

L'IL-1alpha dans le psoriasis pustuleux palmo-plantaire

Nouvelles implications physiopathologiques et thérapeutique potentielles

IL-1alpha in Psoriasis Pustulosis Palmoplantaris

news physiopathological implications and potential therapeutic target

Etudiant

Raphaël Jenelten

Tuteur

Curdin Conrad, PD&MER1

Service de Dermatologie et Vénérologie, CHUV

Expert

Alexander So, Professeur

Service de Rhumatologie, CHUV

Lausanne, 15.12.2016

REMERCIEMENTS

Au Dr. Curdin Conrad, pour son encadrement.

A Isabelle Surbeck et Alessio Mylonas, pour leurs connaissances et leur savoir-faire.

A la Dre Saja Scherer, pour ses précieux conseils et sa motivation.

A la Prof. Mette Berger, pour son impulsion et sa disponibilité.

Au comité du MDay, pour leur appréciation et le prix du Meilleur Travail de Master.

A Anaïs, pour son soutien et son aide irremplaçable tout au long de ce travail.

“ Celui qui n’a pas d’objectifs ne risque pas de les atteindre ”

Sun Tzu, l’Art de la Guerre

Table des matières

REMERCIEMENTS	2
ABSTRACT	4
Introduction	5
1. LE PSORIASIS PUSTULEUX PALMO-PLANTAIRE	5
1.1 Psoriasis, classification & épidémiologie	5
1.2 Psoriasis pustuleux palmo-plantaire, présentation clinique	6
1.3 Psoriasis pustuleux palmo-plantaire, présentation histopathologique	6
2. L'IL-1alpha	7
2.1 La famille IL-1, l'IL-1alpha et l'IL-1beta	7
2.2 IL-1alpha : physiologie dermatologique	7
2.3 IL-1alpha : implications physiopathologiques.....	9
3. LES ANTICORPS ANTI-IL-1alpha	10
3.1 Les anticorps anti-IL-1alpha physiologiques	10
3.2 L'utilisation d'anticorps anti-IL-1alpha comme traitement de maladies dermatologiques	11
4. INVESTIGATION DE L'IL-1alpha COMME CIBLE THERAPEUTIQUE DANS LE PSORIASIS PUSTULEUX-PALMOPLANTAIRE	12
4.1. Méthodologie.....	12
4.1.1 Recrutement des patients et critères d'inclusions	12
4.1.2 Méthodes d'analyses.....	12
4.2.2 Résultats & Discussion : expression génique	14
4.2.3 Résultats : immunohistochimie	22
5. Conclusion & perspectives	25
6. Annexes	28
6.1 Immunomarquage : graphiques pertinents.....	28
6.2 Immunohistochimie : images pertinentes.....	29
6.3 MDAY, Poster	30
Références Bibliographiques	31

ABSTRACT

Background Le psoriasis est un groupe de maladies cutanées auto-immunes, chroniques et incurables se manifestant par des lésions douloureuses et mutilantes. Bien que partageant une base physiopathologique commune en terme de réponse immunitaire pathologique dirigée contre la peau, les différentes entités au sein de ce groupe se différencient par leurs caractéristiques immunologiques propres et leurs manifestations cliniques typiques. Les avancées permises par la recherche au cours de ces dernières années ont permis de révolutionner la prise en charge de la forme la plus prévalente de cette maladie : le psoriasis en plaques. Considérant cette plus-value dans la compréhension de cette entité, nous prévoyons d'éclaircir les mécanismes physiopathologiques d'une autre forme de cette maladie : le psoriasis pustuleux palmo-plantaire. De même, des données préliminaires semblent indiquer une surexpression de la voie IL-1 dans cette forme de psoriasis et plus particulièrement de l'IL-1alpha (données non-publiées). Pour cette raison, nous allons également étudier plus en détails les implications physiopathologiques de cette voie proinflammatoire et en déterminer les potentielles implications thérapeutiques.

Méthode Dans cette étude, des biopsies de patients souffrant de psoriasis pustuleux palmo-plantaire, de psoriasis en plaques et de donneurs sains ont été utilisées.

Objectif 1 : clarifier les implications physiopathologiques de certaines cytokines. Le mRNA des biopsies disponibles a été extrait par trizol, suivi d'une qPCR. La significativité des résultats observés a été validée par un test de p-value via le programme PRISM. Considérant les possibles points communs en termes de physiopathologies existant entre les différentes formes de psoriasis, les niveaux d'expressions des principales cytokines impliquées dans la physiopathologie du psoriasis en plaques ont été comparés à ceux retrouvés dans le psoriasis pustuleux palmo-plantaire. Pour les raisons citées précédemment, les cytokines de la voie IL-1, dont l'IL-1alpha et l'IL-1beta, ont également été analysées. La présentation clinique du psoriasis pustuleux palmo-plantaire suggérant une forte implication des neutrophiles, l'expression des cytokines IL-8 et CXCL-1 a également été investiguée.

Objectif 2 : identifier les principales populations de cellules immunitaires impliquées. Les lymphocytes, effecteurs principaux dans le psoriasis en plaques, ont été marqué via le CD3 et le CD8. Les cellules dendritiques, identifiées comme ayant un rôle dans l'initiation de la réponse immunitaire, ont été marquées via le CD208 (DC-LAMP) et le CD123. Les neutrophiles ont été marqués via le CD15.

Objectifs 3 : considérant les nouveaux éléments apportés via les précédents objectifs, une revue de la littérature a été réalisée afin de proposer un nouveau modèle de physiopathologie.

Résultats Nos expériences ont démontré la surexpression de l'IL-1alpha, l'IL-8 et le CXCL1 dans le psoriasis pustuleux palmo-plantaire comparé au psoriasis en plaques. De plus, des corrélations positives entre l'IL-1alpha et l'IL-23, et entre l'IL-8 et l'IL-1beta ont été mise en évidence dans le psoriasis pustuleux palmo-plantaire. L'immunohistochimie indique que les neutrophiles semblent être les principales cellules effectrices dans le psoriasis pustuleux palmo-plantaire, tandis que les lymphocytes sont plus prévalents dans le psoriasis en plaques. Concordant avec les connaissances préalables et les nouveaux éléments apportés par notre étude, nous proposons un nouveau modèle de physiopathologie pour le psoriasis pustuleux palmo-plantaire. Dans ce modèle, l'inflammation stérile est caractérisée initialement par une sécrétion de type autocrine d'IL-1alpha par les kératinocytes, induisant une à son tour une sécrétion de CXCL1, un puissant chemoattracteur des neutrophiles. Une fois au niveau de la peau, les neutrophiles sécrètent une quantité importante d'IL-8, amplifiant leur prolifération et chronicisant le processus inflammatoire par l'induction de la sécrétion d'IL-1beta.

Perspectives Considérant ces nouvelles évidences, nous avons déposé une demande à la CER-VD pour un essai clinique avec le Xilonix, un anticorps monoclonal ciblant l'IL-1alpha. Nous espérons pouvoir offrir ce traitement aux patients souffrant de psoriasis pustuleux palmo-plantaire en 2017.

Introduction

Le psoriasis pustuleux palmo-plantaire (PPPP) est une maladie chronique et incurable, affectant la paume des mains et la plante des pieds, se manifestant par l'apparition récidivante de pustules douloureuses et invalidantes. Par rapport aux autres formes de psoriasis existantes, celle-ci est relativement peu comprise du point de vue de sa physiopathologie, notamment en raison de sa faible prévalence, et les approches thérapeutiques sont aujourd'hui limitées.

Le psoriasis en plaque ou psoriasis vulgaire est la forme plus répandue de psoriasis. Bien que sa physiopathologie ne soit toujours que partiellement élucidée et qu'elle demeure une affection incurable, de grands progrès ont été faits ces dernières années en termes de compréhension de cette maladie, ce qui a ouvert de nouvelles possibilités thérapeutiques, notamment via les thérapies ciblées par anticorps monoclonaux.

Bien que le psoriasis pustuleux palmo-plantaire et le psoriasis en plaques soit deux entités distinctes, elles partagent des similitudes en termes de physiopathologie, de manifestations cliniques et de traitement. Pour cette raison et afin d'avancer dans notre compréhension du psoriasis pustuleux palmo-plantaire, nous allons examiner dans ce travail les points communs et les différences en termes d'expression génique et d'infiltrats cellulaires existant au niveau de la peau lésionnelle des patients souffrant de ces maladies, à la lumière des nouvelles connaissances acquises sur la physiopathologie du psoriasis en plaque. Plus particulièrement, le rôle de l'IL-1alpha, une cytokine proinflammatoire, va être évaluée dans ces deux maladies. En effet, des données préliminaires (non-publiées) tendent à démontrer une surexpression de cette cytokine dans le psoriasis pustuleux palmo-plantaire, en faisant une cible thérapeutique potentielle.

1. LE PSORIASIS PUSTULEUX PALMO-PLANTAIRE

1.1 Psoriasis, classification & épidémiologie

L'appellation "psoriasis" désigne un groupe de maladies dermatologiques auto-immunes chronique, évoluant par poussées. Dans ce groupe, les principales pathologies sont notamment le psoriasis en plaques chronique, le psoriasis en gouttes, le psoriasis pustuleux, le psoriasis érythrodermique et le psoriasis inversé. On estime que la prévalence du psoriasis au sens large est comprise entre 0.91-8.5% dans la population adulte mondiale, et de 0-2.1% dans la population infantile mondiale.ⁱ

La forme la plus prévalente de cette maladie est la forme dite du psoriasis en plaques chronique : une étude populationnelle portant sur 1633 patients adultes souffrant de psoriasis a mis en évidence que 79% d'entre eux présentaient un psoriasis en plaques chroniqueⁱⁱ.

En comparaison, le psoriasis pustuleux, qui se subdivise en 3 pathologies distinctes : le psoriasis pustuleux généralisé, le psoriasis pustuleux palmo-plantaire (PPP) et l'acrodermite continue d'Hallopeauⁱⁱⁱ, est une cause proportionnellement moins répandue de ce type de pathologie. Il n'existe actuellement pas de données épidémiologiques claires concernant cette maladie au niveau mondial, et sa prévalence exacte est inconnue^{iv}. A titre comparatif, une étude sur la population japonaise a démontré une prévalence de 0.12% pour le PPPP^v, tandis qu'une réalisée en Suède indiquait une prévalence 0.05% pour la même pathologie^{vi}.

Note : la classification du psoriasis pustuleux palmo-plantaire (PPPP) est actuellement controversée, certains auteurs la considèrent comme une variante du psoriasis^{vii}, tandis que d'autres considèrent cette maladie comme une entité distincte et lui donne le nom de pustulose palmoplantaire

("palmoplantar pustulosis")^{ix}. Dans ce travail, nous considérons ces deux termes comme synonyme et utilisons l'appellation psoriasis pustuleux palmo-plantaire comme générique.

1.2 Psoriasis pustuleux palmo-plantaire, présentation clinique

Le PPPP est une maladie chronique et incurable évoluant sur un mode de "poussées-rémissions". D'un point de vue clinique, le PPPP se localise préférentiellement au niveau des mains sur l'éminence thénar et la zone centrale de la paume. A la différence de l'acrodermatide de Hallopeau, la partie distale des doigts est en général épargnée. Au niveau des pieds, les lésions se localisent préférentiellement au niveau des talons ou de la plante des pieds. Tout comme au niveau des mains, la partie distale des doigts de pieds est en générale épargnée^x.

La distribution des lésions est en général bilatérale, mais certains patients présentent des atteintes unilatérales, en particulier lors de la première poussée de la maladie^{xi}.

Dans les stades précoces de la "poussée", les lésions peuvent prendre la forme de vésicules, avant d'évoluer en pustules, et sont accompagnées de zones érythémateuses et squameuses. En phase de "rémission", les lésions pustuleuses évoluent vers des macules brunâtres^{xii}. En l'absence de surinfection, ces pustules sont stériles^{xiii}. En comparaison aux autres formes de psoriasis pouvant également présenter des pustules, ces lésions dans le PPPP sont plus nombreuses et de taille plus importante^{xiv}.

La distribution des lésions est en générale bilatérale, mais certains patients présentent des atteintes unilatérales, en particulier lors de la première poussée de la maladie^{xv}.

1.3 Psoriasis pustuleux palmo-plantaire, présentation histopathologique

D'un point de vue histologique, le principale critère diagnostic histopathologique est la présence pustules de Kogoj : des lésions intraépidermiques et localisées sous la couche cornée, qu'on peut observer à différents stades d'évolution. Ces lésions sont causées par l'accumulation de neutrophiles au niveau de la peau. Ces cellules peuvent également se retrouver au niveau de la couche cornée de l'épiderme, et sont alors désignées sous l'appellation de micro-abcès de Munro. Exceptés ces critères, le reste de l'histologie du PPPP est semblable à celle d'un psoriasis vulgaire. Il est à noter qu'en phase aigüe de la maladie, l'histologie du PPPP peut ne mettre en évidence que des lésions pustuleuses et atypiques d'un psoriasis vulgaire, car l'exocytose des neutrophiles et par conséquent la formation des pustules se produisent chronologiquement plus tôt que les autres signes à rechercher^{xvi}.

Les autres critères histopathologiques principaux à observer sont^{xvii} :

- au niveau de la couche cornée de l'épiderme : une hyperkératose et une parkakératose
- au niveau de la couche épineuse de l'épiderme : une acanthose, ainsi qu'une spongiose légère à modérée
- au niveau de la couche granuleuse de l'épiderme : une hypogranulation, voir une absence de cette couche
- au niveau de la couche basale de l'épiderme : un index mitotique augmenté
- au niveau des papille dermique : une papillomatose, accompagnée d'un infiltrat lymphohistiocytaire
- au niveau des capillaires : une dilatation

Il est à noter que ces critères ne sont pas nécessairement tous présents : certaines biopsies peuvent par exemple présenter des variations comme un index mitotique relativement bas^{xviii} ou une couche

granuleuse "relativement normale"^{xxix}. De même, ces différences peuvent exister sur différentes lésions actives provenant d'un même patient^{xx}.

2. L'IL-1alpha

2.1 La famille IL-1, l'IL-1alpha et l'IL-1beta

Au total, la famille des cytokines IL-1 comprend 11 différentes cytokines, codées par 9 différents gènes^{xxi}. Il existe 2 types d'IL-1 : l'IL-1alpha et l'IL-1beta. Ces interleukines sont codées par différents gènes, tous deux situés sur le chromosome 2. Un grand nombre de cellules dans différents organes peuvent produire de l'IL-1. Parmi elles, on notera plusieurs types cellulaires impliqués dans la participation à la pathogenèse du psoriasis dont les neutrophiles, les lymphocytes T, les kératinocytes, les fibroblastes, les cellules endothéliales, les monocytes et les macrophages^{xxii}.

La synthèse des différents types d'IL-1 se fait au niveau intracellulaire. Suivant les types cellulaires, après avoir été synthétisés, l'IL-1 peut soit rester stocké au niveau intracellulaire, soit être associé à la membrane de la cellule synthétisante, soit être sécrété au niveau extracellulaire^{xxiii}.

La famille des cytokines IL-1 possède de très nombreux effets au niveau systémique comme au niveau local, et agit sur une très grande variété d'organes et de cellules. Parmi ces principaux effets, on relèvera pour illustrer son activité proinflammatoire l'induction de la fièvre, l'augmentation de la synthèse des protéines hépatiques, la neutrophilie, l'augmentation de l'adhérence leucocytaire à l'endothélium vasculaire, ainsi que la synthèse augmentée de prostaglandines^{xxiv}.

2.2 IL-1alpha : physiologie dermatologique

Si les monocytes et macrophages sont une source circulante importante d'IL-1, la peau est également un important réservoir d'IL-1 : 1mg de ce tissu pouvant contenir jusqu'à 10^6 unité d'IL-1 en situation physiologique, faisant de la peau un réservoir d'IL-1 plus important que l'entier du système réticulo-endothéliale^{xxv}. La forme prédominante d'IL-1 produite au niveau des kératinocytes est l'IL-1alpha, tandis que les monocytes et les macrophages produisent majoritairement de l'IL-1beta^{xxvi}. En situation physiologique, l'IL-1alpha et l'IL-1beta sont localisés dans toutes les couches de la peau^{xxvii}. L'IL-1alpha est majoritairement localisé dans la couche cornée de l'épiderme et dans une moindre mesure au niveau de la couche épineuse, tandis que sa localisation au niveau cellulaire est majoritairement intercellulaire mais peut également se présenter au niveau intracellulaire^{xxviii}, se localisant à la fois dans le cytoplasme et le noyau^{xxix}. Il est à noter qu'il existe au niveau de la peau 2 sortes d'IL-1alpha : une forme précurseur 31-kDa (pré-IL1-alpha), la plus abondante, qui est ensuite procéssée en forme mature de 17-kDa^{xxx}, clivée de son N-terminal peptide (IL-1NTP).^{xxxi}

Les kératinocytes possèdent à leur surface deux sortes de récepteurs à l'IL-1alpha (IL-1R) : les récepteurs de type 1 (IL-1R1) et 2 (IL-1R2)^{xxxii}. L'IL-1R1 est un récepteur traduisant effectivement le signal de l'IL-1alpha, faisant du kératinocyte une cellule sécrétrice de type autocrine. L'IL-1R2 est un récepteur ne traduisant aucun signal lorsqu'il est lié à son ligand, et remplit le rôle d'un inhibiteur des effets de l'IL-1alpha.

Le rôle physiologique de l'IL-1alpha comme molécule régulatrice de l'inflammation stérile au niveau intra et extracellulaire est aujourd'hui bien établi, et son action diffère en fonction du mécanisme de mort cellulaire de la cellule concernée.

