis - recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:S94-100.
54. Hamminga EA, van der Lely AJ, Neumann HA, Thio HB. Chronic inflammation in psoriasis and obesity: implications for therapy. *Med. Hypotheses.* 2006;67:768-773.
55. Ahmed M, Gaffen SL. IL-17 in obesity and adipogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2010 Dec;21(6):449-453.
56. Mallbris L, Akre O, Granath F, et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol.* 2004;19:225-230.
57. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1685-1695.
58. Chodorowska G, Wojnowska D, Juskiewicz-Borowiec M. C-reactive protein and alpha2-macroglobulin plasma activity in medium severe and severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18:180-183.
59. Vanizor Kural B, Orem A, Cimsit G, et al. Plasma homocysteine and its relationships with atherothrombotic markers in psoriatic patients. *Clin Chim Acta.* 2003;332:23-30.
60. Ridker PM, Rifai N, Cook NR, et al. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA.* 2005;294:326- 333.
61. Strober B, Teller C, Yamauchi P, et al. Effects of etanercept on C- reactive protein levels in psoriasis and psoriatic arthritis. *Br J Dermatol.* 2008;159:322-330.
62. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *J Am Med Assoc.* 2006;296:1735-1741.
63. McDonald CJ, Calabresi P. Occlusive vascular disease in psoriatic patients. *N Engl J Med.* 1973;288:912.
64. Wakkee M, Herings RM, Nijsten T. Psoriasis may not be an independent risk factor for acute ischemic heart disease hospitalization: results of a large population-based Dutch cohort. *J Invest Dermatol.* 2010;130:962-967.
65. Stern RS, Huibregtse A. Very severe psoriasis is associated with increased noncardiovascular mortality but not with increased cardiovascular risk. *J Invest Dermatol.* 2011;131(5):1159-1166.

66. Gisondi P, Del Giglio M, Cozzi A, Girolomoni G. Psoriasis, the liver, and the gastrointestinal tract. *Dermatol Ther.* 2010;23(2):155-159.
67. Tesmer LA, Lundy SK, Sarkar S, Fox DA. Th17 cells in human disease. *Immun Rev.* 2008; 223: 87–113.
68. Gisondi P, Tessari G, Conti A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol.* 2007;157:68-73.
69. Gisondi P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol.* 2009;51:758-764.
70. Miele L, Vallone S, Cefalo C, et al. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol.* 2009;51:778-786.
71. Margolis D, Bilker W, Hennessy S, et al. The risk of malignancy associated with psoriasis. *Arch Dermatol.* 2001;137:778-783.
72. Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL et al. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2006;126:2194-2201.
73. Boffetta P, Gridley G, Lindelof B. Cancer risk in a population-based cohort of patients hospitalized for psoriasis in Sweden. *J Invest Dermatol.* 2001;117:1531-1537.
74. Frentz G, Olsen JH. Malignant tumours and psoriasis: a follow-up study. *Br J Dermatol.* 1999;140:237-242.
75. Stern RS, Nijsten T, Feldman SR et al. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2004;9:136-139.
76. Gupta MA, Gupta AK. Psychiatric and psychological co-morbidity in patients with dermatologic disorders: epidemiology and management. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4:833–842.
77. Esposito M, Saraceno R, Giunta A, et al. An Italian study on psoriasis and depression. *Dermatology.* 2006;212:123-127.
78. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res.* 2011;303:1-10.
79. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23 Suppl.2:1-70.

