

**Faculté de pharmacie
et des sciences biomédicales**

**Les récepteurs d'aryl hydrocarbon
comme cible alternative pour le
traitement du psoriasis**
quelle place pour ces nouveaux traitements ?

Auteur : Bennacer Nesrine
Promoteur : Ghislain Pierre-Dominique, MD.
Année académique 2024-2025
Master en sciences pharmaceutiques à finalité spécialisée

« Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie. Toute les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux...) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur. Je déclare avoir pris connaissance et adhéré au Code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave. »

Remerciements

Toute ma gratitude et mes remerciements vont à Allah le Tout-Puissant, qui m'a donné la force, le courage et la volonté pour élaborer ce travail.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance et ma considération particulière à mon encadrant, le Professeur Pierre-Dominique Ghislain, pour son soutien, ses conseils judicieux et sa grande bienveillance durant l'élaboration de ce projet.

J'adresse également mes remerciements à tous les membres du jury d'avoir accepté de lire ce manuscrit et pour leurs critiques constructives qui ont contribué à la mise en forme de cet ouvrage.

Je remercie de tout cœur le corps académique de la Faculté de pharmacie et des sciences biomédicales de l'UCLouvain à Bruxelles, pour le cadre et la formation reçus tout au long de mon parcours universitaire en Belgique.

Dédicace

C'est avec une immense joie et un cœur rempli de gratitude que je dédie ce travail :

À mes chers parents, pour leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études. J'espère leur rendre hommage avec ce mémoire.

À ma sœur bien-aimée, Amina, et mes frères pour ses encouragements constants et son soutien moral inébranlable.

À mes merveilleuses cousines, qui ont partagé avec moi les bons et les mauvais moments de la vie.

A madame Benhadou Farida pour son aide, son soutien et ses conseils.

À toute ma famille, en particulier mon oncle Abdelkader et sa femme, pour leur soutien indéfectible tout au long de mon parcours universitaire.

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux les plus chers et le fruit de votre soutien infaillible.

Merci d'être toujours présents pour moi.

Table des matières

Préambule	1
Méthodologie.....	4
Physiopathologie	7
Définition :.....	7
Modèles de Physiopathologie du Psoriasis	8
Modèle des Kératinocytes	8
Modèle Immunitaire.....	8
Anomalie de différenciations des keratinocytes dans les lésions psoriasiques	9
Rôle des Lymphocytes T dans le Psoriasis	10
Rôle des cellules dendritiques	12
Réseau Cytokinique dans le Psoriasis.....	13
Le Psoriasis : Une Maladie Systémique au-delà de la Peau ?.....	14
Évaluation du Psoriasis.....	18
Prise en Charge du Psoriasis.....	19
Mesures Pharmacologiques.....	19
Traitement local pour les formes légères à modérées de psoriasis en plaques :.....	19
Traitement systémique pour les formes modérées à sévères :	19
Mesures Non Pharmacologiques.....	21
Gestion des Réponses Sous-Optimales aux Biologiques dans les Formes Sévères :.....	21
Les aryl-recepteurs hydrocarbon :.....	24
L'implication des AHR dans le psoriasis :	24
Rôle de l'Aryl Hydrocarbon Receptor dans le Psoriasis.....	26
Signalisation des AHR	27
La voie canonique.....	27
La voie non canonique.....	27
Ligands des AHR	28
Les agonistes des AHR	29
La découverte :	29
Tapinarof : Une Nouvelle Avancée pour le Traitement du Psoriasis	29
Une Alternative aux Traitements Topiques et Systémiques Actuels	30

Le Rôle Prometteur du Tapinarof.....	30
Profil Pharmacocinétique du Tapinarof.....	31
Mécanisme d'action	31
Indications validés du tapinarof en dermatologie :.....	32
Benvitimod :.....	33
Mécanisme d'Action.....	33
Profil pharmacocinétique :	34
Effets Secondaires.....	34
Discussion	35
Conclusion	43

Liste des figures :

Figure 1: les facteurs impliqués dans le psoriasis	1
Figure 2: résumé des principales étapes de la pathogénèse conduisant à la formation de la plaque de psoriasis(Benhadou et al. 2019).....	9
Figure 3: comparaison entre la structure de la peau normale et la peau psoriasique(Ammar et al. 2014).....	10
Figure 4: le psoriasis de l'auto-inflammation a l'auto-immunité.....	15
Figure 5: mécanisme de signalisation médié par le récepteur AhR (Kou et Dai 2021)	28
Figure 6: structure chimique du tapinarof (PubChem, s. d.)	31
Figure 7: mécanisme d'action du tapinarof (Nogueira et al. 2022)	32
Figure 8: structure chimique de benvitimod (PubChem, s. d.)	33

Liste des tableaux :

Tableau 1: manifestations clinique des différentes types du psoriasis	16
Tableau 2: tableau comparatif entre les etudes cliniques sur le tapinarof et benvitimod.....	37

Abréviation :

AHR : récepteur d'aryl hydrocarbures.
ARNT : transducteur nucléaire du AHR.
BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive.
CD : cluster de différenciation.
CDM : cellule dendritique myéloïde.
CDP : cellule dendritique plasmacytoïde.
CMH : complexe majeur d'histocompatibilité.
CVE : cellules endothéliales vasculaires
DLQI : indice de qualité de vie en dermatologie .
DT2 : diabète de type 2.
FAK : protéine kinase d'adhésion focale.
FICZ : formylindolo[3,2-b]carbazole.
FOXP3 : forkhead box.
HLA-DR : antigène leucocytaire humain – DR (classe II du CMH).
ICAM-1 : molécule d'adhésion intercellulaire 1.
IFN- γ : interféron gamma.
IGF : facteur de croissance ressemblant à l'insuline.
IMC : indice de masse corporelle.