Dans le cas d'une apoptose cellulaire, le pré-IL1-alpha est transloqué du cytoplasme au noyau afin d'interagir via son IL1NTP^{xxxiii} avec des complexes d'acétylation des histones pour réguler l'initiation de la transcription génique^{xxxiv}. Il a été suggéré que ce mécanisme, caractérisé par sa vitesse d'induction et le fait qu'il soit médié par le précurseur d'une molécule constitutivement exprimée au niveau des kératinocytes ne nécessitant pas d'autre processing pour entrer en action, ait été conservé au cours de l'évolution dans les cellules mammifères afin de fournir à l'organisme le moyen de pouvoir rapidement mettre en place des mesures protectrices face à certains pathogènes possédant des inhibiteurs de la transcription génique, comme c'est le cas de certains virus. Durant l'apoptose, l'IL-1alpha serait donc maintenu au niveau intracellulaire dans le but de limiter l'inflammation tissulaire.

En revanche, durant le stress cellulaire précédant un processus de nécrose, les niveaux d'IL-1alpha intracellulaire sont précocement augmentés de 4 à 5 fois leur taux initiaux. Dans le même laps de temps, les niveaux d'IL-1beta demeurent inchangés, faisant de l'IL-1alpha une molécule précocement impliquée dans le processus inflammatoire^{xxxv}. De plus, le pré-IL1-alpha et l'IL-1alpha peuvent être relâchés par des cellules nécrotiques au niveau extracellulaire pour induire le recrutement au site d'inflammation de leucocytes, et parmi eux une proportion particulièrement élevée de neutrophiles. Cette propriété peut être expliquée, pour l'IL-1alpha, par sa capacité à induire la sécrétion de CXCL1 par les cellules exprimant l'IL-1R1. En effet, la neutralisation du CXCR2, le récepteur du CXCL1, entraînait la disparition dans les modèles murin de l'attraction des neutrophiles au niveau du site de l'inflammation stérile induite par l'IL-1alpha^{xxxvi}.

De plus, il a été démontré in vitro que l'ajout d'IL-1alpha recombinant sur des kératinocytes aboutissait à une production accrue de RNA messenger (mRNA) de *Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor* (GM-CSF)^{xxxvii}. Ce fait nous démontre qu'en plus de participer à l'attraction des neutrophiles au site d'inflammation, l'IL-1alpha est capable d'induire indirectement leur prolifération.

De manière plus globale, il a également été démontré la capacité de l'IL-1alpha à stimuler l'expression des molécules d'adhésions cellulaires nécessaire à l'établissement du processus inflammatoire comme l'*Intracellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1), l'*Endothelial Leukocyte Adhesion Molecule-1* (ELAM-1) et le *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1)^{xxxviii}.

Il est à noter que dans les jours suivant le début de l'inflammation, le taux d'IL-1alpha dans les neutrophiles diminue drastiquement : les expériences préliminaires ont rapporté un taux de 15% d'expression de l'IL-1alpha dans les cellules neutrophiles au jour 1 de l'inflammation, tandis que le taux d'expression était nul au jour 5^{xxxix}, confirmant le rôle des différentes formes de l'IL-1alpha comme acteurs précoces dans la réaction inflammatoire. A contrario, l'IL-1beta était jugé "abondamment" exprimé dans les cellules myéloïdes au jour 5. Une expérience ayant consisté en l'injection intradermique d'IL-1alpha recombinant sur des volontaires sains a également confirmé la validité in vivo des observations précédemment citées^{xl}: 2 heures en moyenne après injection, la peau des volontaires a présenté localement un érythème accompagné d'œdème, qui fut maximal à 24 heures post-injection, et persista jusqu'à 48h chez certains sujets. L'histologie a mis en évidence un infiltrat inflammatoire à prédominance mononucléaire et périvasculaire, constitué dans les premières heures de neutrophiles, puis de cellules leucocytaires mononuclées (phénotype non-déterminé dans l'étude).

Ces différentes démonstrations place donc le pré-IL1alpha et l'IL-1alpha dans le rôle d'une "dual-cytokine" intervenant précocement, pouvant, selon le contexte, promouvoir ou au contraire restreindre le processus d'inflammation stérile. Dans son rôle proinflammatoire, ces deux molécules participent à l'induction et la propagation de l'inflammation stérile via entre autres l'attraction massive des neutrophiles durant les premiers jours de l'inflammation, avant d'être remplacés par l'IL-1beta et les macrophages pour le maintien de cette inflammation. Néanmoins, l'IL-1 semble également participer à ce processus de transition dans la mesure où il a été prouvé que cette cytokine induit la

sécrétion de *Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Activity* (GM-CSA) chez les fibroblastes^{xli} ainsi que la sécrétion de GM-CSF les cellules endothéliales^{xlii}.

Il est à souligner qu'actuellement, bien qu'il soit clairement établi qu'à la fois la forme préformée ainsi que la forme processée de l'IL-1alpha possèdent une activité proinflammatoire stérile via liaison à l'IL-1R1, il n'a pas encore été précisément caractérisé leur différence, si il y en a, en terme de fonction ou de signalisations cellulaires exploitées.

L'implication de la protéine Myd88 dans la signalisation cellulaire succédant à la liaison entre l'IL-1alpha et IL1R est également à relever. Une fois l'IL-1alpha lié à l'IL-1R et le recrutement de la chaîne co-receptrice de l'IL-1R (IL-1RAcP) induite, le signal intracellulaire découlant de ce complexe est initié par le recrutement de Myd88 au domaine TOLL-IL-1 récepteur (TIR domaine) de ce complexe, où cette protéine remplit le rôle d'adaptateur protéique afin de permettre la transduction du signal.^{xliii} Le point relevant est le fait que Myd88 soit également impliquée dans la signalisation intracellulaire proinflammatoire de la lignée myéloïde via les récepteurs Toll-like (TLR)^{xliiv}. La protéine Myd88 est requise pour la signalisation intracellulaire de tous les TLR, à l'exception du TLR3. La signalisation TLR est importante au niveau de l'organisme afin de garantir entre autre la réponse immunitaire, y compris neutrophilique, face à un stimulus microbien et participe également aux processus de réparations tissulaires. Comme le blocage de l'inflammation stérile peut représenter une piste thérapeutique intéressante dans le traitement de diverses affections, il a été question de savoir si le fait de bloquer la signalisation IL1-R et MyD88 par des anticorps anti-IL1-alpha neutraliserait également les capacités de réponse de l'organisme dans le recrutement leucocytaire, en particulier neutrophilique, dans un contexte de réponse inflammatoire contre un pathogène. Des expériences in vivo sur la souris ont montré que la neutralisation de la voie de signalisation IL-1R-Myd88 n'affectait pas la réponse immunitaire face à un stimulus microbien, mais diminuait drastiquement l'inflammation stérile découlant de dommages cellulaires.

2.3 IL-1alpha : implications physiopathologiques

Si le rôle physiologique de la voie IL-1/IL-1R est de mieux en mieux comprise, son implication pathologique dans diverses maladies a également été mise en évidence à plusieurs reprises. L'implication de la famille de cytokines IL-1 est démontrée dans la pathophysiologie d'un nombre croissant de maladies : maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, athérosclérose, diabète de type 2, maladies rhumatologiques inflammatoire ou encore dégénération maculaire ne sont que quelques-uns des exemples prouvant que le dysfonctionnement du système IL-1 peut affecter aussi bien un unique organe qu'avoir des répercussions sur l'ensemble du corps.^{xlv}

Pour explorer le rôle pathogénique de l'IL-1alpha au niveau dermatologique, des modèles murins surexprimant la cytokines au niveau des kératinocytes basaux ont été développés^{xlvi}. Du point de vue clinique, des lésions dermatologiques se sont spontanément développés sur l'ensemble du corps, y compris à la base des griffes. Ont été également relevé au niveau du tégument une perte de la pilosité, un erythème, un épaissement généralisé et particulièrement marqué au niveau de la poitrine. Les lésions pouvaient persister plusieurs semaines, puis guérir en laissant une peau dénuée de pilosité. Au niveau histologique, la peau non-lésionnelle présentait une hyperplasie ainsi qu'un infiltrat dermique constitué de cellules monocytaires et de macrophages. L'histologie de la peau lésionnelle présentait quant à elle une hyperkératose, une acanthose, une parakératose, accompagné d'un infiltrat inflammatoire qualifié de "mixte" composés de neutrophiles, de lymphocytes et de macrophages. Entre autre, l'immunohistochimie a révélé également une forte expression d'ICAM-1. Cette expérience établit donc l'IL-1alpha comme une molécule potentiellement pathogénique, pouvant, si elle est surexprimée sur le long terme, altérer la différenciation cellulaire et être à l'origine de manifestations inflammatoires chronique impliquant à la fois l'immunité innée et l'immunité adaptative.

Il a également été démontré in vivo sur des modèles murins que l'IL-1alpha, par effet de synergie avec l'IL-17A, l'IL-22, le TNFalpha et l'oncostatine M, peut, par injection intradermique, produire un phénotype cutané et profil génétique transcriptionnel proche de celui observé dans le psoriasis^{xlvii}, qui ont été corrélés notamment avec une forte production et transcription kératinocytaire de CXCL8 et une chemoattraction marquée des neutrophiles. Il est intéressant de noter qu'au niveau du transcriptome, l'IL-1alpha est la cytokine possédant la capacité d'induction transcriptionnelle la plus forte, pouvant à elle seule induire la transcription de 19 des 21 gènes psoriasiques observés. De plus, l'IL-1alpha est la cytokine induisant le plus la sécrétion de CXCL1 et CXCL8. Lorsque cette dernière est inhibée, cela bloque totalement la chemoattraction des neutrophiles. Dans une autre expérience^{xlviii} impliquant les mêmes cytokines, l'effet inducteur majeur de l'IL-1alpha sur la production de peptides antimicrobiens a été mis en évidence. Le rôle antimicrobien de l'IL-1alpha a également été étudié comme possiblement en lien avec l'acné vulgaire : la bactérie *Propionobacterium Acnes*, qui pourrait être liée à la physiopathologie de l'acné vulgaire, semble pouvoir stimuler l'activité de l'IL-1alpha via son interaction sur les TLR^{xlix}.

De même, des modèles murins déficiente en antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1RA) présente cliniquement un phénotype cutané et histologique proche de celui du psoriasis (type non-spécifié dans l'étude). L'histologie a également révélé entre autre la présence d'une acanthose, d'une parakératose, d'une papillomatose, ainsi que de la formation de microabcès au niveau de la couche cornée de l'épiderme (microabcès de Munro)^l.

Lukens et al. ont également utilisé la souris comme modèle pour étudier la physiopathologie des dermatoses neutrophiliques^{li}. A cet effet, une lignée de souris déficiente en protéine SHP-1 a été créée. Les modèles présentaient des lésions chroniques au niveau des plantes des pieds et des mains, caractérisées histologiquement par une infiltration neutrophilique importante. Cette lignée a ensuite été croisée avec une autre lignée knock-out (KO) pour l'IL-1alpha. Les descendants de ces deux lignées n'ayant pas présentés de lésions dermatologiques, l'IL-1alpha a été désigné comme responsable des lésions observées dans la lignée ancestrale.

Dans le contexte de son rôle de régulateur de l'expression génique, le niveau d'expression de l'IL-1alpha varie au cours du cycle cellulaire^{lii}, de même que les niveau d'IL-1RA. Cette variation du taux d'expression a été démontrée comme étant altérée dans le psoriasis (type non-spécifié dans l'étude) pour ces deux molécules. De même, des taux d'IL-1R2 ont été eux-aussi démontrés augmentés dans la peau des patients souffrant de psoriasis^{liii}.

La localisation de l'IL-1alpha dans la peau psoriasique est également perturbée : physiologiquement majoritairement présent au niveau intercellulaire, la cytokine est principalement localisée au niveau intracellulaire dans le psoriasis^{liv}.

3. LES ANTICORPS ANTI-IL-1alpha

3.1 Les anticorps anti-IL-1alpha physiologiques

Les anticorps contre l'IL-1alpha (anti-IL-1-alpha) sont présents dans la population générale de manière physiologique. Cette prévalence varie en fonction de l'origine de l'individu et varie de 5 à 28% selon les études^{lv} et semble augmenter avec l'âge^{lvi}.

Les anti-IL-1- α sont des anticorps de type IgG4/kappa, liant spécifiquement l'IL-1 α avec une haute affinité ($K_d=1.2 \times 10^{-10} M$), mais pas l'IL-1 β , ni l'IL-1RA^{lvii}.

Il est intéressant de noter que de hauts taux d'anticorps anti-IL-1 α sont associés avec un meilleur pronostic chez les patients atteints de polyarthrite chronique, les patients avec une forme bénigne de polyarthrite chronique ayant un taux d'anti-IL-1 α plus élevé que les patients atteints d'une forme sévère^{lviii}, laissant supposer une participation négative de l'IL-1 α dans ces maladies.

3.2 L'utilisation d'anticorps anti-IL-1 α comme traitement de maladies dermatologiques

Le médicament qui sera utilisé dans l'étude succédant à ce travail est le Xilonix (MABp1), un anticorps monoclonal ciblant l'IL-1 α ^{lix}. La structure du MABp1 est identique à celle de l'auto-anticorps anti-IL-1- α de type IgG1k exprimé naturellement par les lymphocytes B dans le corps humain. Ce traitement a déjà été utilisé avec succès dans plusieurs maladies dermatologiques :

- Acné vulgaire : pathologie de l'infundibulum pilo-sébacé se caractérisant précocement par la formation de comédons accompagnés histologiquement d'hyperkératose, dans laquelle le rôle pathologique de l'IL-1 α a été mis en évidence dans sa capacité d'induire une hypercornification. En effet, des infundibulum pilo-sébacés extraits de biopsies et mis en culture pour être exposés à différentes cytokines ont développé une hypercornification lorsqu'ils étaient mis en présence d'IL-1 α ^{lx}. Il a également été démontré que cet effet pouvait être bloqué par l'ajout de IL-1Ra dans le milieu de culture^{lxi}. De plus, une étude clinique réalisée sur des patients souffrant d'acné vulgaire modéré à sévère et traité par Xilonix ont démontré une rapide résolution de leurs lésions dermatologiques, de même qu'une amélioration des symptômes de stress psychologiques^{lxii}.
- Psoriasis réfractaire modéré à sévère: dans le traitement de cas de psoriasis réfractaires, l'utilisation de MABp1 a démontré une rapide amélioration des scores PASI des patients concernés^{lxiii}. Au jour 35, 4 des 8 sujets de l'étude avaient diminué leur score PASI par deux.

A noter que la stratégie thérapeutique du blocage du système IL-1 via l'Anakinra, un antagoniste de l'IL-1R, a également fait ses preuves dans le traitement de plusieurs maladies dermatologiques, dont Le Psoriasis Pustuleux Généralisé (PPG), variante du PPPP dont les manifestations atteignent dans ce cas l'ensemble du corps. Deux patients atteints de cette maladie et traités par Anakinra en injection sous-cutanée ont présenté dans les jours qui ont suivis une résolution de leurs lésions dermatologiques ainsi qu'une normalisation de leurs tests biologiques^{lxiv}.

De même, Brenner et al. ont rapporté le cas d'un important pyoderma gangrenosum (10x4cm), réfractaire au traitement médicamenteux par Tacrolimus, traité avec succès par Anakinra. Malheureusement, comme l'Anakinra bloque l'IL-1R, utilisé à la fois dans la signalisation de l'IL-1 α et l'IL-1 β , il ne fut pas possible de mettre en évidence dans ces deux cas laquelle des deux cytokines était spécifiquement impliquée. Néanmoins, ces exemples établissent à nouveau le système IL-1 comme une cible thérapeutique intéressante^{lxv}.

4. INVESTIGATION DE L'IL-1alpha COMME CIBLE THERAPEUTIQUE DANS LE PSORIASIS PUSTULEUX-PALMOPLANTAIRE

4.1. Méthodologie

4.1.1 Recrutement des patients et critères d'inclusions

L'étude réalisée dans le cadre de ce travail porte sur l'analyse génétique et immunohistochimique de 17 patients : 8 patients atteints de psoriasis pustuleux palmo-plantaire, et 9 patients atteints de psoriasis en plaques.

La collecte des données s'est faite de manière retrospective, monocentrique, parmi les patients de la Polyclinique de Dermatologie du CHUV, traités entre 2008 et 2016 pour un PPPP ou un psoriasis en plaques. Afin d'être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir un diagnostic clinique concordant et confirmé par dermatopathologie. Les patients devaient avoir pris connaissance et signé le formulaire de consentement quant à l'utilisation de leur prélèvement à des fins de recherches. De plus, une biopsie sous paraffine ainsi qu'une biopsie cryopréservée devaient être disponible pour chaque patient afin de pouvoir réaliser les analyses détaillées ci-après.

4.1.2 Méthodes d'analyses

4.1.2.1 Méthodes d'analyses : expression génique

L'analyse de l'expression génique s'est faite par qPCR, à partir des prélèvements cryopréservés, qui présentent un meilleur rendement que leurs équivalents en paraffine^{lxvi} pour l'analyse considérée. Les biopsies ont été réalisées en punch de 4mm, puis mises sous paraffine ou cryopréservées par l'Institut Universitaire de Pathologie du CHUV. Le cDNA des échantillons cryopréservés ont été extraits selon un protocole par trizol, puis utilisés pour évaluer l'expression des gènes suivants : IL-1alpha, IL-1beta, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-22, IL-23A, IL-36B, IFNg, TNF, CXCL1 et CXCL8. Le niveau d'expression relatif de ces gènes fut calculé à partir du niveau d'expression du gène de la GAPDH (glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase). Ces niveaux d'expression ont été comparés et corrélés via un test de p-value réalisé via le programme PRISM.

4.1.2.2 Méthodes d'analyses : immunohistochimie

Pour l'immunohistochimie, les marquages suivants ont été réalisés : CD3, CD8, CD14, CD15, CD123, DC-LAMP et CD163. Les prélèvements, reçus fixés en paraffine, furent découpés au microtome en échantillons de 4um d'épaisseur, mis sur lame après un passage dans un bain défroisseur, puis incubés à 37 degrés durant une nuit, avant un stockage à 4 degrés précédant le marquage immunohistochimique.

Par échantillon, une lame fut utilisée par marquage immunohistochimique, contenant trois coupes du même échantillon, dont une des trois coupes a servi de contrôle négatif. Des prélèvements provenant d'amygdales humaines de donneurs sains servirent de contrôles positifs.