80. Rim JH, Jo SJ, Park JY, et al. Electrical measurement of moisturizing effect on skin hydration and barrier function in psoriasis patients. *Clin Exp Dermatol*. 2005;30:409-413.
81. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids - new mechanisms for old drugs. *N Eng J Med*. 2005;353:1711-1723.
82. Mason AR, Mason J, Cork M, Dooley G, Edwards G. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr15;(2):CD005028.
83. Lebwohl M, Ting PT, Koo JY. Psoriasis treatment: traditional therapy. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Suppl.2):ii83-ii86.
84. Levin C, Maibach HI. Topical corticosteroid-induced adrenocortical insufficiency: clinical implications. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3:141-147.
85. Bikle DD. Vitamin D: a calciotropic hormone regulating calcium-induced keratinocyte differentiation. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37:S42-52.
86. Douglas WS, Poulin Y, Decroix J et al. A new calcipotriol/betamethasone formulation with rapid onset of action was superior to monotherapy with betamethasone dipropionate or calcipotriol in psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol*. 2002;82:131-135.
87. Lebwohl M, Freeman AK, Chapman MS, et al. Tacrolimus ointment is effective for facial and intertriginous psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:723-730.
88. Bigby M. Pimecrolimus and tacrolimus for the treatment of intertriginous and facial psoriasis: are they effective? *Arch Dermatol*. 2005;141:1152-1153.
89. Walters IB, Ozawa M, Cardinale I, et al. Narrowband (312-nm) UV-B suppresses interferon gamma and interleukin (IL) 12 and increases IL-4 transcripts: differential regulation of cytokines at the single-cell level. *Arch Dermatol*. 2003;139:155-161.
90. Erkin G, Ugur Y, Güreç CK et al. Effect of PUVA, narrow-band UVB and cyclosporin on inflammatory cells of the psoriatic plaque. *J Cutan Pathol*. 2007;34:213-219.
91. Stern RS, Laird N. The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis. Photochemotherapy Follow-up Study. *Cancer*. 1994;73:2759-2764.
92. Lee E, Koo J, Berger T. UVB phototherapy and skin cancer risk: a review of the literature. *Int J Dermatol*. 2005;44:355-360.
93. Hearn RM, Kerr AC, Rahim KF, Ferguson J, Dawe RS. Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol*. 2008 Sep;159(4):931-935.

94. Stern RS. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospectiv study. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(4):553-562.
95. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Tegner E, et al. Comparison of the carcinogenic potential of trioxsalen bath PUVA and oral methoxsalen PUVA. A preliminary report. *Arch Dermatol.* 1992;128:1341-1344.
96. Hannuksela-Svahn A, Sigurgeirsson B, Pukkala E, et al. Trioxsalen bath PUVA did not increase the risk of squamous cell skin carcinoma and cutaneous malignant melanoma in a joint analysis of 944 Swedish and Finnish patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 1999;141:497-501.
97. Soyland E, Heier I, Rodriguez-Gallego C, Moones TE, Johansen FE, Holven KB, Halvorsen B, Aukrust P, Jahnsen FL, de la Rosa Carrillo D, Krogstad AL, Nenseter MS. Sun exposure induces rapid immunological changes in skin and peripheral blood in patients with psoriasis. 2001 Feb;164(2):344-355.
98. Lindelöf B, Liden S, Ros AM. Effect of grenz rays on Langerhans' cells in human epidermis. *Acta Derm Venereol.* 1984;64:436-438.
99. Lindelöf B, Eklund G. Incidence of malignant skin tumors in 14,140 patients after grenz-ray treatment for benign skin disorders. *Arch Dermatol.* 1986;122:1391-1395.
100. Shen S, O'Brien T, Yap LM, Prince HM, McCormack CJ. The use of methotrexate in dermatology: a review. *Australas J Dermatol.* 2012 Feb;53(1):1-18.
101. Chan ES, Cronstein BN. Methotrexate - how does it really work? *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6:175-178.
102. Neshher G, Moore TL, Dorner RW. In vitro effects of methotrexate on peripheral blood monocytes: modulation by folinic acid and S- adenosylmethionine. *Ann Rheum Dis.* 1991;50:637-641.
103. Weinstein GD, Frost P. Methotrexate for psoriasis. A new therapeutic schedule. *Arch Dermatol.* 1971;103:33-38.
104. Olsen EA. The pharmacology of methotrexate. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25:306-318.
105. Oguey D, Kölliker F, Gerber NJ et al. Effect of food on the bioavailability of low-dose methotrexate in patients with rherumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1992;35:611-614.
106. Godfrey C, Sweeney K, Miller K et al. The population pharmacokinetics of long-term methotrexate in rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;46:369-376.