IL : interleukine
MAPK : protéine kinase activée par les mitogènes
MNT : maladies non transmissibles
NK-T : lymphocytes T tueurs naturels (Natural killer T cells)
PASI : indice de sévérité et de surface du psoriasis (Psoriasis Area and Severity Index).
PDGF : facteur de croissance dérivé des plaquettes.
PCB : polychlorobiphényles.
Src : sarcoma .
TCDD : 2,3,7,8-tétrachlorodibenzodioxine.
Treg : lymphocyte T régulateur.
TRM : lymphocytes T à mémoire résidente
TNF- α : facteur de nécrose tumorale alpha.
VEGF : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire.
Cellule Th : lymphocyte T helper (lymphocyte T auxiliaire)

Préambule

Les maladies auto-immunes, telles que le psoriasis, sont des affections inflammatoires chroniques résultant d'une perte de tolérance du système immunitaire envers les composants de l'organisme. Dans ce contexte, les lymphocytes T et les anticorps dirigent leur activité contre des antigènes du « soi », entraînant une altération, voire une destruction progressive des tissus concernés. Le psoriasis illustre particulièrement bien cette dérégulation immunitaire. À cette prédisposition immunitaire s'ajoutent des facteurs environnementaux, tels que le tabagisme ou la consommation excessive d'alcool, qui sont reconnus comme augmentant le risque de développer la maladie (Zeng et al. 2024).

Sur le plan génétique, le psoriasis présente une composante héréditaire importante. Le risque de survenue est estimé à 10 % lorsqu'un seul parent est atteint, et peut atteindre 50 % si les deux le sont. Des formes familiales sont observées dans environ 30 % des cas. La recherche a permis d'identifier plusieurs variants génétiques impliqués dans la régulation du système immunitaire et l'inflammation cutanée. Cependant, aucune mutation isolée ne suffit à déclencher la maladie : c'est l'effet cumulatif de plusieurs altérations génétiques qui rend le système immunitaire plus sensible à certains facteurs déclenchants comme le stress, les infections, les traumatismes ou l'exposition à des substances toxiques (Michalek et al. 2017; Enamandram et Kimball 2013)

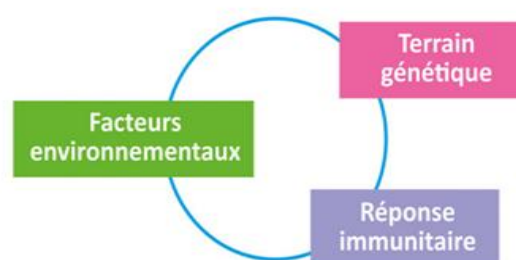


Figure 1: les facteurs impliqués dans le psoriasis

Le psoriasis est ainsi considéré comme une maladie chronique, à la fois cutanée et immuno-médiée, dont l'impact dépasse largement la sphère dermatologique. Il constitue un fardeau important pour les patients, tant sur le plan physique que psychologique et social. Cliniquement, il se manifeste par des plaques érythémateuses, squameuses, prurigineuses et parfois douloureuses, pouvant toucher de vastes zones corporelles. Les ongles et les articulations peuvent également être atteints. Sur le plan histologique, la maladie se caractérise par une hyperprolifération des kératinocytes, une activation immunitaire anormale et une infiltration massive de cellules inflammatoires dans l'épiderme. Malgré les avancées scientifiques, l'étiologie précise du psoriasis demeure partiellement élucidée en raison de sa nature multifactorielle. (Michalek et al. 2017)

Sur le plan épidémiologique, le psoriasis affecte environ 2 à 3 % de la population mondiale, avec une prévalence plus élevée dans les pays à revenu élevé. Une revue systématique de 2022 a mis en évidence des variations importantes selon l'âge et le sexe. Chez l'enfant, la prévalence reste faible avant 9 ans (0 à 0,55 %), mais augmente à l'adolescence pour atteindre 0,67 % entre 14 et 18 ans. Chez l'adulte, l'incidence suit un schéma bimodal, avec un premier pic entre 30 et 39 ans, puis un second entre 60 et 69 ans. La prévalence maximale est observée entre 60 et 70 ans, avant de décroître légèrement.

Les données sur la répartition par sexe restent contradictoires : certaines études montrent une prévalence plus élevée chez les femmes, d'autres chez les hommes. Toutefois, la majorité suggère une légère prédominance masculine. Cette distinction est en partie reflétée dans la classification du psoriasis en deux types : le type I, à début précoce (≤ 40 ans), souvent associé à une composante génétique forte ; et le type II, à début tardif (> 40 ans), généralement sporadique. Par ailleurs, l'augmentation apparente de la prévalence observée dans les études récentes pourrait s'expliquer davantage par l'amélioration des outils diagnostiques et une sensibilisation accrue des professionnels de santé et du public que par une véritable hausse de l'incidence. (Adamski et al. 2023; Korman 2019).

Longtemps perçu comme une affection strictement dermatologique, le psoriasis est aujourd'hui reconnu comme une maladie systémique, en raison de son association fréquente avec diverses comorbidités chroniques. Cette reconnaissance a profondément modifié la perception de la maladie et orienté la prise en charge vers une approche globale, intégrant les risques métaboliques, cardiovasculaires et respiratoires. (Iskandar et al. 2021; Michalek et al. 2017)

Ainsi, De nombreuses études ont mis en évidence des liens étroits entre le psoriasis et plusieurs pathologies telles que le diabète de type 2, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et les maladies cardiovasculaires, suggérant l'existence de mécanismes inflammatoires communs. Ces corrélations renforcent la nécessité d'une approche globale et multidisciplinaire dans la prise en charge des patients. (Adamski et al. 2023; Korman 2019)

Malgré les avancées majeures de ces dernières décennies, notamment grâce aux biothérapies ciblées, il n'existe aucun traitement curatif du psoriasis à ce jour, Toutefois, les approches thérapeutiques actuelles « qu'elles soient topiques, systémiques ou biologiques » ont profondément révolutionné sa prise en charge. Ces traitements ciblent principalement les voies immunitaires responsables de l'inflammation, permettant un meilleur contrôle des symptômes,

une réduction des poussées et une amélioration significative de la qualité de vie des patients. Néanmoins, leur impact direct sur la différenciation des kératinocytes reste limité. Dans cette optique, les agonistes des récepteurs AHR (Aryl Hydrocarbon Receptors) représentent une voie thérapeutique innovante et prometteuse. En modulant à la fois les réponses immunitaires et l'homéostasie épidermique, ces molécules permettent de cibler simultanément l'inflammation et les anomalies de la différenciation cutanée caractéristiques du psoriasis. Actuellement en cours d'évaluation clinique, elles pourraient, à terme, devenir une option thérapeutique majeure, notamment pour les formes modérées à sévères ou résistantes aux traitements conventionnels.