Le marquage du CD3 fut réalisé avec un anticorps obtenu auprès de Dako (cat n : M7254), à une dilution de 1 :500.

Le marquage du CD8 fut réalisé avec un anticorps obtenu auprès de AbD serotec (cat n : M7103), à une dilution de 1 :50.

Le marquage de la DC-LAMP fut réalisé avec un anticorps de Sino Biological (cat n : 10527-T60), à une dilution de 1 :2000.

Le marquage du CD14 fut réalisé avec un anticorps obtenu auprès de SIGMA Prestige (cat n : HPA001887), à une dilution de 1 :500.

Le marquage du CD15 fut réalisé avec un anticorps obtenu auprès de BD Pharmigen (cat n : 559045), à une dilution de 1 :1000.

Le marquage du CD123 fut réalisé avec un anticorps obtenu auprès de Pharmingen Deutschland GmbH (cat n : 554527), à une dilution de 1/200.

Le marquage du CD163 fut réalisé avec un anticorps obtenu auprès de Novocastra (cat n : NCL-L-CD163), à une dilution de 1 :200.

Tous les échantillons utilisés furent contre-colorés l'hématoxyline de Mayer. Tous les marquages furent réalisés par la même personne. Un même marquage a été réalisé sur toutes les coupes concernées lors de la même manipulation.

Suivant le marquage, le comptage cellulaire a été réalisé dans le derme et l'épiderme séparément, en réalisant la moyenne du nombre de cellules présentent dans 3 champs d'agrandissement 40X. La significativité en termes de différence de nombre de cellules observées a été établie via un test de p-value réalisés via le programme PRISM.

4.1.2.3 Méthodes d'analyses : limites

Une des limitations de cette étude est son caractère rétrospectif, imposée de facto par la fenêtre temporelle dans laquelle elle devait être réalisée en tant que Travail de Master. Cet état de fait a impliqué la réutilisation de données et de matérielle n'ayant pas été collecté à priori dans ce but, ce qui a limité le nombre d'échantillons disponibles : les critères d'inclusions imposaient que chaque patient dispose d'un échantillon de peau préservé sous paraffine pour l'immunohistochimie, et d'un échantillon de peau cryopréservé pour l'analyses de l'expression génique. Or, pour le psoriasis en plaque, la cryopréservation n'est demandée que si le patient présente un phénotype clinique atypique laissant suspecter un diagnostic différentiel de dermatose inflammatoire nécessitant une analyse par immunofluorescence, par exemple une dermatomyosite, un lupus ou une pemphigoïde.

Au niveau des manipulations en elles-mêmes, cela s'est traduit, par exemple, par le fait de n'avoir pu réaliser les analyses immunohistochimiques voulues sur un des échantillons, en raison d'une trop faible quantité de tissu restant sur un des blocs de paraffine. De même, seulement l'épiderme d'un autre échantillon était disponible, rendant l'analyse immunohistochimique du derme impossible.

De même, les lacunes en termes de données anamnestiques disponibles n'ont pas permis certaines comparaisons, ce qui a limité l'établissement de potentielles nouvelles corrélations. Par exemple, sachant que l'on peut classifier le psoriasis en plaque en type 1 (*early onset*) et type 2 (*late onset*), on aurait pu imaginer comparer l'expression génique chez les patients de sexe féminin présentant un psoriasis en plaque type 1 comparée aux patients de sexe féminin jusqu'à 20 ans présentant un PPPP.

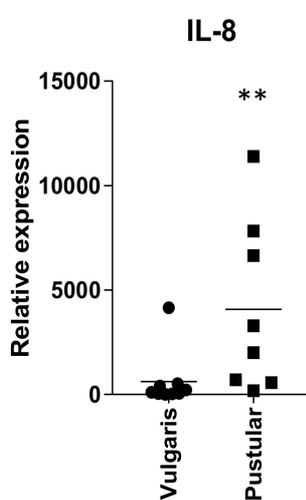
De même, si les patients des deux groupes présentaient des maladies concordantes, il est à noter que pas tous ne furent biopsés de manière synchrone lors de leur poussée. La réponse immunitaire, même pathologique, étant un phénomène dynamique, une réalisation prospective de l'étude aurait permis d'obtenir des échantillons de biopsie au même instant "t" de l'inflammation.

Au niveau statistique, bien que les résultats qui seront discutés plus loin sont statistiquement significatifs, il est à noter le faible nombre d'échantillon, 17 au total, ayant été analysés pour cette étude.

Le caractère monocentrique de cette étude est à relever également. Le psoriasis est une maladie avec une part d'influence environnementale importante^{lxvii}. Pour cette raison, il n'est pas exclu que des formes cliniquement similaires de psoriasis puissent avoir des aspects immunohistochimiques et des profils d'expressions géniques différents suivant la population dont le patient est issu. Pour ces raisons, les résultats obtenus dans cette étude sont à confirmer dans le futur par des analyses sur une population plus large et de géolocalisations différentes.

4.2.2 Résultats & Discussion : expression génique

4.2.2.1 IL-8



Dans sa forme mature, l'IL-8 (CXCL8^{lxviii}) est une protéine de 72 acides aminés, produit par une large variété de cellules, dont plusieurs types cellulaires composant la peau et/ou dont la participation à la physiopathologie du psoriasis a déjà été démontrée, tel que les cellules endothéliales, les fibroblastes dermiques, les kératinocytes, les monocytes, les lymphocytes ou encore les neutrophiles^{lxix}. Il est à noter que plusieurs de ces types cellulaires sécrètent de l'IL-8 de manière autocrine, car possédant eux-mêmes les récepteurs pour l'IL-8 (neutrophiles, lymphocytes T, cellules endothéliales et kératinocytes^{lxx}).

L'IL-8 a démontré in vitro et sur modèle murin une activité proinflammatoire notamment via la chemoattraction de plusieurs types de leucocytes, dont les lymphocytes T^{lxxi}, les basophiles^{lxxii}, et les neutrophiles^{lxxiii}.

Au niveau dermatologique, l'expression de cette cytokine est associée entre autre à une prolifération épidermique et à une angiogenèse augmentée, deux caractéristiques histologiques du psoriasis. Il est également à noter qu'une étude immunohistochimique menée sur des biopsies de patients souffrant de psoriasis vulgaire a mis en évidence que dans cette maladie, les neutrophiles sont probablement la source principale d'IL-8^{lxxiv}.

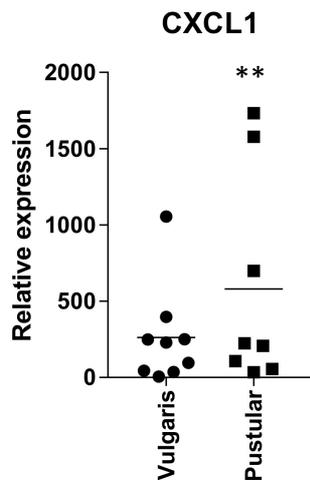
En comparaison au psoriasis en plaques, les niveaux extrêmement élevés d'IL-8 retrouvés dans le PPPP laisse supposer un rôle prépondérant de cette cytokine dans la physiopathologie de cette maladie.

Au-delà de son activité chemoattractrice sur les neutrophiles mentionnée précédemment, l'IL-8 a également démontré sa capacité à induire le relâchement des enzymes lysosomiales neutrophiliques^{lxxv} et à augmenter les capacités d'adhésions de ces cellules sur l'endothélium non-actif^{lxxvi}.

De même, les neutrophiles sécrétant eux-mêmes de l'IL-8 de manière autocrine, il serait pertinent d'étudier plus en profondeur les éventuelles mutations dans le métabolisme et/ou la génétique de ces cellules chez les patients souffrant de PPPP^{lxxvii}.

Ces différents éléments établissent clairement l'IL-8 dans le PPPP comme une potentielle cible thérapeutique, d'autant plus qu'un traitement par anticorps monoclonaux anti-IL8 a démontré une amélioration clinique significative chez les patients souffrant de pustulose palmo-plantaire^{lxxviii}. Des études cliniques dans ce sens seraient donc pertinentes, étant donné l'absence de modèle murin existant pour le PPPP.

4.2.2.2 CXCL1



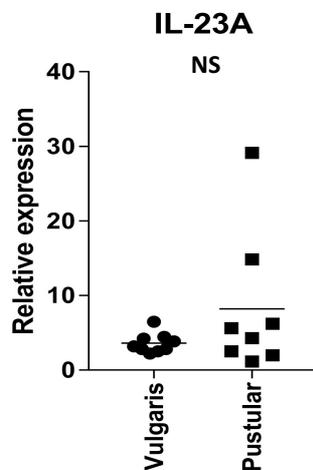
La CXCL1, aussi appelée *Neutrophil-Activating Protein 3* (NAP-3), est exprimée par une large variété de cellules immunitaires, parmi lesquelles on relèvera les macrophages, les neutrophiles, les cellules épithéliales^{lxxxix}, et les kératinocytes^{lxxx}.

Parmi ses nombreuses propriétés biologiques, ses capacités pro-inflammatoires et chémoattractives puissantes sur les neutrophiles sont à relever.^{lxxxi}

En terme de physiopathologie dermatologique, son rôle mitogénique a été entre autres mis en avant dans le mélanome^{lxxxii}. Pour ce qui est du psoriasis en plaques, il a été mis en évidence que l'IL-17 augmentait entre autre l'expression du CXCL1, bien que dans notre ce travail les niveaux dans le psoriasis en plaques sont bien inférieurs à ceux constatés dans le PPPP, tandis que les niveaux d'IL-17 sont similaires. On peut donc

raisonnablement se poser la question du pourquoi de cette constatation : existe-il une autre voie de signalisation amenant à l'expression accrue du CXCL1 ? Les cellules productrices de CXCL1 en produisent-elles elles-mêmes une quantité pathologiquement plus élevée face à un stimulus d'une amplitude physiologique ? Il serait entre autre intéressant d'évaluer plus en détails les mutations relatives au génome des neutrophiles dans le PPPP.

4.2.2.3 IL-23



Au niveau physiologique, l'IL-23 est une cytokine pro-inflammatoire produite par les cellules de la lignée myéloïdes, mais également par les cellules épithéliales et endothéliales, et induit entre autre la maturation des lymphocytes T-Helper 17 (Th17)^{lxxxiii}. Du point de vue structurel, il est à noter que l'IL-23 et l'IL-12 partage une sous-unité en commun, l'IL-12/23p40.

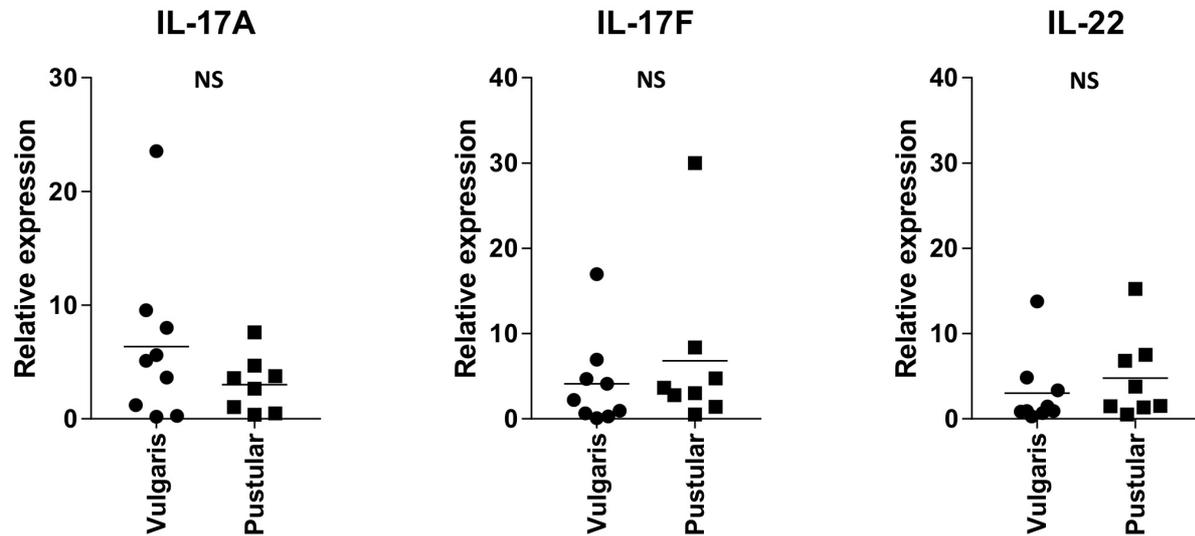
L'injection d'IL-23 sur des modèles murins à montrer l'induction d'un phénotype cutané proche du psoriasis en plaques^{lxxxiv}, et il a été démontré par la suite la surexpression de cette cytokines dans plusieurs maladies immunologique comme la maladie de Crohn, l'arthrite rhumatoïde, et la sclérose multiple^{lxxxv}.

Si le rôle de cette cytokine est aujourd'hui peu clair dans la physiopathologie du PPPP, il l'est plus au niveau du psoriasis en plaques : il a été mis en évidence une surexpression de cette cytokine, produite principalement par les cellules dendritiques, induisant la maturation et l'activation des Th17, qui produisent à leur tour un large panel de cytokines (dont l'IL-17A, l'IL-17F, l'IL-22 et l'IFN- γ) activant la prolifération des kératinocytes et la sécrétion de peptides antimicrobiens, participant à leur tour au maintien de l'inflammation. A noter que les kératinocytes eux-mêmes sont capables de produire de l'IL-23, établissant ainsi un *cross-talk* pathologique entre ces cellules et les Th17^{lxxxvi}.

Découvert au début des années 2000, l'IL-23 est aujourd'hui reconnue à la fois comme une des principales cytokines proinflammatoire et une cible thérapeutique intéressante dans le traitement des formes résistantes de psoriasis. Depuis la mise sur le marché de l'Ustekinumab (STELARA), un anticorps IgG1K synthétisé à partir de lignée de myélome de souris, l'IL-23 est devenue une cible thérapeutique

particulièrement intéressante dans les formes de psoriasis résistantes au traitement par méthotrexate, cyclosporine, ou encore psoralène-UVA (PUVA)^{lxxxvii}.

4.2.2.4 IL 17A, IL 17F & IL 22



Ces cytokines sont toutes trois sécrétées par les Th17, effecteurs de l'immunité extracellulaire (e.g. l'immunité dirigée contre certaines bactéries ou champignons). L'IL-17A et l'IL-17F appartiennent à la famille des cytokines IL-17, composée de 6 membres allant de "A" à "F", dont l'IL-17A est la principale effectrice. En effet, les capacités d'induction d'expression génique de l'IL-17A sont entre 10 à 30 fois supérieures à celles des autres membres de cette famille.

L'IL-17A est produit par nombreuses cellules de l'immunité innée et adaptative, parmi lesquelles on notera les macrophages, les cellules dendritiques, les Th17, et dans une moindre mesure les éosinophiles et les Natural Killer (NK).

Bien que les kératinocytes soient la cible principale de l'IL-17A, les récepteurs pour cette cytokine sont exprimés sur une large variété de cellules, dont entre autres les fibroblastes, les macrophages, les cellules dendritiques, les cellules endothéliales et les cellules épithéliales.

Concernant les kératinocytes, l'IL-17A induit la sécrétion de nombreuses cytokines pro-inflammatoires, tel que l'IL-8, les peptides antimicrobiens comme le S100A ou les B-défensines, ou encore le CCL20.

Chez les patients souffrant de psoriasis en plaques, les Th17 sont présents en nombre plus élevés dans le sang des patients souffrant de psoriasis en plaques en comparaison aux patients sains, et ce nombre est corrélé positivement avec la sévérité de la maladie observée en clinique^{lxxxviii}. L'implication des Th17 comme faisant partie des cellules effectrices prédominantes dans le psoriasis en plaques s'est traduit en clinique par l'efficacité de l'Ustekinumab, un anticorps monoclonal ciblant la sous-unité p40 de l'IL-12 et l'IL-23, dont cette dernière est nécessaire à la maturation des Th17.

L'IL-22 produit par les Th17 et les Th22, exacerbe également les comportements proinflammatoires des kératinocytes, qui expriment la sous-unité 1 du récepteur à l'IL-22 (IL-22R1). On notera parmi ses effets l'augmentation de la production des peptides antimicrobiens, la production de métalloprotéases facilitant l'infiltration des cellules immunitaires au niveau de la peau, et l'inhibition de la différenciation des kératinocytes, causant l'épaississement en plaque de l'épiderme, typique du psoriasis^{lxxxix}.

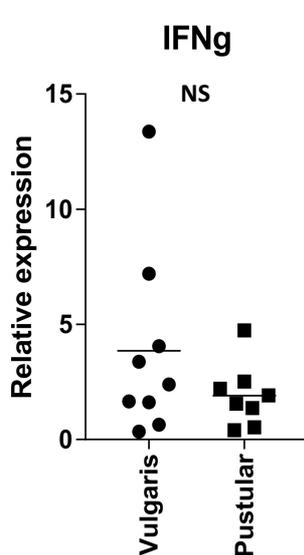
Il est intéressant de constater que les Th17, acteurs de l'immunité extracellulaire, semblent avoir un rôle dans la physiopathologie du PPPP. En effet, les cytokines produites par les Th17 dans le PPPP

atteignent les mêmes niveaux pathologiques que ceux observés dans le psoriasis en plaques. Au niveau du psoriasis en plaques, il a été démontré que la sécrétion d'IL-17 induit une augmentation des niveaux d'expression de l'IL-8 et du CXCL1. Néanmoins, les niveaux d'IL-8 et de CXCL1 dans le PPPP, pouvant tous deux être induit par l'IL-17, sont beaucoup plus élevés dans le PPPP. Ceci amène la question de savoir quelle(s) pourrait(ent) être la/les autres effecteurs susceptibles d'amplifier la production de ces cytokines, à moins que ce ne soient les cibles directes de ses cytokines qui sur-réagissent à leur signal.