107. Duhra P. Treatment of gastrointestinal symptoms associated with methotrexate therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1993 Mar;28(3):466-469.
108. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, et al. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:824-837.
109. Prey S, Paul C. Effect of folic or folinic acid supplementation on methotrexate-associated safety and efficacy in inflammatory disease: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2009;160:622-628.
110. Rosenberg P, Urwitz H, Johannesson A, et al. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. *J Hepatol.* 2007;46:1111-1118.
111. Zachariae H, Sögaard H, Heickendorff L. Methotrexate-induced liver cirrhosis. Clinical, histological and serological studies - a further 10-year follow-up. *Dermatology.* 1996;192:343-346.
112. Aithal GP, Haugk B, Das S, et al. Monitoring methotrexate-induced hepatic fibrosis in patients with psoriasis: are serial liver biopsies justified? *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:391-399.
113. Thompson CB, Lindsten T, Ledbetter JA et al. CD28 activation pathway regulates the production of multiple T-cell-derived lymphokines/cytokines. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989;86:1333-1337.
114. Tsuda K, Yamanaka K, Kitagawa H, Akeda T, Naka M, Niwa K, Nakanishi T, Kakeda M, Gabazza EC, Mizutani H. Calcineurin inhibitors suppress cytokine production from memory T cells and differentiation of naive T cells into cytokine-producing mature T cells. *PLoS One.* 2012;7(2)e31465.
115. Cooper KD, Baadsgaard O, Ellis CN et al. Mechanisms of cyclosporine A inhibition of antigen-presenting activity in uninvolved and lesional psoriatic epidermis. *J Invest Dermatol.* 1990;94:649-656.
116. Powles AV, Hardman CM, Porter WM, et al. Renal function after 10 years' treatment with cyclosporin for psoriasis. *Br J Dermatol.* 1998;138:443- 449.
117. Laburte C, Grossman R, Abi-Rached J, et al. Efficacy and safety of oral cyclosporin A (CyA; Sandimmun) for long-term treatment of chronic severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 1994;130:366-375.

118. Ho VC, Griffiths CE, Albrecht G, et al. Intermittent short courses of cyclosporin (Neoral(R)) for psoriasis unresponsive to topical therapy: a 1- year multicentre, randomized study. The PISCES Study Group. *Br J Dermatol.* 1999;141:283-291.
119. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:451-485.
120. Van de Kerkhof PC, de Rooij MJ. Multiple squamous cell carcinomas in a psoriatic patient following high-dose photochemotherapy and cyclosporine treatment: response to long-term acitretin maintenance. *Br J Dermatol.* 1997;136:275-278.
121. Marcil I, Stern RS. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and ciclosporin: nested cohort crossover study. *Lancet.* 2001;358:1042-1045.
122. Xiao S, Jin H, Korn T, Liu SM, Oukka M, et al. Retinoic acid increases Foxp3+ regulatory T cells and inhibits development of Th17 cells by enhancing TGF- β -driven Smad3 signaling and inhibiting IL-6 and IL-23 receptor expression. *J Immunol.* 2008;181(4):2277-2284.
123. Van de Kerkhof PC. Update on retinoid therapy of psoriasis in: an update on the use of retinoids in dermatology. *Dermatol Ther.* 2006;19:252- 263.
124. EMA (European Medicines Agency). Résumé EPAR de l'Aprémilast, disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003746/WC500182630.pdf (page consultée le 19/07/2017)
125. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler DA, Finlay AY, Griffiths CE, Jackson K, McHugh NJ, McKenna KE, Reynolds NJ, Ormerod AD; (Chair of Guideline Group). British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol.* 2009 Nov;161(5):987-1019.
126. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med.* 2003;349(21):2014- 2022.
127. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double- blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(4):598-606.
128. Gottlieb AB, Evans R, Li S, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(4):534-542.

129. Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, et al. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med.* 2007;356(6):580-592.
130. Roman M, Madkan VK, Chiu MW. Profile of secukinumab in the treatment of psoriasis: Current perspectives. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:1767–77.
131. Gisondi P, Dalle Vedove C, Girolomoni G. Efficacy and safety of secukinumab in chronic plaque psoriasis and psoriatic arthritis therapy. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2014;4:1–9.
132. Hueber W, Patel DD, Dryja T, et al. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. *Sci Transl Med.* 2010;2:52–72.
133. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, et al. Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2016;375:345–356.
134. Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet.* 2015;386:541–551.
135. Papp KA, Reich K, Paul C, et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2016;175:273–286.
136. Annexe I, Résumé des Caractéristiques Produit du Secukinumab
137. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis – Results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014;371:326–38.
138. Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Vanaclocha F, Kingo K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:400–9.
139. Mrowietz U, Leonardi CL, Girolomoni G, Toth D, Morita A, Balki SA, et al. Secukinumab retreatment-as-needed versus fixed-interval maintenance regimen for moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, noninferiority trial (SCULPTURE) *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:27–36.e1.
140. European Medicines Agency (EMA) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products Indicated for the Treatment of Psoriasis. [page consultée le 10/092017] Disponible sur :

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf.

141. Revicki DA, Willian MK, Menter A, Saurat JH, Harnam N, Kaul M. Relationship between clinical response to therapy and health-related quality of life outcomes in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Dermatology*. 2008;216:260–70.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 26/06/2018

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par : Nicolas THOMAS

Sujet : « Place des anti-IL17 dans la prise en charge du
Psoriasis »Jury :Président : Mme Brigitte LEININGER-MULLER, Professeur
des Universités

Directeur : M. Joël COULON, Maître de Conférences

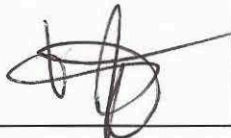
Juges : Mme Sandrine BANAS, Maître de Conférences
M. François BOOB, Pharmacien
Mme Françoise CHASTEL, Dermatologue

Vu,

Nancy, le 15.05.2018


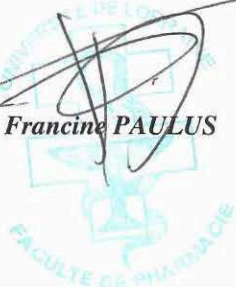
Le Président du Jury

Directeur de Thèse

M. Mme
LEININGER-MULLER
M. Coulon Joël


Vu et approuvé,

Nancy, le 18.05.2018

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,
Francine PAULUS


Vu,

Nancy, le 31 MAI 2018

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 10307

N° d'identification :

TITRE

PLACE DES ANTI-IL17 DANS LA PRISE EN CHARGE DU PSORIASIS

Thèse soutenue le 26/06/2018

Par Nicolas THOMAS

RESUME :

A l'origine, le Psoriasis était simplement considéré comme une maladie chronique affectant uniquement la peau. Il est aujourd'hui bien connu que cette pathologie va au-delà de la peau et est considérée comme une maladie systémique. En effet, en dehors d'une importante altération de la qualité de vie chez les patients psoriasiques, il est aujourd'hui bien avéré que l'on retrouve de nombreuses comorbidités associées. Une prise en charge globale est donc nécessaire pour traiter cette maladie.

Depuis une dizaine d'années, cette dernière a beaucoup évolué, du fait d'une meilleure connaissance de la maladie d'une part, et de l'arrivée de nombreux nouveaux biomédicaments d'autre part.

L'arrivée des biomédicaments, surtout des anti-IL17, a complètement bouleversé le paysage et a permis d'augmenter l'ambition thérapeutique. Nous pouvons aujourd'hui parler de blanchiment total pour le patient, voire de rémission. Mais, qu'apporte réellement cette nouvelle classe thérapeutique et quelle est sa place thérapeutique ?

C'est à ces 2 principales questions que nous allons tenter de répondre au travers de cette thèse d'exercice.

MOTS CLES : Dermatologie, Psoriasis, Biomédicaments, anti-IL17

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Joël COULON	BIOCHIMIE	Expérimentale <input type="checkbox"/>
		Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>
		Thème <input checked="" type="checkbox"/>

Thèmes

- 1 – Sciences fondamentales
- 3 – Médicament**
- 5 - Biologie
- 2 – Hygiène/Environnement
- 4 – Alimentation – Nutrition
- 6 – Pratique professionnelle