Méthodologie

Pour répondre à la problématique centrale de ce mémoire intitulé « Les AHR comme cible alternative pour le traitement du psoriasis : quelle place pour ces nouveaux traitements ? », une démarche méthodologique rigoureuse et structurée a été adoptée, articulée autour des étapes suivantes :

Recherche bibliographique

La recherche documentaire a constitué la première étape essentielle afin de rassembler des informations actualisées et pertinentes sur :

Le psoriasis (aspects physiopathologiques, cliniques, épidémiologiques et thérapeutiques)

Les récepteurs aux hydrocarbures aromatiques (AHR)

Les traitements émergents ciblant les AHR

Bases de données consultées :

PubMed

ScienceDirect

Embase

Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP)

Stratégie de recherche :

Sélection de mots-clés couvrant l'ensemble des dimensions du sujet : psoriasis, récepteurs aux hydrocarbures aromatiques, inflammation cutanée, voies de signalisation, physiopathologie, épidémiologie, traitement, agonistes AHR, essais cliniques.

Utilisation de combinaisons de mots-clés et de filtres pour cibler les publications les plus pertinentes.

Critères d'inclusion :

Pertinence scientifique en lien direct avec la problématique étudiée

Articles publiés dans les 5 à 10 dernières années dans des revues à comité de lecture

Qualité méthodologique, validité et robustesse des résultats

Cette étape a permis de constituer une base documentaire exhaustive et fiable pour l'analyse.

Analyse critique de la littérature

Une lecture approfondie et critique des articles sélectionnés a été réalisée afin d'identifier :

Les mécanismes moléculaires impliqués dans l'action des AHR

Le rôle des AHR dans la physiopathologie du psoriasis

Les limites et lacunes des traitements actuels

Axes principaux d'analyse :

Physiopathologie du psoriasis et mécanismes moléculaires des AHR

Interactions entre AHR et inflammation cutanée

Limites des traitements conventionnels (efficacité, tolérance, effets secondaires)

Innovations thérapeutiques ciblant les AHR

Plan d'analyse détaillé

L'analyse s'est structurée selon les étapes suivantes :

Introduction : Présentation du psoriasis, de ses enjeux cliniques et de la nécessité de nouvelles approches thérapeutiques.

Contexte théorique : Analyse de la physiopathologie du psoriasis et exploration des mécanismes d'action des AHR.

Revue des traitements actuels : Évaluation des stratégies existantes et de leurs limites.

Implication des AHR : Analyse des données expérimentales et cliniques sur les interactions entre AHR et psoriasis.

Évaluation clinique et perspectives

Analyse des résultats des essais cliniques portant sur les agonistes AHR dans le traitement du psoriasis (efficacité, tolérance, sécurité).

Comparaison des nouveaux traitements à base d'AHR avec les biothérapies actuellement disponibles.

Discussion des avantages, limites et perspectives d'intégration dans la pratique clinique.

Synthèse et discussion finale

Intégration des résultats dans une discussion globale visant à répondre à la question de recherche.

Mise en évidence du potentiel thérapeutique des AHR pour le psoriasis, tout en soulignant les limites actuelles et la nécessité de recherches complémentaires.

Formulation de recommandations pour l'intégration des agonistes AHR dans les protocoles thérapeutiques et pour l'orientation de futures recherches (notamment sur la sécurité à long terme et l'optimisation des stratégies cliniques).

Points d'amélioration apportés :

Clarification des étapes et des critères méthodologiques

Précision sur la stratégie de recherche documentaire et les axes d'analyse

Mise en avant de la dimension comparative avec les traitements actuels

Valorisation des perspectives de recherche et de l'intégration clinique

Cette méthodologie vise à garantir une approche scientifique, exhaustive et critique, essentielle pour évaluer la place des AHR dans le traitement du psoriasis.

Physiopathologie

Le psoriasis est aujourd'hui reconnu comme une pathologie systémique complexe, associée à de nombreuses comorbidités et à une réduction de l'espérance de vie. Outre les atteintes physiques, les patients sont confrontés à des répercussions psychologiques et sociales importantes, souvent exacerbées par la visibilité des lésions cutanées. Celles-ci peuvent engendrer stigmatisation, isolement et altération de la qualité de vie. À cela s'ajoutent des coûts de prise en charge élevés, tant pour les individus que pour les systèmes de santé. (Ammar et al. 2014)

Comme abordé précédemment cette maladie inflammatoire chronique, non transmissible, touche principalement les adultes. Sa prévalence mondiale est estimée entre 1 et 5 % selon la zone géographique, avec des taux plus élevés dans les pays à revenu élevé, notamment en Europe du Nord où elle peut atteindre jusqu'à 4,6 %. En Belgique, on estime qu'environ 2,1% de la population est concernée. Avec l'augmentation et le vieillissement de la population, l'impact global du psoriasis sur la santé publique devrait continuer à croître. (Michalek et al. 2017; Claerman et al. 2024)

Définition :

Le psoriasis, classé parmi les maladies non transmissibles (MNT), est une maladie chronique, douloureuse, défigurante et invalidante pour laquelle il n'existe pas de cure. Il a un impact négatif considérable sur la qualité de vie des patients. Bien qu'il puisse survenir à tout âge, il est le plus fréquent chez les individus âgés de 50 à 69 ans. (« Global Report on Psoriasis ».; Iskandar et al. 2021)

Aujourd'hui, le psoriasis est reconnu comme un désordre inflammatoire chronique de la peau, caractérisé par une hyperprolifération épidermique résultant d'interactions complexes et anormales entre les kératinocytes et les cellules immunitaires, en particulier les lymphocytes T. Cette dynamique entraîne l'apparition de lésions cutanées marquées par une prolifération accélérée et désordonnée des kératinocytes, associée à un infiltrat cellulaire comprenant des lymphocytes T activés, des cellules dendritiques, des cellules NK-T (natural killer T cells), des neutrophiles et des macrophages. Ces lésions, souvent symétriques et bien délimitées, prennent la forme de plaques rouges recouvertes de squames blanches ou argentées, et provoquent des démangeaisons, des picotements et des douleurs. (Griffiths et al. 2021)