L'implication des Th17 comme faisant partie des cellules effectrices prédominantes dans le psoriasis en plaques s'est traduit en clinique par l'efficacité de l'Ustekinumab, un anticorps monoclonal ciblant la sous-unité p40 de l'IL-12 et l'IL-23, cette dernière étant nécessaire à la maturation des Th17.

Il est intéressant de constater un profil d'expression très proche entre le psoriasis en plaques et le PPPP concernant ces cytokines. Cette corrélation pose la question de l'éventuelle efficacité d'un traitement par Ustekinumab des patients atteints de PPPP, au vu de l'efficacité obtenu chez les patients atteints de psoriasis en plaques.

4.2.2.5 IFN γ



Les protéines de la famille des interférons sont des constituants du système immunitaire, produits en réponse à la présence d'une double hélice d'ADN étranger dans l'organisme^{xc}.

L'IFN γ est produits par des cellules du système immunitaire, notamment les lymphocytes NK, les monocytes et les lymphocytes Th1.

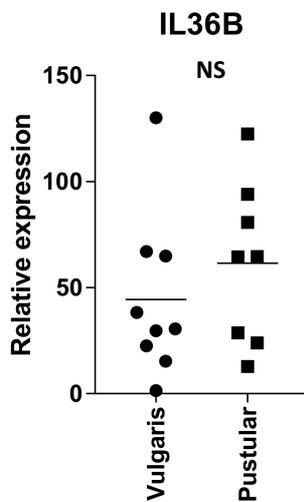
D'un point de vue thérapeutique, l'interféron est indiqué aujourd'hui dans le traitement de l'hépatite C, pour ses propriétés antivirales et sa capacité à amplifier la réponse immunitaire, bien que les effets secondaires de ce médicament soient nombreux^{xci}.

L'IFN- γ est certainement un des acteurs ayant été le plus étudié dans la physiopathologie du psoriasis. En effet, cette protéine apparaît comme un des acteurs principaux dans la physiopathologie de cette maladie, en jouant un rôle dans la différenciation de monocytes en cellules dendritiques, migrant depuis la peau dans les ganglions lymphatiques, où sont activées les cellules Th1 via la sécrétion d'IL-12 et les cellules Th17 via la sécrétion d'IL-23^{xcii}.

L'IFN γ est également capable d'induire la sécrétion de CXCL10 et de CXCL11 par les kératinocytes, induisant le recrutement de d'avantage de cellules T au niveau de la peau^{xciii}.

Concordant avec nos précédentes observations concernant les niveaux d'expression similaires des IL-17A,F et 22 entre le psoriasis vulgaire et le psoriasis pustuleux, les niveaux d'IFN γ semblent également les mêmes entre ces deux pathologies, laissant supposer l'existence de certains points commun dans la physiopathologie de ces deux maladies.

4.2.2.6 IL-36B



L'IL-36, comme l'IL-1alpha et l'IL-1beta, fait partie de la famille des cytokines proinflammatoire IL-1^{xciiv}, dont les propriétés ont été décrites plus haut dans ce document. Sous la dénomination IL-36 sont regroupées en réalité 3 cytokines : IL-36alpha, IL-36beta et IL-36gamma, se liant au même récepteur, l'IL-36R, et possédant à ce jour des effets biologiques reconnus comme similaires^{xcv}.

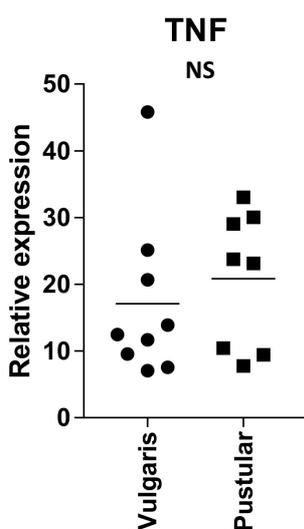
Il est à noter que le récepteur de l'IL-36R est un hétérodimère, composé d'une sous-unité lui étant propre, et d'une deuxième sous-unité commune au récepteur de l'IL-33 (IL-33R) et à une des deux récepteurs de l'IL-1, l'IL1-R type 1.

L'étude via des modèles murins a démontré que l'injection d'IL-36 entraînait la surexpression de plusieurs protéines impliquées dans la physiopathologie du psoriasis, dont l'INFg, le TNF, l'IL-17, l'IL-22, l'IL-23^{xcvi}. De plus, la même étude rapporte que la transplantation de peau de patients souffrant de psoriasis sur des modèles murins traités avec un antagoniste du récepteur à l'IL-36 ont démontré une amélioration des

lésions cutanées. Au niveau du psoriasis, il a été démontré que les 3 formes de l'IL-36 sont surexprimées dans la peau lésionnelle des patients^{xcvii}

L'analyse de l'expression génique a révélé ici que les niveaux d'expressions géniques de l'IL-36B sont similaire dans la peau lésionnelle de patients souffrant de PPPP et de ceux souffrant de psoriasis en plaques. Il est intéressant de constater que bien que le PPPP semble avoir un profil physiopathologique très typé "IL-1", via la surexpression de l'IL-1alpha et de l'IL-1beta par rapport à ce qui est observé dans le psoriasis vulgaire, cette surexpression n'est pas homogène dans les cytokines de cette famille. Du point de vue thérapeutique, l'inhibition de la voie de l'IL-36 est pratiquement possible, depuis la mise sur le marché d'un anticorps ciblant l'IL-1R, l'Anakinra.

4.2.2.7 TNF-alpha



Le Facteur de Nécrose Tumorale alpha (TNF-alpha), a tiré son nom de sa capacité à faire nécroser des cellules tumorales, observée lors de sa découverte en 1975 par Carswell et al.^{xcviii}

Le TNF-alpha peut être sécrété par un large éventail de cellules du système immunitaire, parmi lesquelles on relèvera les neutrophiles, les macrophages, les lymphocytes CD4, les éosinophiles, et les cellules NK^{xcix}. Au niveau physiologique, les mastocytes apparaissent comme la source principale de TNF-alpha^c de la peau, qui peut être également sécrété par les kératinocytes, les fibroblastes et les cellules dendritiques^{ci}.

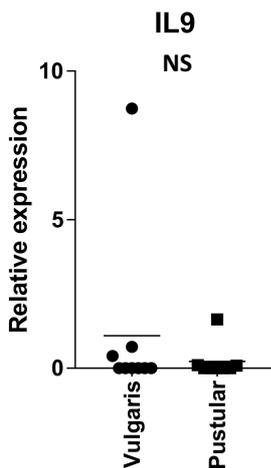
D'un point de vue physiopathologique, le rôle proinflammatoire du TNF-alpha s'explique entre autre par sa capacité à induire un large panel de cytokines proinflammatoires, dont l'IL-1beta, l'IL-2 et l'IL-8^{cii}, via l'activation de la voie Nf-kB^{ciii}. Au niveau du psoriasis, le rôle physiopathologique du TNF-alpha a été également évalué par la greffe de peau non lésionnel sur des modèles murins de type AGR, c'est-à-dire ne possédant pas de cellules lymphocytaires T, B et NK^{civ}. Cette expérience a

démontré que les lymphocytes T et les cellules présentatrices d'antigènes sont les sources principales de TNF-alpha, et que cette cytokine intervient précocement dans le développement des lésions psoriasiques. Actuellement, plusieurs traitements pour le psoriasis en plaque cible le TNF, dont

l'infliximab et l'etanercept, empêchant le développement des lésions cutanées en réduisant la prolifération des lymphocytes T.

Dans nos expériences, le psoriasis en plaque et le psoriasis pustuleux palmo-plantaire ont révélés des niveaux d'expression similaire pour cette cytokine. Il est néanmoins à relever le fait que si le TNF-alpha possède la capacité d'induire l'IL-8, il ne semble pas être directement lié à cette surexpression que nous avons observée dans le PPPP.

4.2.2.8 IL-9



L'IL-9 est une cytokine de la famille IL-2, produite entre autres par les lymphocytes Th2 et les cellules CD4+ naïves.

De manière physiologique, cette cytokine agit au niveau et des kératinocytes et de plusieurs lignées hématopoïétiques dont les mastocytes, en favorisant la prolifération de ces cellules et en inhibant leur apoptose^{cv}.

Du point de vue physiopathologique, l'expression de cette cytokine a été mise en évidence dans des maladies de type allergiques liées aux lymphocytes Th2, comme l'asthme. De plus, l'injection d'IL-9 intradermique sur des modèles murins K5.Htgf-B1 a démontré l'induction d'un phénotypes cutané proche du psoriasis, avec histologiquement une infiltration cellulaires majoritairement de cellules T CD3+ et de monocytes/ macrophages CD68+. Il a également été démontré via les mêmes modèles murins que l'IL-9 est capable d'augmenter la production des cytokines de type IL-17 par les lymphocytes Th17, une des principales populations de cellules effectrices pathogéniques dans le psoriasis

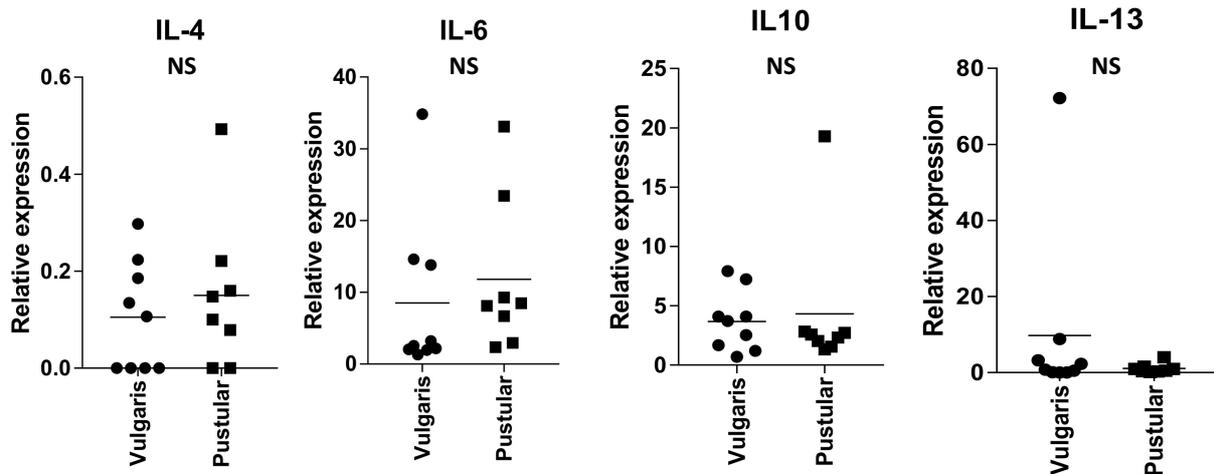
en plaque. Finalement, le blocage de l'IL-17 avant l'injection d'IL-9 a démontré la disparition complète des effets cutanée préalablement observé, indiquant que l'IL-9 pouvait servir d'inducteur de la réponse pathologique Th17.

Au niveau humain, il a été démontré que la peau lésionnelle des patients psoriasis présentent un nombre de récepteurs à l'IL-9 (IL-9R) supérieurs en comparaison à des sujets contrôles, de même que les lymphocytes Th17 des patients souffrant de psoriasis en plaques produisent d'avantage d'IL-17A quand ils sont stimulés via IL-9^{cvi}.

Premièrement, il est ici intéressant de constater une fois de plus les similitudes existantes entre le psoriasis en plaques et le PPPP, qui possèdent pour cette cytokines un niveau d'expression semblables. Deuxièmement, bien que cette cytokine n'ait pas un niveau d'expression relativement plus élevé que la GAPDH, il est intéressant de constater qu'elle semble néanmoins participer à la physiopathologie du psoriasis en plaques, via son influence sur les Th17.

Bien souvent, l'appréciation du rôle pathogénique ou non d'une cytokine est jugée par l'amplitude de son niveau d'expression, en comparaison à des groupes contrôle. Dans le cas de l'IL-9, bien que son niveau d'expression ne soit pas particulièrement élevé dans cette expérience, on peut tout de même s'interroger sur le rôle pathogénique de cette cytokine au vue de son influence sur la voie Th17. Les cellules pathogéniques des patients souffrant de PPPP et de psoriasis en plaques partagent-elles des mutations communes, susceptibles d'harmoniser les thérapies ciblées dans ces maladies, ou au contraires possèdent-elles des physiopathologies différentes amenant aux mêmes résultats en termes d'expression géniques, mais qui nécessiterait dès lors des approches thérapeutiques différentes ?

4.2.2.9 IL-4, 6, 10, 13



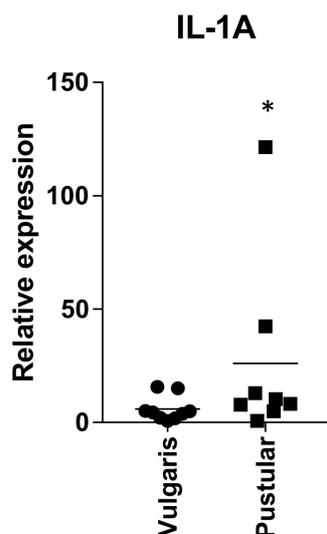
Ces cytokines sont, entre autres, produites par les lymphocytes Th2, partie intégrante de la réponse immunitaire humorale comprenant la prolifération des lymphocytes B et la production d'anticorps.

A ce jour, il n'a pas été mis en évidence de rôle physiopathologique particulier pour l'IL4 et l'IL-10 dans le psoriasis en plaques ou dans le PPPP^{cvi}.

En revanche, il est aujourd'hui bien établi que l'IL-6 est surexprimé dans la peau lésionnelle des patients psoriasiques,^{cvi} les principales cellules à l'origine de l'expression de cette cytokines étant les cellules dendritiques (DCs) dermiques, et dans une moindre mesure les cellules endothéliales.

Il a été également démontré que via la signalisation STAT3, l'IL-6 est capable de diminuer la réponse des lymphocytes T régulateurs (Treg), supposés diminuer l'amplitude la réponse immunitaire, contre les lymphocytes mémoires et effecteurs^{cix}. De plus, les niveaux d'expression d'IL-6 étant relativement les mêmes dans ces deux maladies, on peut se poser la question de l'existence d'un mécanisme similaire dans le PPPP.

4.2.2.10 IL-1alpha & IL-1beta

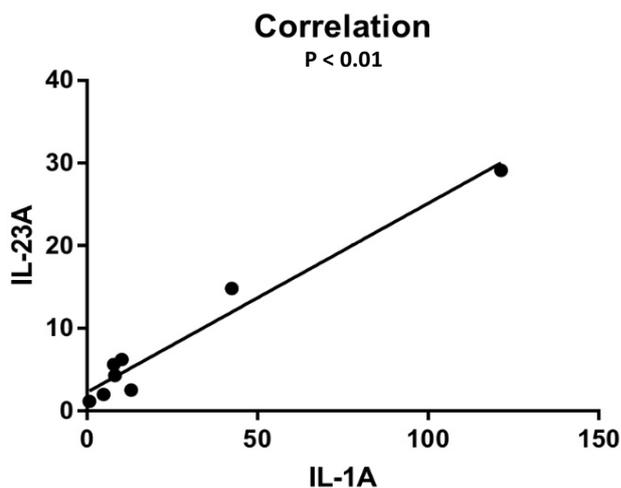


Dans notre expérience, l'IL-1alpha apparaît comme significativement plus élevé dans le PPPP que dans le psoriasis en plaque. Bien que cela tiennent surtout de 2 résultats, il est à rappeler l'aspect dynamique de la physiologie de l'IL-1alpha : les expériences préliminaires sur l'IL-1alpha ont démontré que cette cytokine suit une cinétique particulière au cours de l'inflammation. En effet, si elle augmente rapidement au début d'un processus inflammatoire nécrotique, ses taux sont quasiment nuls les jours suivants. Ceci révèle une des faiblesses de la méthodologie que nous avons abordée, à savoir le caractère rétrospectif de l'étude. Le fait de pouvoir biopsier tous les patients au même instant T de leur inflammation aurait très probablement montré une différence encore plus significative. Néanmoins, nous avons tout de même pu mettre en évidence une expression significativement plus élevée malgré cette contrainte.

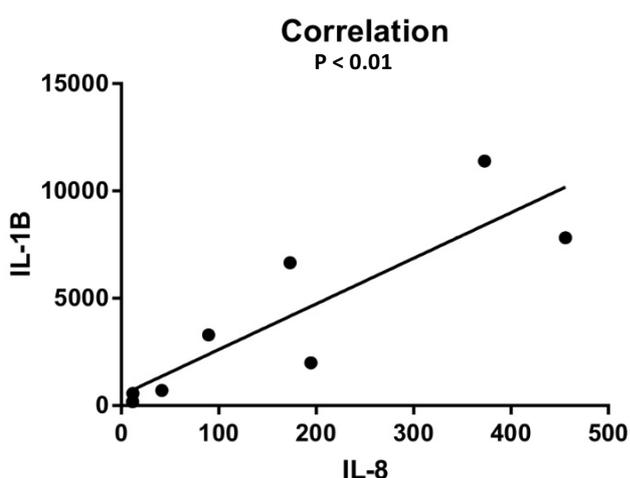
Considérant cette nouvelle évidence, il serait intéressant de poursuivre plus loin les investigations quant à la physiopathologie de cette cytokine dans le PPPP. Par exemple, en comparant les quantités d'IL-1alpha dans la peau non-inflammatoire des patients souffrant de psoriasis en comparaison à des donneurs sains. Ceci permettrait d'évaluer s'il existe en tout temps une surexpression de cette

cytokine au niveau de la peau des patients, ou si la surexpression n'est présente que lors d'un processus inflammatoire. Dans le cas où les quantités seraient similaires, cela pourrait indiquer un problème au niveau du processus inflammatoire en lui-même, qui aboutirait à une surproduction d'IL-1alpha lors de ce processus. De même, il serait intéressant d'évaluer l'expression des récepteurs à l'IL-1alpha de type 1 et 2 chez les patients souffrant de PPPP et chez des donneurs sains, afin d'évaluer si en plus de posséder une expression quantitativement plus importante, les kératinocytes des patients présentent également un potentiel de réponse à cette cytokine plus important. Finalement, l'évaluation de l'abondance des anticorps anti-IL-1alpha chez les patients souffrant de PPPP et chez des donneurs sains serait également pertinente.