En outre, les personnes atteintes de psoriasis présentent un risque accru de développer des pathologies graves associées, telles que des maladies cardiovasculaires et d'autres MNT. Entre 1,3 % et 34,7 % des patients souffrent également d'arthrite psoriasique, une forme d'arthrite inflammatoire chronique pouvant entraîner des déformations articulaires et des incapacités fonctionnelles, accentuant davantage le fardeau de cette maladie. (Parisi et al. 2020)

Modèles de Physiopathologie du Psoriasis

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique de la peau résultant d'une interaction complexe entre les kératinocytes, les cellules immunitaires et l'environnement. Historiquement considéré comme une maladie à médiation lymphocytaire T, ce modèle a été complété par des découvertes récentes mettant en évidence un rôle central des kératinocytes dans l'initiation et l'entretien de l'inflammation psoriasique. (Ammar et al. 2014)

Modèle des Kératinocytes : Dans le psoriasis, les kératinocytes ne constituent pas de simples cibles passives de l'inflammation ; ils jouent également un rôle actif dans la réponse immunitaire cutanée. Selon le modèle des kératinocytes, l'anomalie initiale résiderait directement au sein de ces cellules, qui, sous l'effet de divers facteurs déclencheurs tels que des traumatismes, des infections ou du stress, libèrent des médiateurs pro-inflammatoires. Ces médiateurs induisent un recrutement massif de cellules immunitaires vers les sites lésionnels, générant ainsi une inflammation locale propice au développement des lésions psoriasiques. Par la suite, les kératinocytes activent les cellules dendritiques, qui assurent la présentation d'antigènes aux lymphocytes T. Cette activation entraîne la différenciation des lymphocytes T en sous-populations effectrices, notamment les Th1, Th17 et Th22, amplifiant ainsi la réponse inflammatoire et contribuant à l'établissement du cercle vicieux caractéristique de la maladie. (Benhadou et al. 2019; Ammar et al. 2014)

Modèle Immunitaire : Ce modèle postule que la prolifération des kératinocytes est induite par l'infiltrat cellulaire du derme, en particulier par les lymphocytes T qui réagissent à un antigène d'origine épidermique. Ces lymphocytes sont activés par des cellules présentatrices d'antigènes, telles que les cellules dendritiques, qui sécrètent des cytokines pro-inflammatoires. Ces cytokines modifient le comportement des kératinocytes et alimentent un cercle vicieux d'activation cellulaire mutuelle. Ce mécanisme d'interactions réciproques entre cellules cutanées et immunitaires conduit à la formation et à la persistance des lésions psoriasiques.

Ces deux modèles sont essentiels pour comprendre les mécanismes complexes et multifactoriels impliqués dans la physiopathologie du psoriasis. Ils mettent en évidence l'interaction cruciale entre les cellules de la peau et le système immunitaire. (Benhadou et al. 2019; Ammar et al. 2014)

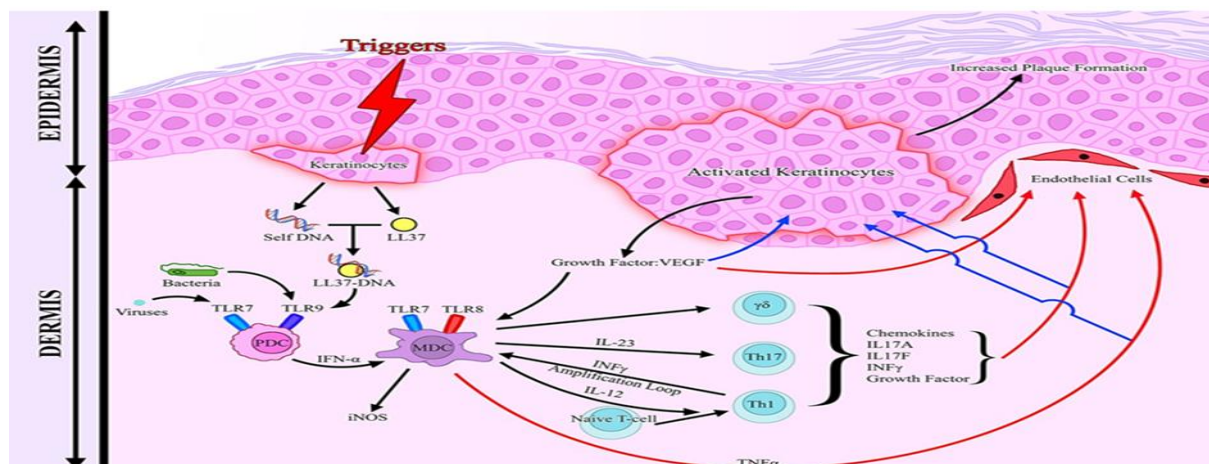


Figure 2: résumé des principales étapes de la pathogénèse conduisant à la formation de la plaque de psoriasis (Benhadou et al. 2019)

Anomalie de différenciations des keratinocytes dans les lésions psoriasiques :

Dans le psoriasis, les lésions cutanées résultent d'une prolifération excessive et désordonnée des kératinocytes, entraînant une desquamation accélérée. Dans une peau normale, le cycle de renouvellement des kératinocytes dure 4 à 6 semaines, alors qu'il ne prend que quelques jours dans les plaques psoriasiques actives. (Ammar et al. 2014)

Plus de 1300 gènes voient leur expression modifiée dans cette pathologie, y compris des gènes liés à la maturation des kératinocytes. Ainsi, plusieurs protéines normalement exprimées dans les cellules de la couche granuleuse sont paradoxalement exprimées dans les kératinocytes supérieurs de la couche épineuse dans la lésion psoriasique. (Ammar et al. 2014)

Des altérations touchent également les récepteurs de l'IGF-1 et des β 1-intégrines. Les kératinocytes basaux et suprabasaux des lésions psoriasiques présentent des anomalies dans l'expression de protéines liées à l'immunité, telles que la β -défensine et l'ICAM-1, qui participent à l'adhésion cellulaire et au chimiotactisme des cellules immunitaires (lymphocytes T, cellules dendritiques, neutrophiles). De plus, certaines protéines favorisent la suractivation des lymphocytes T (CD40, molécules HLA-DR), tandis que des gènes impliqués dans

l'angiogenèse, comme le VEGF et le PDGF, sont également modifiés, favorisant une croissance accrue des capillaires superficiels dans les lésions. (Benhadou et al. 2019; Ammar et al. 2014)

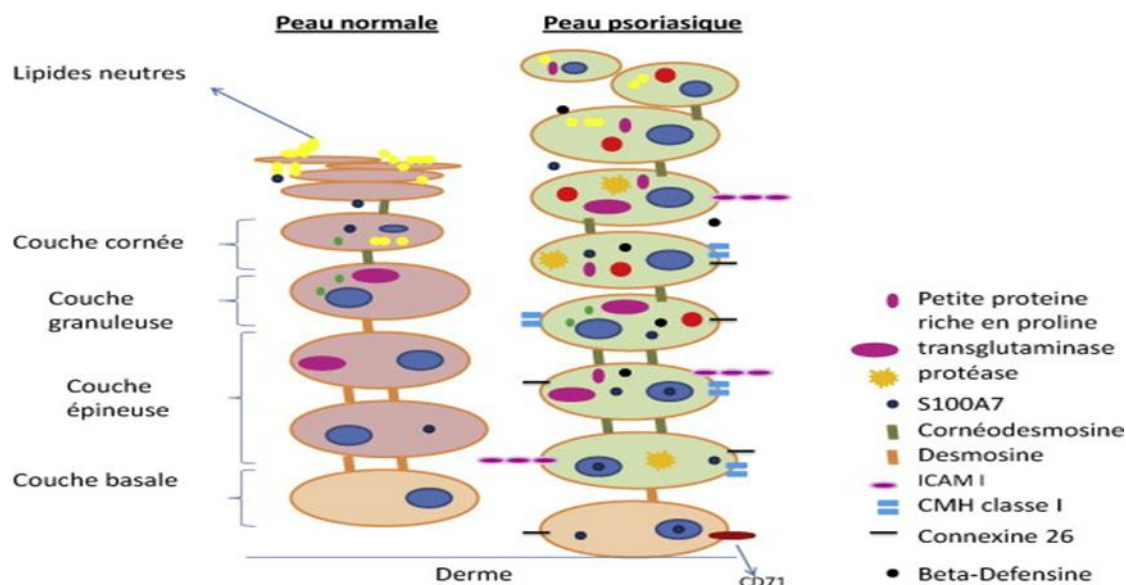


Figure 3: comparaison entre la structure de la peau normale et la peau psoriasique (Ammar et al. 2014)

La figure (3) met en évidence les altérations structurelles et moléculaires entre la peau normale et la peau psoriasique. Dans une peau saine, les kératinocytes progressent de manière ordonnée à travers les différentes couches de l'épiderme (basale, épineuse, granuleuse et cornée), assurant une différenciation cellulaire contrôlée. Ce processus garantit l'intégrité de la barrière cutanée grâce à l'expression régulée de protéines et à la présence de lipides neutres dans la couche cornée. (Ammar et al. 2014)

En revanche, dans la peau atteinte de psoriasis, ce processus est profondément perturbé, entraînant une prolifération accélérée et désorganisée des kératinocytes. Des protéines telles que S100A7, la β-défensine et la connexine 26 sont exprimées de manière anormale dans les couches supérieures de l'épiderme. Parallèlement, des molécules d'adhésion cellulaire (ICAM-1) et des marqueurs immunitaires (CMH classe I) sont surexprimés, favorisant l'inflammation et contribuant à l'hyper-prolifération des kératinocytes. (Ammar et al. 2014)

Ces altérations aboutissent à une désorganisation des couches épidermiques et à une rupture de l'équilibre entre différenciation et prolifération cellulaires, jouant un rôle central dans l'apparition et la persistance des lésions caractéristiques du psoriasis. (Ammar et al. 2014)

Rôle des Lymphocytes T dans le Psoriasis

Les lymphocytes T auxiliaires CD4+, qui expriment la glycoprotéine CD4, sont activés par des antigènes peptidiques présentés par le CMH de classe II sur les cellules présentatrices

d'antigènes, nécessitant des signaux de co-stimulation pour leur activation complète. Ces cellules jouent un rôle clé dans la régulation du système immunitaire par la sécrétion de cytokines. Dans le psoriasis, on observe une présence accrue de ces cellules lymphocytaires .(Zhang et al. 2023)

Plus largement, ces observations s'inscrivent dans une compréhension plus globale du rôle des lymphocytes T dans la physiopathologie du psoriasis, rôle dont l'implication dans les lésions cutanées est également corroborée par les données thérapeutiques. En effet, le succès de la cyclosporine A dans le traitement du psoriasis souligne le rôle crucial des lymphocytes T dans la physiopathologie de la maladie. Son action immunosuppressive rapide est liée à la suppression de ces cellules et à la baisse subséquente des taux d'IL-2. Ces observations ont renforcé l'hypothèse selon laquelle le psoriasis est une pathologie médiée par les lymphocytes T. Toutefois, la vision initiale d'une maladie strictement Th1/Th2 a évolué, notamment avec la découverte de nouvelles sous-populations de lymphocytes T, comme les lymphocytes CD4+ Th17 (producteurs d'IL-17, IL-23, IL-22, IFN- γ et TNF- α) et les lymphocytes Th22, qui sécrètent exclusivement de l'IL-22. D'ailleurs, des taux plasmatiques élevés d'IL-22 ont été associés à une aggravation de la maladie.(Zhang et al. 2023)

Les cellules Th1, qui sécrètent des cytokines pro-inflammatoires comme l'IFN- γ et le TNF- α , ont d'abord été considérées comme des acteurs majeurs de la maladie. Toutefois, les résultats décevants des traitements ciblant l'IFN- γ ont suggéré que cette cytokine, bien que présente, n'est pas l'unique moteur de l'inflammation psoriasique. L'identification du rôle des lymphocytes Th17, capables de produire l'IL-17 et l'IL-23, a apporté un éclairage majeur sur les mécanismes inflammatoires. Leur présence accrue dans les lésions psoriasiques est directement corrélée à la sévérité clinique de la maladie.(Zhang et al. 2023) (Harden et al. 2015)