Comme décrit précédemment, l'IL-1alpha possède la capacité d'induire le relâchement de CXCL1, un chemoattracteur des neutrophiles également surexprimé dans le PPPP. De plus, rappelons également que l'IL-8, qui atteint des niveaux significativement plus élevés dans le PPPP comparativement au psoriasis en plaque, serait produit majoritairement par les neutrophiles. La surexpression d'IL-1alpha pourrait donc être, au niveau du PPPP, une des étapes menant par la suite à la surexpression pathologique du CXCL1 puis de l'IL-8 dans cette maladie.



Un autre point à soulever est la corrélation mise en évidence entre les niveaux d'expression de l'IL-1alpha et ceux de l'IL-23A. En effet, si l'IL-23 a su démontrer son implication dans la physiopathologie du psoriasis en plaques via la maturation des lymphocytes Th17, son rôle dans celle du PPPP est peu clair et mérite de plus larges investigations. Une des principales questions qui se pose est de savoir si l'une de ces cytokines entraîne l'expression de l'autre, ou si un autre stimulus commun aujourd'hui inconnu est à l'origine de cette corrélation.



A noter que bien que nos analyses n'aient pas montré de différences significatives en termes d'expression des niveaux d'IL-1beta dans le PPPP en comparaison au psoriasis en plaque, on peut raisonnablement s'interroger sur le rôle de cette cytokine dans la physiopathologie des formes pustuleuses du psoriasis, étant donné sa corrélation positive avec l'IL-8, très fortement exprimée dans le PPPP. Il est également intéressant de noter que bien que l'IL-1beta doit être préalablement clivé via l'inflammasome par caspase-1 avant sa sécrétion^{cx}, plusieurs études suggèrent qu'en cas de processus inflammatoire impliquant des neutrophiles, l'IL-1beta pourrait

être clivé via un autre biais^{cxii}, notre travail suggérant alors que l'IL-8 aurait probablement un rôle à jouer dans ce processus. Si l'IL-1alpha est impliqué dans l'initiation du processus inflammatoire et l'attraction des neutrophiles, l'expression de l'IL-1beta intervient progressivement plusieurs jours après le début de l'inflammation et contribue à chroniciser le processus inflammatoire et à jouer un rôle dans la chemoattraction des neutrophiles^{cxiii}.

4.2.3 Résultats : immunohistochimie

4.2.3.1 CD3 & CD8 : les lymphocytes

Le CD3 est un est complexe protéique exprimé par les lymphocytes, associés au récepteur des cellules T (TCR), formant ensemble le "complexe TCR". Le CD3 est à la fois commun aux lymphocytes T CD4+ et aux lymphocytes T CD8+. Si le rôle des lymphocytes est encore relativement peu exploré dans le PPPP, ils sont au centre de l'attention dans le psoriasis en plaques.

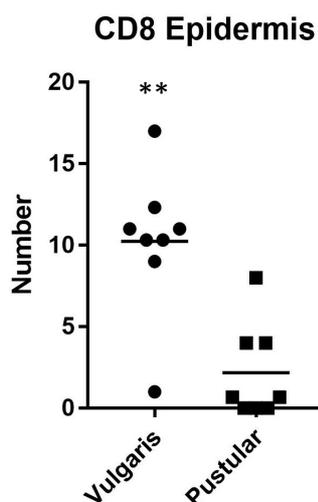
Actuellement, les principales cellules CD4+ effectrices dans le psoriasis sont considérées comme étant les lymphocytes T Helper 1 (Th1) et les lymphocytes T Helper 17 (Th17).

Les Th17, notamment via la sécrétion de l'IL-17A et de l'IL-22, induisent et amplifient le comportement proinflammatoire des kératinocytes et leur prolifération, induisant en réponse chez ces cellules la sécrétion de peptides antimicrobiens (AMPs), de métalloprotéases ou encore d'IL-8^{cxiii}.

Les Th1 contribuent également à l'inflammation via la sécrétion d'IFN γ , induisant à son tour la sécrétion d'autres cytokines proinflammatoires, dont le CXCL10 et le CXCL11, recrutant d'avantage de lymphocyte T au niveau de la peau^{cxiv}.

Le rôle prépondérant des Th1 et des Th17 a été mis en évidence notamment grâce à l'efficacité thérapeutique dans les formes sévère de psoriasis en plaque de l'Ustekinumab (STELARA), un anticorps monoclonal de type IgG1k, ciblant la sous-unité protéique p40, commune au cytokines IL-12 et IL-23, nécessaire à la différenciation et à la maturation de ces cellules^{cxv}.

Au niveau de la peau, les CD8+ sont présents en tant que cellules mémoires résidentes de manière physiologique^{cxvi}. Dans le psoriasis en plaque, il a été démontré que les CD8+ prédominent au niveau de l'épiderme, tandis que les CD4+ sont majoritairement localisés dans le derme^{cxvii}. Curieusement, il a récemment été démontré que les CD8+ expriment en terme de cytokines un profil proinflammatoire similaire à celui des CD4+, à savoir la capacité de sécréter IL-17A, l'IL-22, et l'IFN γ ^{cxviii}. De plus, il a été récemment mis en évidence que l'utilisation d'anticorps ciblant spécifiquement les CD8+ utilisé sur des modèles murins a permis de bloquer complètement le développement du psoriasis^{cxix}.



Résultats : Concernant les CD3, nos analyses n'ont pas permis de mettre en évidence une différence significative en termes de nombres de cellules observées entre le psoriasis vulgaire et le PPPP dans le derme ou l'épiderme.

Concernant les CD8, nos analyses n'ont pas relevé de différence significative en termes de nombres de cellules présentes au niveau du derme. En revanche, le nombre de cellules présentes au niveau épidermique est significativement plus élevé chez les patients souffrants de psoriasis en plaques.

Cette observation est concordante avec nos données préliminaires, qui indiquent que dans le psoriasis en plaques les CD8 pénètrent l'épiderme via l'intégrine VLA-1, afin d'y reconnaître des auto-antigènes.

Le nombre de CD8 relativement faible au niveau de l'épiderme des patients souffrants de PPPP laisse supposer que ces cellules ne font pas partie des principaux effecteurs de cette maladie, et seraient donc présentes de manière non spécifique.

4.2.3.2 CD123 & DC-LAMP : les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques, qui expriment le CD123, sont des cellules présentatrices d'antigènes capable d'activer les lymphocytes T naïfs. Parmi les cellules dendritiques, on distingue notamment deux groupes distincts : les cellules dendritiques myéloïdes et les cellule dendritiques plasmocytoïdes, chacun des groupes possédant dans le psoriasis un rôle pathogénique distinct.

Le CD208 (*Dendritic cell lysosome associated membran protein* ou "DC-LAMP") met en évidence le complexe majeur d'histocompatibilité II, intervenant dans la présentation antigéniques, et qui est un marqueur des cellules dendritiques matures^{cxix}.

Les cellules dendritiques plasmocytoïdes (pDC), exprimant très fortement le CD123 en comparaison aux cellules dendritiques myéloïdes, possèdent un rôle prépondérant dans l'initiation du psoriasis en plaque, via l'interaction avec les kératinocytes et la reconnaissance du "self-DNA". En situation physiologique, les pDC ne réagissent pas à l'ADN du soi (self-DNA)^{cxix}.

Néanmoins, chez les patients souffrant de psoriasis, les kératinocytes possèdent la capacité de sécréter des peptides antimicrobiens (AMPs), dont le LL37, qui a la capacité de lier l'ADN, puis d'induire la production d'interféron de type I par les pDC via la signalisation du TOLL-like récepteur 9, participant à la cascade proinflammatoire qui va mener au psoriasis.

Les cellules dendritiques plasmocytoïdes contribuent quant à elles à la différenciation des populations de lymphocytes T pathogéniques. Comme expliqué précédemment, via la sécrétion d'IL-12, elles participent à l'induction de la différenciation des cellules T en cellules Th1, tandis que la sécrétion d'IL-23 va induire le phénotype Th17 chez les lymphocytes naïfs.

Résultats : Concernant les CD123 et les DC-LAMP, nos expériences n'ont pas mis en évidence de différences significatives en termes de nombres de cellules présentes au niveau du derme entre les patients souffrant de psoriasis vulgaire et ceux souffrant de PPPP. De plus, aucune de ces cellules ne fut retrouvées dans l'épiderme.

4.2.3.3 CD15 : les neutrophiles

Le CD15 est un marqueur retrouvé majoritairement au niveau des neutrophiles et impliqué dans les processus de phagocytose et d'adhésion de ces cellules^{cxix}. Les neutrophiles sont des cellules de l'immunité innée, particulièrement impliquées dans les phases précoces de l'inflammation et dans la réponse aux infections bactériennes. Ces cellules sont également caractérisées par leur habilité à la *netose*, processus au cours duquel les neutrophiles expulsent dans le milieu extracellulaire des filaments composés entre autre d'ADN, d'histones et d'élastase ayant des propriétés bactéricides^{cxixiii}.

Au niveau du psoriasis en plaque, les neutrophiles sont principalement retrouvés au niveau épidermique, où ils forment les pustules de Kogoj dans la couche épineuse de l'épiderme et les microabcès de Munro au niveau de la couche cornée^{cxixiv}. Il a également été mis en évidence au niveau du psoriasis que les neutrophiles ont la capacité de relâcher de l'IL-17, une des cytokines clé de la physiopathologie du psoriasis via la formation des NETs (*NET : neutrophil extracellular trap*)^{cxixv}, et que ces mêmes NET serviraient potentiellement d'auto-antigènes à une plus large échelle dans les maladies auto-immunes^{cxixvi}.

de l'oxygène chez les neutrophiles sans stimulation préalable nécessaire par des LPS, via entre autre la production de TNF et de GM-CSF^{cxviii}.

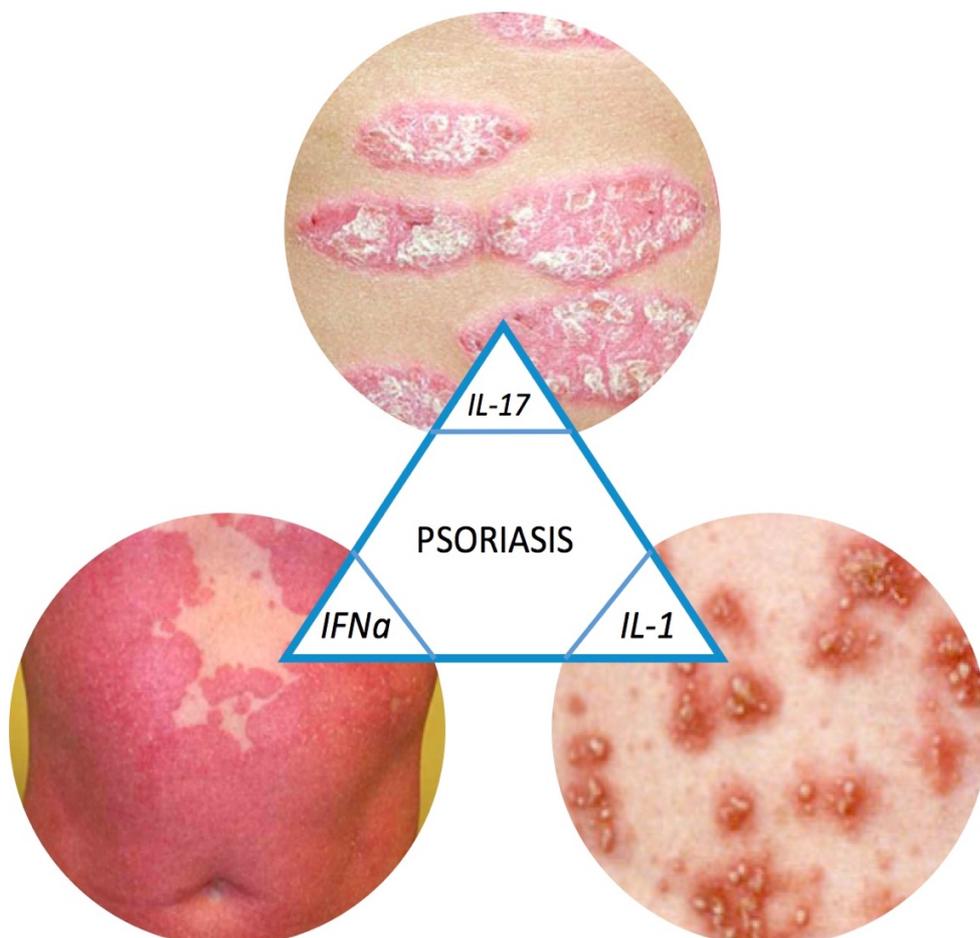
Résultats: Concernant le CD163, nos expériences n'ont pas mis en évidence de différences significatives en termes de nombres de cellules présentes au niveau du derme entre les patients souffrant de psoriasis vulgaire et ceux souffrant de PPPP. A noter que sur trois des huit échantillons de PPPP, des CD163 ont été détectés en faible quantité (respectivement 1, 1 et 7 cellules).

5. Conclusion & perspectives

Bien que le psoriasis vulgaire et le PPPP aient des présentations cliniques et histologiques sensiblement différentes, il est intéressant de relever que leur profil d'expression est similaire pour un certain nombre de cytokines. Ceci permet de considérer les formes de psoriasis au sens large comme des *"network diseases of cytokines"*, où la surexpression de quelques cytokines spécifiques à une forme de psoriasis entraîne avec elles l'expression d'autres cytokines proinflammatoire, commune à plusieurs phénotypes cliniques particuliers.

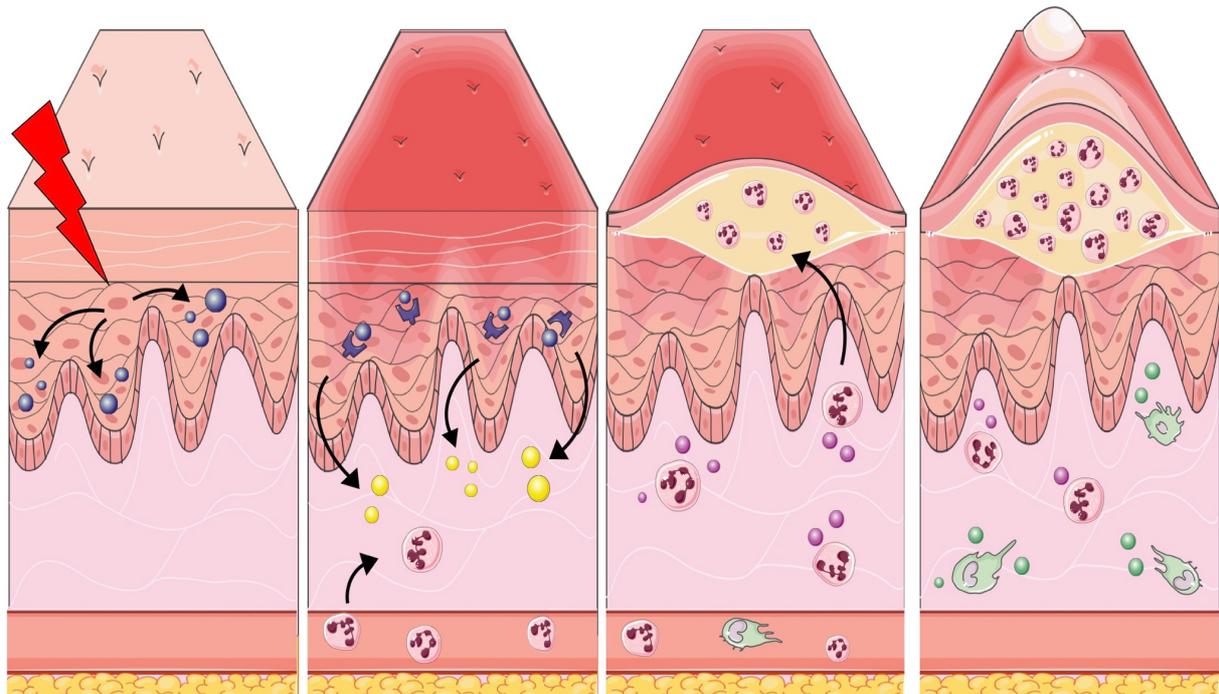
Actuellement, nous sommes progressivement en train de mettre en évidence des voies de signalisations physiopathologiques prépondérantes à chaque forme clinique de psoriasis, dans le but de pouvoir proposer les traitements les plus ciblés possibles aux patients.

Schématiquement, il a été proposé de considérer 3 grandes formes de psoriasis^{cxviii} : aiguë, chronique et pustuleux. Si elles présentent des points communs en termes d'expression de cytokines proinflammatoires, elles se distinguent également par les surexpressions spécifiques de cytokines, comme le TNF et l'IL-17 dans le cadre du psoriasis chronique, l'IFN-alpha dans le psoriasis aigu, ou l'IL-1 et l'IL-36 dans le psoriasis pustuleux.



Les données observées dans ce travail concordent et complètent ce modèle. En effet, concernant le PPPP, on retrouve une prédominance d'expression de la voie IL-1, via la surexpression de l'IL-1alpha, dont nous formulons l'hypothèse qu'elle entraîne par la suite l'élévation des niveaux de CXCL1, puis d'IL-8 avec l'arrivée des neutrophiles.

Concrètement, cette étude a confirmé la prépondérance de la voie IL-1 dans le PPPP et clarifié son implication. Considérant les connaissances préliminaires à nos expériences et à la lumière des nouveaux éléments que nous avons apportés, nous proposons ci-après un modèle physiopathologique concernant le processus inflammatoire dans le psoriasis pustuleux palmo-plantaire.



Étape 1 :

Une nécrose des kératinocytes au niveau de la peau le relâchement et la sécrétion de quantités pathologiques d'IL-1alpha. La rapidité d'induction de cette molécule est permise par les propriétés effectrices de la forme préformée.