En parallèle les lymphocytes T cytotoxiques CD8+ jouent aussi un rôle important et sont principalement localisés dans l'épiderme des lésions psoriasiques. Traditionnellement associés à une réponse immunitaire de type Th1, ces lymphocytes sécrètent des cytokines telles que l'IFN- γ et l'IL-17, jouant un rôle significatif dans l'inflammation et la destruction des cellules cibles. Des études révèlent l'existence de sous-ensembles pathogènes, comme les Tc17, capables de libérer à la fois des cytokines Th1 et Th17, contribuant ainsi à la cascade inflammatoire. Les lymphocytes Tc22, un sous-type nouvellement identifié, produisent

exclusivement de l'IL-22 et sont enrichis dans l'épiderme psoriasique, ce qui souligne leur implication dans la pathogenèse de la maladie. (Zhang et al. 2023)

Une autre composante essentielle de la réponse immunitaire cutanée est constituée par les lymphocytes T à mémoire résidente (TRM), qui persistent dans les tissus épithéliaux, même après la disparition clinique des lésions. Ces cellules, exprimant des marqueurs comme CD69 et CD103, participent à la récurrence fréquente des plaques de psoriasis sur les mêmes sites anatomiques. Les TRM CD8+CD103+ sécrètent des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-17A et l'IFN- γ , et leur accumulation dans les tissus est associée à la chronicité de la maladie. (Zhang et al. 2023)

Enfin, les lymphocytes T régulateurs (Treg), identifiables par l'expression des marqueurs CD4, CD25 et FOXP3, jouent normalement un rôle immunosuppresseur important, en maintenant la tolérance aux auto-antigènes. Dans le psoriasis, certaines études montrent une diminution des Treg dans la circulation périphérique, bien que les résultats soient variables selon les stades de la maladie. Paradoxalement, une infiltration accrue de Treg a été observée dans les lésions cutanées ; toutefois, ces cellules semblent dysfonctionnelles, incapables de contrôler efficacement les lymphocytes T effecteurs. Cette perte de fonction régulatrice, probablement liée à des altérations de voies de signalisation intracellulaires, contribue à l'inflammation chronique caractéristique du psoriasis. (Zhang et al. 2023)

Rôle des cellules dendritiques

Les cellules dendritiques jouent un rôle crucial dans le système immunitaire en reliant l'immunité innée et acquise et en activant les lymphocytes T naïfs. Il existe deux principaux sous-types de cellules dendritiques : les cellules dendritiques myéloïdes (CDM) et les cellules dendritiques plasmacytoïdes (CDP). (Sieminska et al. 2024)

Les CDM, présentes dans les tissus interstitiels tels que le derme, produisent des cytokines comme l'IL-8 et l'IL-12. Les CDP, trouvées dans le sang et les organes lymphoïdes, produisent de l'IFN- γ . (Sieminska et al. 2024)

Dans le contexte du psoriasis, il y a une accumulation de cellules dendritiques, qui participent à l'inflammation et à la suractivation des lymphocytes T, aggravant ainsi les lésions psoriasiques. (Sieminska et al. 2024)

Réseau Cytokinique dans le Psoriasis

Le psoriasis est associé à une surproduction de cytokines pro-inflammatoires, les principales cytokines impliquées sont :

- TNF α : Crucial dans la physiopathologie du psoriasis, il active les kératinocytes et favorise l'infiltration de cellules inflammatoires dans la peau.
- IL-23 : Induit les lymphocytes Th17, favorisant l'inflammation et la prolifération des kératinocytes.
- IL-17 : Produite par les Th17, elle agit en synergie avec le TNF α et l'IFN γ pour amplifier l'inflammation.
- IFN γ : Augmente dans les lésions psoriasiques et stimule la prolifération des kératinocyte.

(Sieminska et al. 2024) (Zhang et al. 2023)

En parallèle de ces mécanismes cellulaires et moléculaires, le microbiome cutané émerge comme un acteur clé dans la physiopathologie du psoriasis. Les interactions complexes entre les micro-organismes commensaux et le système immunitaire de l'hôte, notamment via des récepteurs spécifiques exprimés par les kératinocytes et les cellules immunitaires, peuvent moduler la réponse immunitaire et déclencher des processus inflammatoires. En réponse au contact avec ces micro-organismes, les kératinocytes produisent des peptides antimicrobiens tels que les cathélicidines (LL-37), qui se lient aux acides nucléiques libérés par les cellules apoptotiques. Ce complexe active les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC), favorisant la production d'interférons de type I, tandis que les cellules dendritiques myéloïdes (mDC) produisent du TNF α et de l'iNOS. Ce micro-environnement pro-inflammatoire oriente la différenciation des lymphocytes T naïfs vers un phénotype Th17, à l'origine de la production d'IL-17 et d'IL-22, cytokines clés dans le développement des lésions psoriasiques. (Olejniczak-Staruch et al. 2021)

Des agents pathogènes opportunistes, tels que *Candida albicans*, participent également à ce déséquilibre. Ce champignon, via son ligand β -glucane, active les cellules dendritiques et induit la production d'IL-36 α , favorisant un phénotype inflammatoire proche de celui observé dans le psoriasis. Des expériences chez la souris ont montré que l'absence de microbiote, induite par un traitement antibiotique ou par des conditions stériles, empêche le développement de l'inflammation cutanée chronique et réduit la formation de plaques psoriasiformes, mettant en évidence le rôle déclencheur du microbiome. (Olejniczak-Staruch et al. 2021)

Par ailleurs, le *Streptococcus pyogenes*, souvent retrouvé sur la peau psoriasique, exprime une protéine M partageant des motifs communs avec la kératine de type I. Ce mimétisme moléculaire pourrait activer les lymphocytes T autoréactifs, amplifiant l'inflammation cutanée. De plus, la concentration de bêta-défensine, une protéine antimicrobienne produite en réponse à une colonisation microbienne accrue, est significativement augmentée dans la peau et le sérum des patients atteints de psoriasis. Cette concentration est positivement corrélée à celle de l'IL-17, et diminue après un traitement par sécukinumab, un anticorps monoclonal anti-IL-17, ce qui confirme l'implication de cette voie dans la pathogénèse. (Olejniczak-Staruch et al. 2021)

En somme, ces observations suggèrent que le microbiome cutané ne se contente pas d'accompagner l'inflammation psoriasique, mais y contribue activement. Toutefois, il reste à élucider si les altérations du microbiote sont à l'origine du psoriasis ou si elles résultent des modifications immunitaires et épithéliales caractéristiques de la maladie.