Étape 2 :

L'IL-1alpha induit sur les kératinocytes, qui expriment l'IL-1R1, la production de CXCL1, un puissant chemoattracteur des neutrophiles, ainsi que la production de GM-CSF induisant leur prolifération. Parallèlement, l'expression de l'IL-23 induit également la prolifération des kératinocytes via augmentation des cytokines Th17 et Th22, augmentant ainsi le nombre de cellules sécrétantes.

Étape 3 :

Conséquence de la surexpression de CXCL1, les neutrophiles sont massivement attirés vers la peau, prolifèrent, sécrètent de l'IL-8 et forment les pustules, caractéristiques de cette forme de psoriasis. L'IL-8 augmente encore la chemoattraction des neutrophiles et induit le relâchement de leur enzymes lysosomiales.

Etape 4 :

Parallèlement à l'élévation des d'IL-8, les niveaux d'IL-1beta augmentent à leur tour, chronicisant le processus inflammatoire.

Au fur et à mesure de ces différentes étapes, due à la redondance des voies de signalisations proinflammatoire entre elles, d'autres cytokines proinflammatoires sont surexprimées, de même que se forme un infiltrat de cellules leucocytaires mixtes, comprenant en plus des neutrophiles, des lymphocytes, des cellules dendritiques et des macrophages.

Néanmoins, le modèle physiopathologique que nous proposons ici devra être validé par des expériences ultérieures. Tout d'abord, nous formulons l'hypothèse que les kératinocytes sont la principale source d'IL-1alpha, ce qui doit être confirmé. Si tel est bien le cas, il serait pertinent d'évaluer par la suite le pourquoi de cette abondance de sécrétion, via par exemple la recherche de mutations dans les gènes régulateurs de l'expression de l'IL-1alpha, s'ils sont connus.

De plus, nous formulons l'hypothèse que les corrélations observées sont le reflet d'une cytokine qui induit l'expression d'une autre, alors qu'il est également possible que les deux cytokines observées soient induites par un autre mécanisme, aujourd'hui inconnu.

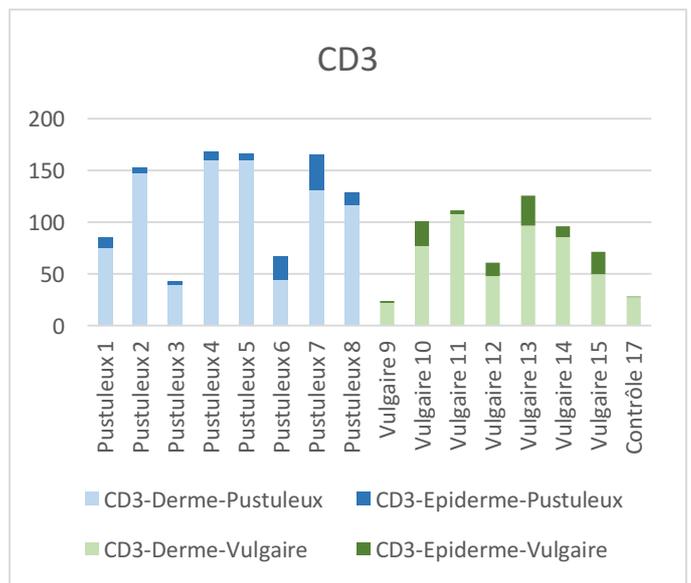
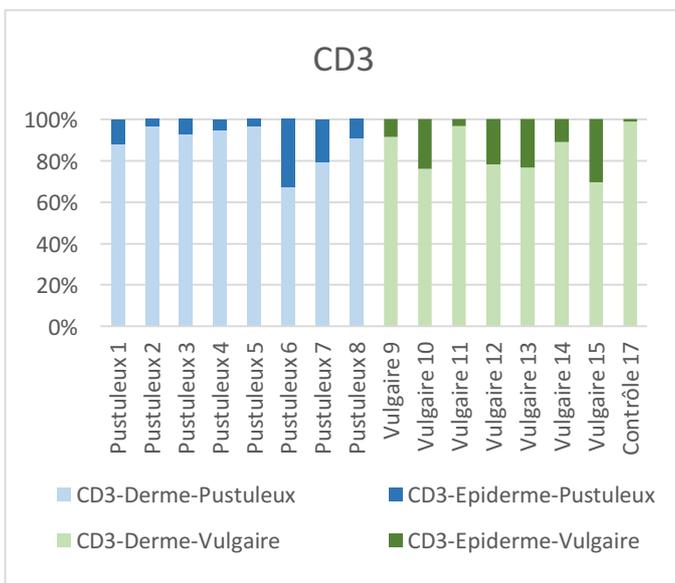
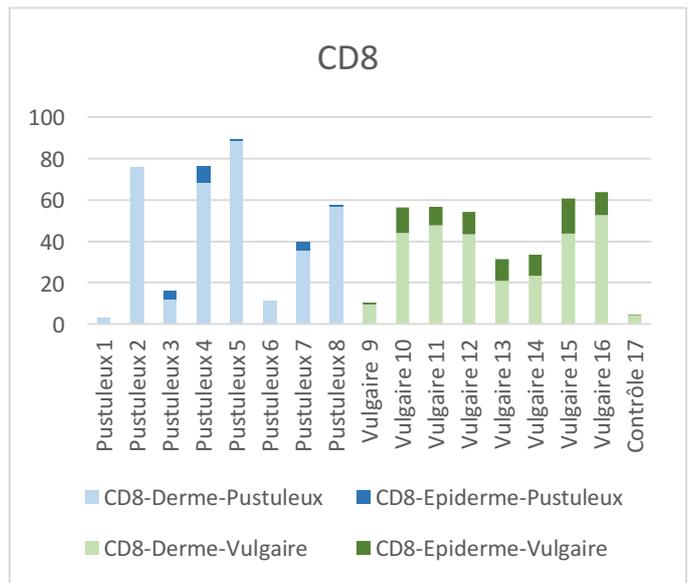
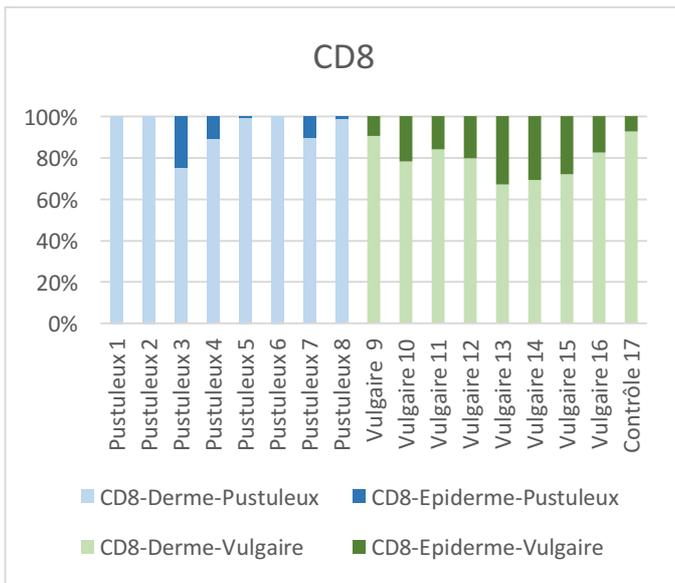
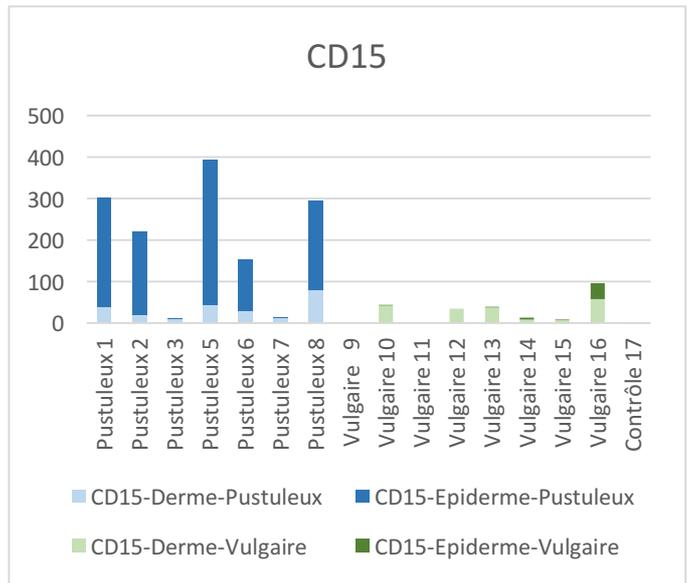
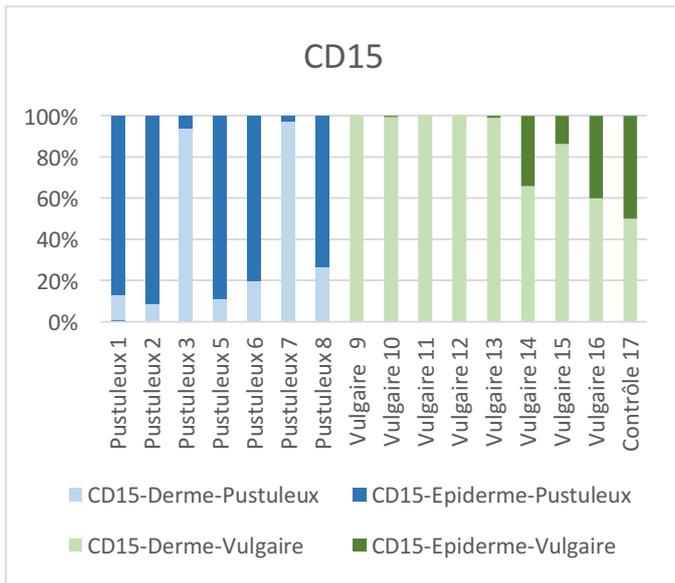
De plus, cette étude a été conduite de manière rétrospective, sans que les échantillons utilisés soient prélevés pour cette utilisation. L'inflammation étant un phénomène dynamique, il n'est pas exclu que l'amplitude des expressions des cytokines observées soit influencées par le délai entre le début de l'apparition des lésions et le moment du prélèvement de l'échantillon, ce qui peut expliquer entre autre le profil très "étalés" en terme d'amplitude observé pour l'IL-1alpha et plus particulièrement l'IL-1beta. Conduire cette étude de manière prospective serait pertinent afin de pouvoir évaluer au mieux la chronologie de l'inflammation dans cette maladie. Finalement, il serait également intéressant de confronter ces données aux autres formes de psoriasis pustuleux, à savoir le psoriasis pustuleux généralisés et l'acrodermatite de Hallopeau.

Au-delà des nouvelles connaissances apportées par ce travail se pose à présent clairement la question de l'IL-1alpha comme cible thérapeutique dans le PPPP. En effet, au niveau du psoriasis vulgaire, aucune autre classe de médicament n'a aujourd'hui égalé l'efficacité des biologiques dans le traitement des formes modérées à sévères de la maladie.

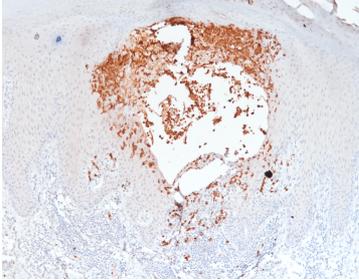
Actuellement, la ciclosporine et l'acnétrine sont les traitements de première intention dans le PPPP. En termes de biologiques, les anti-TNF sont parfois utilisés, mais uniquement en traitement de deuxième intention et de manière off-label. Il est aujourd'hui nécessaire de pouvoir proposer des alternatives de traitements aux patients souffrant de ces maladies. A la lumière de ces résultats, nous avons déposé auprès CER-VD une demande d'autorisation pour un essai clinique portant sur le traitement de patients souffrant de PPPP par Xilonix. Nous espérons pouvoir faire bénéficier de ce traitement les patients souffrant de psoriasis pustuleux palmo-plantaire dès 2017.

6. Annexes

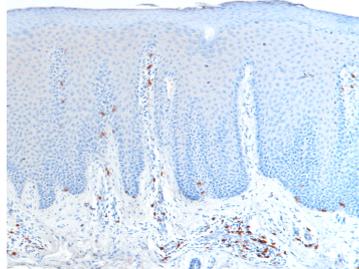
6.1 Immunomarquage : graphiques pertinents



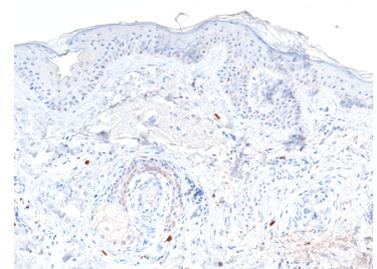
6.2 Immunohistochimie : images relevantes



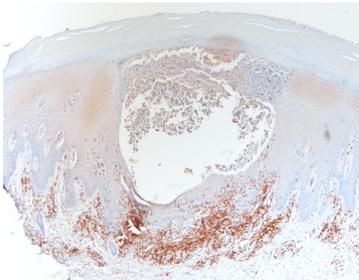
CD15 - PPPP



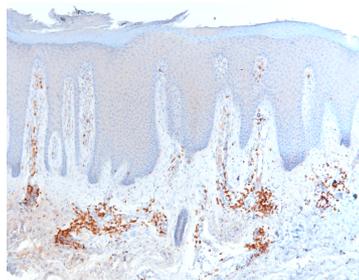
CD15 – Psoriasis Vulgaire



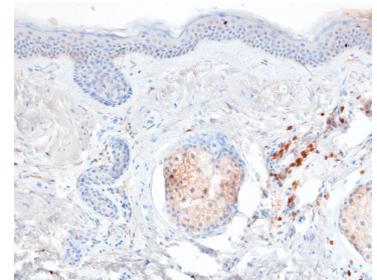
CD15 - control



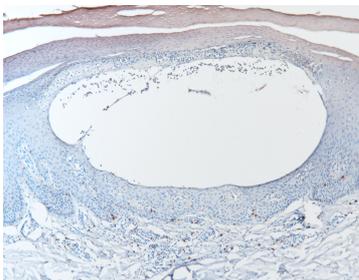
CD3 - PPPP



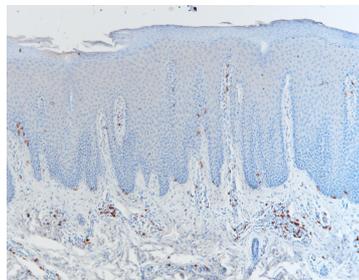
CD3 – Psoriasis Vulgaire



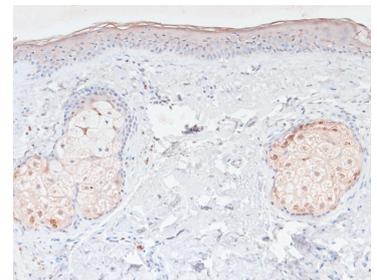
CD3 – control



CD8 - PPPP



CD8 – Psoriasis Vulgaire



CD8 – control



IL-1alpha in Psoriasis Pustulosis Palmoplantaris

new physiopathological implications and potential therapeutic target

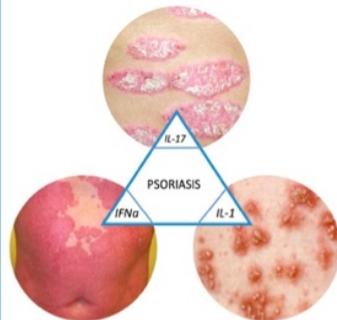
R. Jenelten, A. Mylonas, I. Surbeck & C. Conrad

INTRODUCTION

Psoriasis is a group of chronic, autoimmune and incurable diseases characterized by painful and mutilating lesions of the skin. Distinct entities in this group are characterized by an overlap of their pathogenic immune response but also specific dysregulation related to their individual clinical manifestations. The most common and studied form is the one called plaque psoriasis. During the last decade, new pathological implications of cytokines and related cells provided by research lead the development of new biological targeted therapies which have revolutionized the therapeutic management of the plaque psoriasis. Unfortunately, our management of one of the other form of the disease, called psoriasis pustulosis palmoplantaris (PPPP), is still compromised by our lack of knowledge concerning the physiopathological process of this condition. In this work, considering the overlapping phenotype of the different forms of psoriasis, we plan to assess the pathological cytokines and related immune cells in the PPPP aiming at highlighting new pathological processes and therapeutic targets.

RESULTS

Background: Our global physiopathological model of this condition includes three distinct clinical forms : plaque psoriasis, erythrodermic psoriasis and pustular psoriasis, composed by particular subtypes and characterized by specific cytokines and related immune cells.

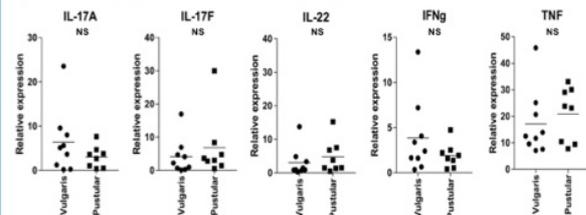


Adjacent figure: Plaque psoriasis, the most common and studied form of the disease, is characterized by a pathogenic immune response including Th17 and Th22 cells, associated with the expression of IL-17 as effector cytokine. Pustular Psoriasis includes generalized pustular psoriasis, psoriasis pustulosis palmoplantaris (PPPP), and acrodermatitis of Hallopeau. Clinical manifestations of the PPPP suggest a strong implication of neutrophils and related cytokines in the pathogenesis of this condition. This triad model is completed by the erythrodermic psoriasis, characterized by high level of IFNα (interferon-alpha, type 1 interferon).

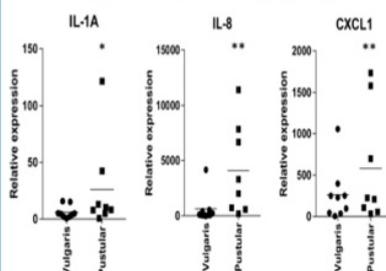
Material: For this work, 8 biopsies of patients suffering from plaque psoriasis and 8 biopsies of patients suffering from psoriasis pustulosis palmoplantaris has been used for qPCR, immunohistochemistry and histology analysis. Skin biopsies of healthy donors has been used as control.

Aim 1: To highlight new physiopathological implications for specific cytokines. Regarding to the overlapping phenotypes and physiopathological processes between the different forms of psoriasis, we have investigated the implication of the relevant pathological cytokines of the plaque psoriasis in the PPPP, as IL-17A, IL-17F and IL-22, the effector cytokines produced by the Th17 in the plaque psoriasis, and also IFNγ and TNFα produced by the Th1 cells. Considering recent evidence, we investigated further the implication of IL-1 related cytokines, incl. IL-1alpha, IL-1beta and IL-36. Plus, because clinical presentation of the PPPP suggesting a strong implication of neutrophils, we have explored the expression of IL-8 and CXCL1.

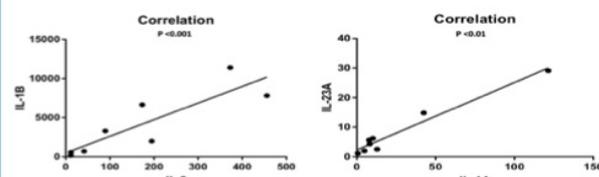
Method: Genetic expression has been assessed by trizol extraction performed on cryogenized biopsies, following by qPCR and statistical analysis by PRISM.



Above figure – Results: No significant (NS) difference has been observed between plaque psoriasis and PPPP concerning the expression of these cytokines, which is concordant with the existence of common proinflammatory signaling between the different forms of psoriasis.



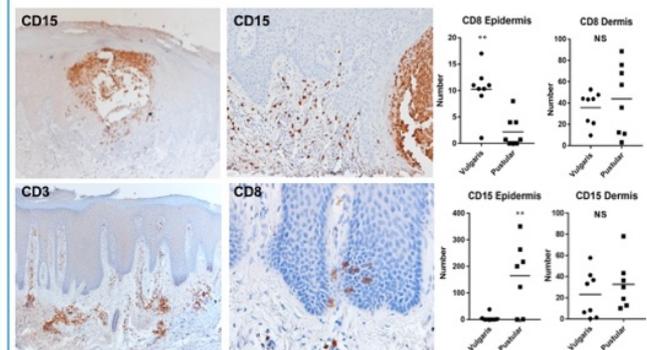
Adjacent figure – Result: As expected, IL-1A, a proinflammatory cytokine early released during necrotic death, is overexpressed in PPPP comparing to plaque psoriasis. In addition, CXCL1, which can be secreted by keratinocytes in response to the binding of IL-1R, is a strong chemoattractant for neutrophils and also overexpressed in PPPP. Finally, IL-8, another chemoattractant of neutrophils produced by themselves is also strongly overexpressed in PPPP.



Above figure – Results: Surprisingly, in the PPPP, IL-1B appears to be correlated with IL-8. If the expression of IL-1A takes place during the initiation phase of sterile inflammation, its expression is downregulated quickly, whereas the level of IL-1B is rising and participate to the chronization of inflammation, which seems to be associated with the expression of IL-8, mainly produced by neutrophils

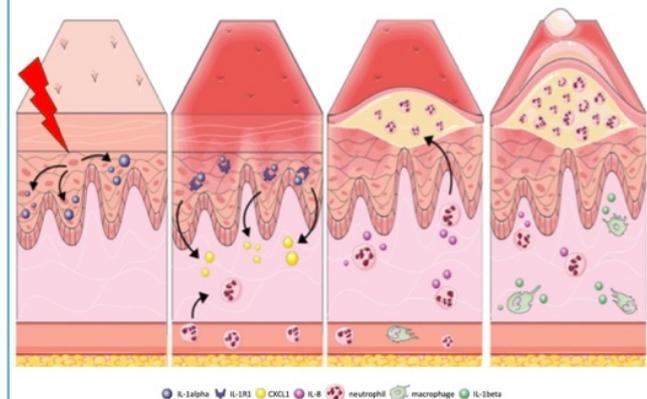
Aim 2: To assess the different immune cells populations. We have performed a immunohistochemistry for the immune cells related to the previous cytokines. Lymphocytes, considered as the main effectors of the plaque psoriasis, have been stained with CD3 and CD8. Dendritics cells, known to have a trigger implication, have been stained with CD208 and CD123. Neutrophils have been stained by CD15. Finally, we explore the monocyte/macrophage lineage by performing a CD14 and CD163 staining.

Method : Biopsies have been received fixed in paraffin. 21 slices of 4um for each biopsies have been fixed on microscope slides and incubated overnight (3 samplers by slide, 2 for staining and 1 as negative control). Targeted antigens have been stained with monoclonal antibodies, overstained with relative Ig and reveal with HRP. Counting cells has been performed by averaging three 40x microscopy's fields. Statistical significance has been assessed with PRISM.



Above figure – Results: Neutrophils appear to be the most abundant immune cells in the PPPP and can be located in the epidermis and in the dermis. In comparison, lymphocytes are the most abundant cells in the plaque psoriasis, and CD8 infiltrate the epidermis in a significant greater proportion compared to PPPP.

Aim 3: New physiopathology concept & potential target. Considering new evidence provided by our previous aims, a systematic review of literature has been performed. 143 articles have been selected to elaborate a new model of pathophysiology of the PPPP and consider new biological therapeutic target with already available therapy.



Step 1 A necrotic death process causes the release of pre-formed IL-1alpha and the synthesis of new-formed IL-1alpha from stressed keratinocytes, which prime the inflammation process.
Step 2 The pre-IL-1alpha and IL-1alpha bind the IL-1R1, expressed by keratinocytes, which induce the release of CXCL1, a strong chemoattractant for neutrophils.
Step 3 Neutrophils secrete massive quantity of IL-8, amplifying the chemoattraction of other neutrophils. The accumulation of these cells to the skin cause the lesions that we clinically observe.
Step 4 Correlated with the secretion of IL-8, the rise of IL-1beta rate induces the chronization of the inflammation.

PERSPECTIVES

Considering these new evidences, we submitted a request to the CER-VD for a treatment protocol by Xilonix, a true monoclonal antibody targeting IL-1alpha. We hope, we'll be able to provide this treatment to the patients suffering from psoriasis pustulosis palmoplantaris in 2017.

Références Bibliographiques

- ⁱ Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013 Feb;133(2):377-85
- ⁱⁱ Tollefson MM, Crowson CS, McEvoy MT, Maradit Kremers H. Incidence of psoriasis in children: a population-based study. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Jun;62(6):979-87.
- ⁱⁱⁱ Conrad C, Triboulet C, Gilliet M. Psoriasis: nouveautés et défis 2015. *Rev Med Suisse* 2015 ; 11 :754-8.
- ^{iv} Robert EK, Kristina CD, Abena OO. Pustular psoriasis: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate 2016.
- ^v Kubota K, Kamijima Y, Sato T, et al. Epidemiology of psoriasis and palmoplantar pustulosis : a nationwide study using the Japanese national claims database. *BMJ Open* 2015 ;5 :e006450.
- ^{vi} Hellgren L, Mobacken H. Pustulosis palmaris et plantaris : Prévalence, clinical observations and prognosis. *Acta Derm Venereol* 1971 ;51 :284-288.
- ^{vii} Brunasso A, Puntoni M, Aberer W, Delfino C, Fancelli L, Massone C. Clinical and epidemiological comparison of patients affected by palmoplantar plaque psoriasis and palmoplantar pustulosis: a case series study. *Br J Dermatol.* 2013 Jun;168(6):1243-51.
- ^{viii} Farley E, Masrouf S, McKey J, Menter A. Palmoplantar psoriasis: a phenotypical and clinical review with introduction of a new quality-of-life assessment tool. *J Am Acad Dermatol.* 2009 Jun;60(6):1024-31.
- ^{ix} De Waal A, Van de Kerkhof P. Pustulosis palmoplantaris is a disease distinct from psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2011 Apr;22(2):102-5.
- ^x Ashhurst PJC. Relapsing pustular eruptions of the hands and feet. *Arch Dermatol Syphilol* 1935 ;32 ;837.
- ^{xi} Hellgren L, Mobacken H. Pustulosis palmaris et plantaris. Prevalence, clinical observations and prognosis. *Acta Derm Venereol.* 1971;51(4):284-8.
- ^{xii} Ashhurst PJC. Relapsing pustular eruptions of the hands and feet. *Arch Dermatol Syphilol* 1935 ;32 ;837.
- ^{xiii} Robert E, Kristina C, Abena O. Pustular psoriasis: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate 2016 Jan.
- ^{xiv} Murphy M, Kerr P, Grant-Kels JM. The histopathologic spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol* 2007 Nov-Dec;25(6):524-8.
- ^{xv} Ashhurst PJC. Relapsing pustular eruptions of the hands and feet. *Arch Dermatol Syphilol* 1935 ;32 ;837.
- ^{xvi} Murphy M, Kerr P, Grant-Kels JM. The histopathologic spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol* 2007 Nov-Dec;25(6):524-8.
- ^{xvii} Gordon M, Johnson WC. Histopathology and histochemistry of psoriasis. The active lesion and clinically normal skin. *Arch Dermatol.* 1967 Apr;95(4):402-7.
- ^{xviii} Cox AJ, Watson W. Histological variations in lesions of psoriasis. *Arch Dermatol* 1972 Oct;106(4):503-6.
- ^{xix} Gordon M, Johnson WC. Histopathology and histochemistry of psoriasis. The active lesion and clinically normal skin. *Arch Dermatol* 1967 Apr;95(4):402-7.
- ^{xx} Gans O, Steigleder GK. *Histologie des Hautkrankheiten*, ed 2. Berlin, Göttingen-Heidelberg, 1955, vol1, p.307.
- ^{xxi} Weber A, Wasiliew P, Kracht M. Interleukin-1 (IL-1) pathway. *Sci Signal.* 2010 Jan 19;3(105):cm1.
- ^{xxii} Dinarello CA. Biology of interleukin 1. *FASEB J.* 1988 Feb;2(2):108-15.
- ^{xxiii} Matsushima K, Taguchi M, Kovacs EJ, Young HA, Oppenheim JJ. Intracellular localization of human monocyte associated interleukin 1 (IL 1) activity and release of biologically active IL 1 from monocytes by trypsin and plasmin. *J Immunol* 1986 Apr 15;136(8):2883-91.
- ^{xxiv} Dinarello CA. Biology of interleukin 1. *FASEB J.* 1988 Feb;2(2):108-15.
- ^{xxv} Gahring LC, Buckley A, Daynes RA. Presence of epidermal-derived thymocyte activating factor/interleukin 1 in normal human stratum corneum. *J Clin Invest* 1985 Oct;76(4):1585-91.
- ^{xxvi} Human keratinocytes contain mRNA indistinguishable from monocyte interleukin 1 alpha and beta mRNA. Keratinocyte epidermal cell-derived thymocyte-activating factor is identical to interleukin 1. (1986). *The Journal of Experimental Medicine*, 164(6), 2095–2100.
- ^{xxvii} Anttila HS, Reitamo S, Erkkö P, Miettinen A, Didierjean L, Saurat JH. Membrane and cytosolic interleukin-1 alpha and beta in normal human epidermal cells: variability of epitope exposure in immunohistochemistry. *J Invest Dermatol.* 1990 Jul;95(1):31-8.
- ^{xxviii} Romero LI, Ikejima T, Pincus SH. In situ localization of interleukin-1 in normal and psoriatic skin. *J Invest Dermatol* 1989 Oct;93(4):518-22.
- ^{xxix} Rider P, Carmi Y, Guttman O, Braiman A, Cohen I, Voronov E, White MR, Dinarello CA, Apte RN. IL-1 α and IL-1 β recruit different myeloid cells and promote different stages of sterile inflammation. *J Immunol* 2011 Nov 1;187(9):4835-43.
- ^{xxx} Rider P, Carmi Y, Guttman O, Braiman A, Cohen I, Voronov E, White MR, Dinarello CA, Apte RN. IL-1 α and IL-1 β recruit different myeloid cells and promote different stages of sterile inflammation. *J Immunol.* 2011 Nov 1;187(9):4835-43.
- ^{xxxi} Lomedico PT, Gubler U, Hellmann CP, Dukovich M, Giri JG, Pan YC, Collier K, Semionow R, Chua AO, Mizel SB. Cloning and expression of murine interleukin-1 cDNA in *Escherichia coli*. *Nature.* 1984 Nov 29-Dec 5;312(5993):458-62.
- ^{xxxii} Groves RW, Sherman L, Mizutani H, Dower SK, Kupper TS. Detection of interleukin-1 receptors in human epidermis. Induction of the type II receptor after organ culture and in psoriasis. *Am J Pathol* 1994 Nov;145(5):1048-56.
- ^{xxxiii} Buryškova M, Pospisek M, Grothey A, Simmet T, Burysek L. Intracellular interleukin-1 α functionally interacts with histone acetyltransferase complexes. *J Biol Chem* 2004 6;279(6):4017-26.
- ^{xxxiv} Rider P, Carmi Y, Guttman O, Braiman A, Cohen I, Voronov E, White MR, Dinarello CA, Apte RN. IL-1 α and IL-1 β recruit different myeloid cells and promote different stages of sterile inflammation. *J Immunol.* 2011 Nov 1;187(9):4835-43.
- ^{xxxv} Rider P, Carmi Y, Guttman O, Braiman A, Cohen I, Voronov E, White MR, Dinarello CA, Apte RN. IL-1 α and IL-1 β recruit different myeloid cells and promote different stages of sterile inflammation. *J Immunol.* 2011 Nov 1;187(9):4835-43.
- ^{xxxvi} Eigenbrod, Tatjana et al. "Critical Role for Mesothelial Cells in Necrosis-Induced Inflammation through the Recognition of IL-1 α Released from Dying Cells." *Journal of immunology* (Baltimore, Md. : 1950) 181.12 (2008): 8194–8198.
- ^{xxxvii} Kupper TS, Lee F, Birchall N, Clark S, Dower S. Interleukin 1 binds to specific receptors on human keratinocytes and induces granulocyte macrophage colony-stimulating factor mRNA and protein. A potential autocrine role for interleukin 1 in epidermis. *J Clin Invest.* 1988 Nov;82(5):1787-92.
- ^{xxxviii} Groves RW, Ross E, Barker JN, Ross JS, Camp RD, MacDonald DM. Effect of in vivo interleukin-1 on adhesion molecule expression in normal human skin. *J Invest Dermatol.* 1992 Mar;98(3):384-7.
- ^{xxxix} Rider P, Carmi Y, Guttman O, Braiman A, Cohen I, Voronov E, White MR, Dinarello CA, Apte RN. IL-1 α and IL-1 β recruit different myeloid cells and promote different stages of sterile inflammation. *J Immunol.* 2011 Nov 1;187(9):4835-43.
- ^{xl} Dowd PM, Camp RD, Greaves MW. Human recombinant interleukin-1 alpha is proinflammatory in normal human skin. *Skin Pharmacol.* 1988;1(1):30-7.