Le Psoriasis : Une Maladie Systémique au-delà de la Peau ?

Des recherches épidémiologiques récentes confirment que le psoriasis est significativement associé à des affections telles que le syndrome métabolique, les maladies cardiovasculaires, le cancer, l'ostéoporose et la dépression. Ces comorbidités renforcent l'idée que le psoriasis doit être abordé comme une maladie systémique complexe, nécessitant une prise en charge globale des patients. (Adamski et al. 2023; Korman 2019)

Psoriasis et BPCO

Les résultats d'une étude de randomisation mendélienne ont révélé une association significative entre le psoriasis et un risque accru de développer la BPCO (bronchopneumopathie chronique obstructive), ce qui suggère un lien physiopathologique probable entre les deux affections. Ces données soulignent l'importance de surveiller les patients atteints de psoriasis pour d'éventuelles complications pulmonaires, telles que la BPCO, afin de permettre une prise en charge plus adaptée et ciblée des patients présentant cette comorbidité. (Liu et al. 2024)

Psoriasis et athérosclérose

La relation entre le psoriasis et l'augmentation du risque d'événements cardiovasculaires est bien documentée dans la littérature médicale. Les directives européennes sur la prévention des maladies cardiovasculaires mettent en avant ce lien en raison des voies pathogénétiques communes impliquant l'inflammation chronique et l'activation des cellules Th1 et Th17.

En 2021, Su et ses collègues ont identifié des gènes différentiellement exprimés communs à l'athérosclérose et au psoriasis en utilisant les profils d'expression génique de la base de données Gene Expression Omnibus (GEO). Cette étude a mis en évidence 16 gènes centraux dans la pathogenèse des deux affections. Ces découvertes renforcent l'importance de surveiller les patients atteints de psoriasis pour les complications cardiovasculaires et de considérer cette affection cutanée comme une maladie systémique complexe nécessitant une prise en charge globale.) (Korman 2019; Kimmel et Lebwohl 2018)

Psoriasis et Diabète de Type 2

Les recherches montrent que les patients atteints de diabète de type 2 (DT2) présentent une résistance accrue à l'insuline et un risque plus élevé de complications lorsqu'ils sont également atteints de psoriasis. Des études ont identifié des loci génétiques et des polymorphismes communs aux deux maladies, suggérant une pathogenèse commune. Ces découvertes soulignent l'importance d'une surveillance et d'une prise en charge intégrée des patients présentant ces comorbidités. (Patrick et al. 2021)

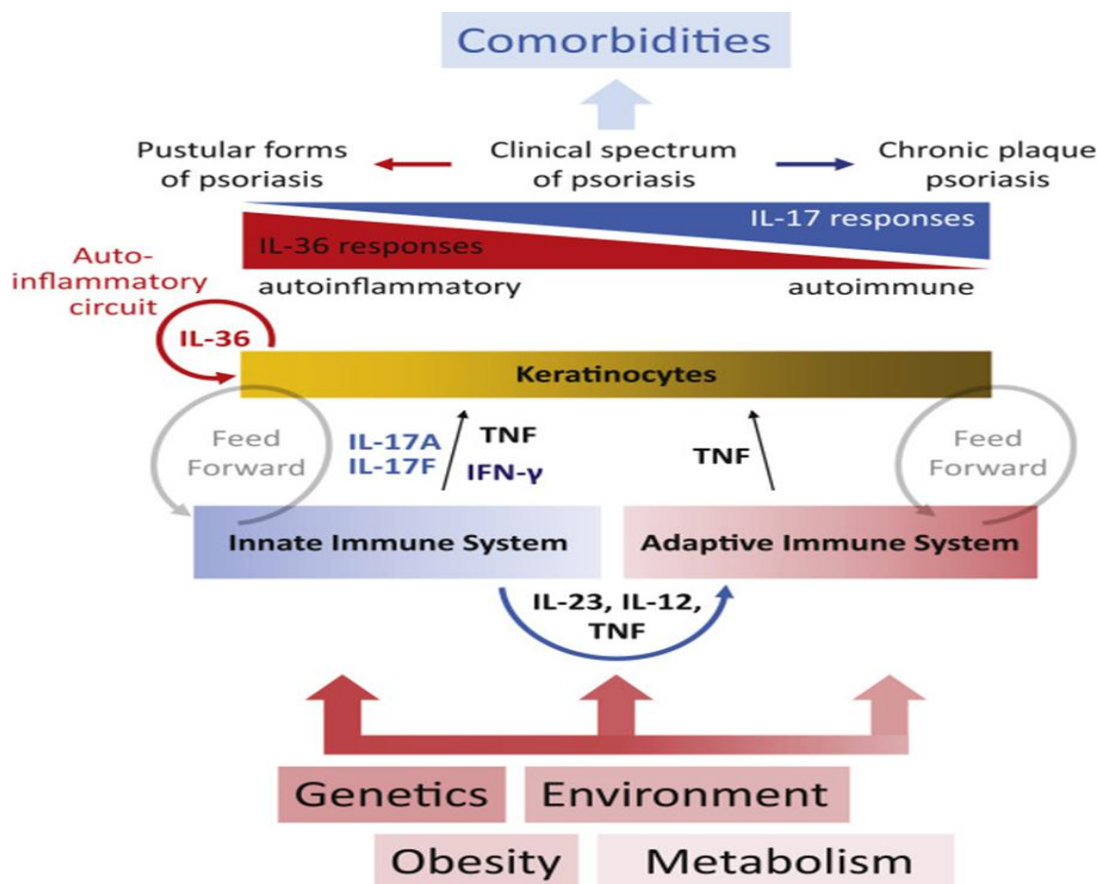






Figure 4: le psoriasis de l'auto-inflammation a l'auto-immunité





(Billi et al. 2019)

Manifestations clinique :

La lésion élémentaire typique du psoriasis est une tache érythémato-squameuse bien délimitée, recouverte de squames sèches. Elle est généralement indolore et peu prurigineuse, bien que 30 % des cas présentent un prurit sévère. Les lésions peuvent apparaître partout sur le corps, avec une prédilection pour les faces d'extension des membres et les surfaces exposées aux microtraumatismes.