- ^{xli} Zucali JR, Dinarello CA, Oblon DJ, Gross MA, Anderson L, Weiner RS. Interleukin 1 stimulates fibroblasts to produce granulocyte-macrophage colony-stimulating activity and prostaglandin E2. *Journal of Clin Inv.* 1986;77(6):1857-1863.
- ^{xlii} Ieff CA, Tsai S, Faller DV. Interleukin 1 induces cultured human endothelial cell production of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Journal of Clin Inv* 1987;79(1):48-51.
- ^{xliiii} Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood.* 2011;117(14):3720-3732.
- ^{xliv} Chen CJ, Kono H, Golenbock D, Reed G, Akira S, Rock KL. Identification of a key pathway required for the sterile inflammatory response triggered by dying cells. *Nat Med.* 2007 Jul;13(7):851-6. Epub 2007 Jun 17.
- ^{xliv} Lukens JR, Gross JM, Kanneganti TD. IL-1 family cytokines trigger sterile inflammatory disease. *Front Immunol.* 2012 Oct 9;3:315.
- ^{xlvi} Groves et al. Inflammatory Skin Disease in Transgenic Mice That Express High Levels of Interleukin 1 Alpha in Basal Epidermis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995 Dec 5;92(25):11874-8.
- ^{xlvii} Rabeony H, Petit-Paris I, Garnier J, Barrault C, Pedretti N, Guilloateau K, et al. Inhibition of Keratinocyte Differentiation by the Synergistic Effect of IL-17A, IL-22, IL-1 α , TNF α and Oncostatin M. *PLoS ONE* 9(7): e101937.
- ^{xlviii} Guilloateau K, Paris I, Pedretti N, Boniface K, Juchaux F, Huguier V, Guillet G, Bernard FX, Lecron JC, Morel F. Skin Inflammation Induced by the Synergistic Action of IL-17A, IL-22, Oncostatin M, IL-1{alpha}, and TNF-{alpha} Recapitulates Some Features of Psoriasis. *J Immunol.* 2010.
- ^{xlix} Graham GM, Farrar MD, Cruse-Sawyer JE, Holland KT, Ingham E. Proinflammatory cytokine production by human keratinocytes stimulated with *Propionibacterium acnes* and *P. acnes* GroEL. *Br J Dermatol.* 2004 Mar;150(3):421-8.
- ^l Hephherd J, Little MC, Nicklin MJ. Psoriasis-like cutaneous inflammation in mice lacking interleukin-1 receptor antagonist. *J Invest Dermatol* 2004 Mar;122(3):665-9.
- ^{li} Lukens JR, Vogel P, Johnson GR, Kelliher MA, Iwakura Y, Lamkanfi M, Kanneganti TD. RIP1-driven autoinflammation targets IL-1 α independently of inflammasomes and RIP3. *Nature* 2013 Jun 13;498(7453):224-7.
- ^{lii} Hammerberg C, Bata-Csorgo Z, Voorhees JJ, Cooper KD. IL-1 and IL-1 receptor antagonist regulation during keratinocyte cell cycle and differentiation in normal and psoriatic epidermis. *Arch Dermatol Res* 1998.
- ^{liii} Groves RW, Sherman L, Mizutani H, Dower SK, Kupper TS. Detection of interleukin-1 receptors in human epidermis. Induction of the type II receptor after organ culture and in psoriasis. *Am J Pathol.* 1994 Nov;145(5):1048-56.
- ^{liiv} Romero LI, Ikejima T, Pincus SH. In situ localization of interleukin-1 in normal and psoriatic skin. *J Invest Dermatol.* 1989 Oct;93(4):518-22.
- ^{liv} Miossec P. Anti-interleukin 1 α autoantibodies. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2002;61(7):577-579.
- ^{lii} Ohmoto Y, Ogushi F, Muraguchi M, Yamakawa M, Sone S. Age-related increase of autoantibodies to interleukin 1 alpha in healthy Japanese blood donors. *J Med Invest.* 1997 Aug;44(1-2):89-94.
- ^{lvii} Garrone P, Djossou O, Fossiez F, Reyes J, Ait-Yahia S, Maat C, Ho S, Hauser T, Dayer JM, Greffe J, Miossec P, Lebecque S, Rousset F, Banchereau J. Generation and characterization of a human monoclonal autoantibody that acts as a high affinity interleukin-1 alpha specific inhibitor. *Mol Immunol.* 1996 May-Jun;33(7-8):649-58.
- ^{lviii} Jouvenne P, Fossiez F, Banchereau J, Miossec P. High Levels of Neutralizing Autoantibodies Against IL-1 α are Associated with a Better Prognosis in Chronic Polyarthritis: a Follow-Up Study. *Scandinavian Journal of Immunology*, 46: 413-418.
- ^{lix} Investigator's Brochure V2.0, MABp1 Usage in Dermatological Disease, 20 April 2015.
- ^{lx} Uy R, Kealey T. The effects of inflammatory cytokines on the isolated human sebaceous infundibulum. *J Invest Dermatol.* 1998 Apr;110(4):410-5.
- ^{lxi} Guy R, Green MR, Kealey T. Modeling acne in vitro. *J Invest Dermatol.* 1996 Jan;106(1):176-82.
- ^{lxii} Trial 2011-PT020, "A Phase II Open Label Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of a True Human Anti-Inflammatory Therapeutic Antibody (RA-18C3) in Subjects with Moderate to Severe Acne Vulgaris".
- ^{lxiii} Trial 2011-PT019, "A Phase II Open Label Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of a True Human anti-inflammatory therapeutic antibody (RA-18C3) in the effects of MABp1 in patients with refractory psoriasis".
- ^{lxiv} Viguier M, Guigue P, Pagès C, Smahi A, Bachelez H. Successful treatment of generalized pustular psoriasis with the interleukin-1-receptor antagonist Anakinra: lack of correlation with IL1RN mutations. *Ann Intern Med.* 2010 Jul 6;153(1):66-7.
- ^{lxv} Brenner M, Ruzicka T, Plewig G, Thomas P, Herzer P. Targeted treatment of pyoderma gangrenosum in PAPA (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne) syndrome with the recombinant human interleukin-1 receptor antagonist anakinra. *Br J Dermatol.* 2009 Nov;161(5):1199-201.
- ^{lxvi} Kashofer K, Viertler C, Pichler M, Zatloukal K. Quality control of RNA preservation and extraction from paraffin-embedded tissue: implications for RT-PCR and microarray analysis. *PLoS One.* 2013 Jul 31;8(7):e70714.
- ^{lxvii} Vinod Chandran, Siba P. Raychaudhuri. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. *Journal of Autoimmunity*, Volume 34, Issue 3, May 2010.
- ^{lxviii} Bacon K, Baggiolini M, Broxmeyer H, Horuk R, Lindley I, Mantovani A, Maysushima K, Murphy P, Nomiya H, Oppenheim J, Rot A, Schall T, Tsang M, Thorpe R, Van Damme J, Wadhwa M, Yoshie O, Zlotnik A, Zoon K. Chemokine/chemokine receptor nomenclature. *J Interferon Cytokine Res.* 22 (10): 1067-8.
- ^{lxix} Harada A, Sekido N, Akahoshi T, Wada T, Mukaida N, Matsushima K. Essential involvement of interleukin-8 (IL-8) in acute inflammation. *J Leukoc Biol* 1994 Nov;56(5):559-64.
- ^{lxx} Uan H, Koga T, Kohda F, Hara H, Urabe K, Furue M. Interleukin-8-positive neutrophils in psoriasis. *J Dermatol Sci.* 2001 Jun;26(2):119-24.
- ^{lxxi} Larsen CG, Anderson AO, Appella E, Oppenheim JJ, Matsushima K. The neutrophil-activating protein (NAP-1) is also chemotactic for T lymphocytes. *Science.* 1989 Mar 17;243(4897):1464-6.
- ^{lxxii} White MV, Yoshimura T, Hook W, Kaliner MA, Leonard EJ. Neutrophil attractant/activation protein-1 (NAP-1) causes human basophil histamine release. *Immunol Lett* 1989 Aug;22(2):151-4.
- ^{lxxiii} Matsushima K, Morishita K, Yoshimura T, Lavu S, Kobayashi Y, Lew W, Appella E, Kung HF, Leonard EJ, Oppenheim JJ. Molecular cloning of a human monocyte-derived neutrophil chemotactic factor (MDNCF) and the induction of MDNCF mRNA by interleukin 1 and tumor necrosis factor. *J Exp Med* 1988 Jun 1;167(6):1883-93.
- ^{lxxiv} Uan H, Koga T, Kohda F, Hara H, Urabe K, Furue M. Interleukin-8-positive neutrophils in psoriasis. *J Dermatol Sci.* 2001 Jun;26(2):119-24.
- ^{lxxv} Walz A, Peveri P, Aschauer H, Baggiolini M. Purification and amino acid sequencing of NAF, a novel neutrophil-activating factor produced by monocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1987 Dec 16;149(2):755-61.
- ^{lxxvi} Detmers PA, Lo SK, Olsen-Egbert E, Walz A, Baggiolini M, Cohn ZA. Neutrophil-activating protein 1/interleukin 8 stimulates the binding activity of the leukocyte adhesion receptor CD11b/CD18 on human neutrophils. *J Exp Med.* 1990;171(4):1155-62.
- ^{lxxvii} Uan H, Koga T, Kohda F, Hara H, Urabe K, Furue M. Interleukin-8-positive neutrophils in psoriasis. *J Dermatol Sci.* 2001;26(2):119-24.
- ^{lxxviii} Skov L, Beurskens FJ, Zachariae CO, Reitamo S, Teeling J, Satijn D, Knudsen KM, Boot EP, Hudson D, Baadsgaard O, Parren PW, Van de

Winkel JG. IL-8 as antibody therapeutic target in inflammatory diseases: reduction of clinical activity in palmoplantar pustulosis. *J Immunol.* 2008;181(1):669-79.

^{lxxix} Lida N, Grotendorst GR. Cloning and sequencing of a new growth transcript from activated human monocytes: expression in leukocytes and wound tissue. *Mol Cell Biol.* 1990 Oct;10(10):5596-9.

^{lxxx} Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:227-55.

^{lxxxi} Schumacher C, Clark-Lewis I, Baggolini M, Moser B. High- and low-affinity binding of GRO alpha and neutrophil-activating peptide 2 to interleukin 8 receptors on human neutrophils. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992;89(21):10542-6.

^{lxxxii} Richmond A, Thomas HG. Melanoma growth stimulatory activity: isolation from human melanoma tumors and characterization of tissue distribution. *J Cell Biochem.* 1988 Feb;36(2):185-98.

^{lxxxiii} Angrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, Mattson J, Basham B, Sedgwick JD, McClanahan T, Kastelein RA, Cua DJ. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med.* 2005 Jan 17;201(2):233-40.

^{lxxxiv} Chan JR, Blumenschein W, Murphy E, Diveu C, Wiekowski M, Abbondanzo S, Lucian L, Geissler R, Brodie S, Kimball AB, Gorman DM, Smith K, de Waal Malefyt R, Kastelein RA, McClanahan TK, Bowman EP. IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis. *J Exp Med.* 2006 Nov 27;203(12):2577-87.

^{lxxxv} Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, Mattson J, Basham B, Sedgwick JD, McClanahan T, Kastelein RA, Cua DJ. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med.* 2005 Jan 17;201(2):233-40.

^{lxxxvi} Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2009 Jun;129(6):1339-50.

^{lxxxvii} Compendium

^{lxxxviii} Lynde CW, Poulin Y, Vender R, Bourcier M, Khalil S. Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Jul;71(1):141-50.

^{lxxxix} Robert Sabat et al. Therapeutic opportunities of the IL-22–IL-22R1 system, *Nature Reviews Drug Discovery.* 2014 13, 21–38.

^{xc} <https://fr.wikipedia.org/wiki/Interféron>

^{xcii} <https://compendium.ch/mpro/mnr/22717/html/fr>

^{xciii} Farkas A, Kemény L. Monocyte-derived interferon-alpha primed dendritic cells in the pathogenesis of psoriasis: new pieces in the puzzle. *Int Immunopharmacol.* 2012 Jun;13(2):215-8.

^{xciv} Nograles KE, Zaba LC, Guttman-Yassky E, Fuentes-Duculan J, Suárez-Fariñas M, Cardinale I, Khatcherian A, Gonzalez J, Pierson KC, White TR, Pensabene C, Coats I, Novitskaya I, Lowes MA, Krueger JG. Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways. *Br J Dermatol.* 2008 Nov;159(5):1092-102.

^{xcv} Sims JE, Smith DE. The IL-1 family: regulators of immunity. *Nat Rev Immunol.* 2010 Feb;10(2):89-102.

^{xcvi} Towne JE, Garka KE, Renshaw BR, Virca GD, Sims JE. Interleukin (IL)-1F6, IL-1F8, and IL-1F9 signal through IL-1Rrp2 and IL-1RAcP to activate the pathway leading to NF-kappaB and MAPKs. *J Biol Chem.* 2004 Apr 2;279(14):13677-88.

^{xcvii} Blumberg H, Dinh H, Dean C Jr, Trueblood ES, Bailey K, Shows D, Bhagavathula N, Aslam MN, Varani J, Towne JE, Sims JE. J IL-1RL2 and its ligands contribute to the cytokine network in psoriasis. *J Immunol.* 2010 Oct 1;185(7):4354-62.

^{xcviii} Towne JE, Sims JE. IL-36 in psoriasis. *Curr Opin Pharmacol.* 2012;12(4):486-90.

^{xcix} Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1975 Sep;72(9):3666-70.

^{cl} Gahring LC, Carlson NG, Kulmar RA, Rogers SW. Neuronal expression of tumor necrosis factor alpha in the murine brain. *Neuroimmunomodulation.* 1996 Sep-Oct;3(5):289-303.

^{clii} Walsh LJ, Trinchieri G, Waldorf HA, Whitaker D, Murphy GF. Human dermal mast cells contain and release tumor necrosis factor alpha, which induces endothelial leukocyte adhesion molecule 1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991 May 15;88(10):4220-4.

^{cliii} Victor FC, Gottlieb AB. TNF-alpha and apoptosis: implications for the pathogenesis and treatment of psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2002 Dec;1(3):264-75.

^{cliv} Le TNF- dans la physiopathologie du psoriasis A. ROZIERES, A. HENNINO, J.-F. NICOLAS, *Ann Dermatol Venereol* 2006;133:174-80.

^{clv} Iversen L, Johansen C, Kragballe K. Signal transduction pathways in human epidermis. *Eur J Dermatol.* 2005 Jan-Feb;15(1):4-12.

^{clvi} Boyman O, Hefti HP, Conrad C, Nickoloff BJ, Suter M, Nestle FO. Spontaneous development of psoriasis in a new animal model shows an essential role for resident T cells and tumor necrosis factor-alpha. *J Exp Med.* 2004 Mar 1;199(5):731-6.

^{clvii} Qi C, Shan Y, Wang J, Ding F, Zhao D, Yang T, Jiang Y. Circulating T helper 9 cells and increased serum interleukin-9 levels in patients with knee osteoarthritis. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2016 May;43(5):528-34.

^{clviii} Singh TP, Schön MP, Wallbrecht K, Gruber-Wackernagel A, Wang XJ, Wolf P. Involvement of IL-9 in Th17-associated inflammation and angiogenesis of psoriasis. *PLoS One.* 2013;8(1):e51752.

^{clix} Baliwag J, Barnes DH, Johnston A. Cytokines in psoriasis. *Cytokine.* 2015;73(2):342-350.

^{clx} Grossman RM, Krueger J, Yourish D, et al. Interleukin 6 is expressed in high levels in psoriatic skin and stimulates proliferation of cultured human keratinocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1989;86(16):6367-6371.

^{clxi} Goodman WA, Levine AD, Massari JV, Sugiyama H, McCormick TS, Cooper KD. IL-6 Signaling in Psoriasis Prevents Immune Suppression by Regulatory T Cells. *Journal of immunology.* 2009;183(5):3170-3176.

^{clxii} Andrei C, Margiocco P, Poggi A, Lotti LV, Torrisi MR, Rubartelli A. Phospholipases C and A2 control lysosome-mediated IL-1 beta secretion: Implications for inflammatory processes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(26):9745-50.

^{clxiii} Guma M, Ronacher L, Liu-Bryan R, Takai S, Karin M, Corr M. Caspase 1-independent activation of interleukin-1beta in neutrophil-predominant inflammation. *Arthritis Rheum.* 2009 Dec;60(12):3642-50.

^{clxiv} Rider P, Carmi Y, Guttman O, Braiman A, Cohen I, Voronov E, White MR, Dinarello CA, Apte RN. IL-1α and IL-1β recruit different myeloid cells and promote different stages of sterile inflammation. *J Immunol.* 2011 Nov 1;187(9):4835-43.

^{clxv} Lynde CW, Poulin Y, Vender R, Bourcier M, Khalil S. Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Jul;71(1):141-50.

^{clxvi} Nograles KE, Zaba LC, Guttman-Yassky E, Fuentes-Duculan J, Suárez-Fariñas M, Cardinale I, Khatcherian A, Gonzalez J, Pierson KC, White TR, Pensabene C, Coats I, Novitskaya I, Lowes MA, Krueger JG. Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways. *Br J Dermatol.* 2008 Nov;159(5):1092-102.

^{clxvii} Compendium

^{clxviii} Watanabe R, Gehad A, Yang C, Scott LL, Teague JE, Schlapbach C, Elco CP, Huang V, Matos TR, Kupper TS, Clark RA. Human skin is protected by four functionally and phenotypically discrete populations of resident and recirculating memory T. *Sci Transl Med.* 2015 Mar 18;7(279):279ra39.

-
- ^{cxvii} Conrad C, Boyman O, Tonel G, Tun-Kyi A, Laggner U, de Fougères A, Koteliński V, Gardner H, Nestle FO. Alpha1beta1 integrin is crucial for accumulation of epidermal T cells and the development of psoriasis. Johnston A, Gudjonsson JE, Sigmundsdóttir H, Love TJ, Valdimarsson H. Peripheral blood T cell responses to keratin peptides that share sequences with streptococcal M proteins are largely restricted to skin-homing CD8(+) T cells. *Clin Exp Immunol*. 2004 Oct;118(4):607-15.
- ^{cxviii} Di Meglio P, Villanova F, Navarini AA, Mylonas A, Tosi I, Nestle FO, Conrad C. Targeting CD8(+) T cells prevents psoriasis development. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Jul;138(1):274-276.e6.
- ^{cxix} Di Meglio P, Villanova F, Navarini AA, Mylonas A, Tosi I, Nestle FO, Conrad C. Targeting CD8(+) T cells prevents psoriasis development. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Jul;138(1):274-276.e6. <http://www.ebioscience.com/human-cd208-antibody-apc-31b.htm>
- ^{cxx} Krieg AM. CpG motifs in bacterial DNA and their immune effects. *Annu Rev Immunol*. 2002;20:709-60.
- ^{cxixi} Kerr MA, Stocks SC. The role of CD15-(Le(X))-related carbohydrates in neutrophil adhesion. *Histochem J*. 1992 Nov;24(11):811-26.
- ^{cxixii} Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, Weinrauch Y, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004 Mar 5;303(5663):1532-5.
- ^{cxixiii} Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annual review of immunology*. 2014;32:227-255.
- ^{cxixiv} Lin AM, Rubin CJ, Khandpur R, Wang JY, Riblett M, Yalavarthi S, Villanueva EC, Shah P, Kaplan MJ, Bruce AT. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. *J Immunol*. 2011 Jul 1;187(1):490-500.
- ^{cxixv} Knight JS, Carmona-Rivera C, Kaplan MJ. Proteins derived from neutrophil extracellular traps may serve as self-antigens and mediate organ damage in autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2012 Dec 14;3:380.
- ^{cxixvi} Funda DP, Tucková L, Farré MA, Iwase T, Moro I, Tlaskalová-Hogenová H. CD14 is expressed and released as soluble CD14 by human intestinal epithelial cells in vitro: lipopolysaccharide activation of epithelial cells revisited. *Infect Immun*. 2001 Jun;69(6):3772-81.
- ^{cxixvii} Ovchinnikov DA. Macrophages in the embryo and beyond: much more than just giant phagocytes. *Genesis*. 2008 Sep;46(9):447-62.
- ^{cxixviii} Lau SK, Chu PG, Weiss LM. CD163: a specific marker of macrophages in paraffin-embedded tissue samples. *Am J Clin Pathol*. 2004 Nov;122(5):794-801.
- ^{cxixx} Nichols BA, Bainton DF, Farquhar MG. Differentiation of monocytes: origin, nature, and fate of their azurophilic granules. *J Cell Biol*. 1971 Aug;50(2):498-515.
- ^{cxixxi} Golden JB, Groft SG, Squeri MV, Debanne SM, Ward NL, McCormick TS, Cooper KD. Chronic Psoriatic Skin Inflammation Leads to Increased Monocyte Adhesion and Aggregation. *J Immunol*. 2015 Sep 1;195(5):2006-18.
- ^{cxixxii} Pigatto PD, Pigatto LB, Bigardi A, Altomare G, Finzi AF. Factors secreted by untreated psoriatic monocytes enhance neutrophil functions. *J Invest Dermatol*. 1990 Mar;94(3):372-6.
- ^{cxixxiii} Conrad, C., & Gilliet, M. Psoriasis: Quoi de neuf? Que nous réserve l'avenir?.