Tableau 1: manifestations clinique des différents types du psoriasis

Type	Manifestation clinique	Photo
Psoriasis en plaque	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Forme la plus courante (80-90 % des cas) ▪ Plaques érythémateuses et squameuses bien délimitées ▪ Localisation fréquente : cuir chevelu, tronc, coudes, genoux ▪ Parfois associé au phénomène de Koebner ou signe d'Auspitz ▪ Peut entraîner des démangeaisons, douleurs et réduire la qualité de vie 	
Psoriasis en gouttes	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Forme moins fréquente (2 % des cas) ▪ Apparition soudaine de petites lésions en goutte ▪ Souvent déclenché par une infection respiratoire (par exemple, streptococcique) 	
Psoriasis érythrodermique	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Forme grave (2-3 % des cas) ▪ Érythème généralisé couvrant jusqu'à 75 % du corps ▪ Accompagné de desquamation, œdème et parfois fièvre ▪ Requiert une prise en charge urgente 	
Psoriasis pustuleux	<p><u>Manifestations clinique :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Forme rare ▪ Présence de pustules stériles sur une peau rouge et enflammée ▪ Peut être localisé (ex. : paumes, plantes) ou généralisé <p><u>facteurs Déclencheurs :</u> grossesse, infections, sevrage de corticostéroïdes</p>	

<p>Psoriasis inversé (psoriasis des plis)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Plaques rouges, lisses, peu ou pas squameuses ▪ Localisation dans les plis (aisselles, plis inguinaux, interfessiers) ▪ Irritation fréquente due à la macération <p><u>Facteurs déclencheurs :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Macération (chaleur, transpiration) ; Frottements cutanés (vêtements serrés, surpoids) ▪ Infections fongiques secondaires 	
<p>Psoriasis unguéal (psoriasis de l'ongle)</p>	<p><u>Manifestations cliniques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Piqûres unguéales ▪ Onycholyse (décollement de l'ongle) ▪ Épaississement sous-unguéal, coloration brunâtre ▪ Parfois douloureux, peut gêner les activités manuelles <p><u>Facteurs déclencheurs:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Microtraumatismes répétés (manucure, sport, travail manuel) ▪ Psoriasis articulaire associé (souvent présent) 	
<p>Scalp psoriasis</p>	<p><u>Manifestations cliniques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Plaques épaisses, squameuses, prurigineuses ▪ Bien délimitées, parfois étendues <p><u>Facteurs déclencheurs :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Stress ▪ Produits capillaires irritants ▪ Grattage répétitif ▪ Froid et sécheresse climatique 	
<p>Psoriasis génital</p>	<p><u>Manifestations cliniques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lésions rouges bien limitées, souvent non squameuses ▪ Localisation : gland, vulve, plis inguinaux, périnée ▪ Souvent confondu avec une infection ou une dermatite <p><u>Facteurs déclencheurs :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Macération, humidité, rapports sexuels ▪ Sous-vêtements synthétiques ou trop serrés ▪ Irritation par produits d'hygiène ou protections menstruelles 	

(Kimmel et Lebwohl 2018; Kim et al. 2017; Ammar et al. 2014)

Évaluation du Psoriasis

L'évaluation de la gravité du psoriasis est un processus clinique complexe combinant des critères subjectifs et objectifs. Le score PASI (Psoriasis Area and Severity Index) est couramment utilisé comme référence pour déterminer la gravité de la maladie. Les cliniciens visent généralement une réduction significative du score (PASI 75, PASI 90 ou PASI 100) comme objectif principal du traitement. (Chen et al. 2023)

Récemment, la qualité de vie est devenue un paramètre clé dans les études cliniques, avec une attention croissante portée à son évaluation via l'indice de qualité de vie dermatologique (DLQI). Le psoriasis peut en effet restreindre les activités quotidiennes, nuire au bien-être social et psychologique, et affecter également les proches. Les sentiments de honte et de culpabilité, particulièrement chez les patients atteints de psoriasis modéré à sévère, augmentent le risque de dépression et peuvent même entraîner des pensées suicidaires. Cependant, les dermatologues prêtent souvent moins attention à l'impact du psoriasis sur la qualité de vie. Il est donc crucial de reconnaître le lien entre la gravité de la maladie et ses effets sur le bien-être physique, social et mental, et de réduire autant que possible les conséquences émotionnelles, mentales et physiques invalidantes liées au psoriasis. (Chen et al. 2023)

L'évaluation de la qualité de vie, mesurée par l'indice DLQI, est positivement corrélée à la gravité de la maladie chez les patients atteints de psoriasis, particulièrement en fonction du score PASI. Il est donc recommandé aux cliniciens de traiter le DLQI comme un indicateur important dans la gestion du psoriasis, afin de mieux évaluer et atténuer les impacts physiques, sociaux et psychologiques liés à la sévérité de la maladie. (Chen et al. 2023)

Prise en Charge du Psoriasis (Kimmel et Lebwohl 2018; CBIP; Sbidian et al. 2023)

Le traitement du psoriasis dépend de la sévérité et de la réponse des patients aux thérapies, qu'elles soient locales ou systémiques.

Mesures Pharmacologiques

Traitement local pour les formes légères à modérées de psoriasis en plaques :

Corticostéroïdes topiques : Couramment utilisés, parfois associés à un analogue de la vitamine D (comme le calcipotriol ou le tacalcitol) pour améliorer l'efficacité. Toutefois, l'action de ces analogues est lente, justifiant leur association avec des corticostéroïdes pour un début de traitement.

Corticostéroïdes et acide salicylique : Recommandés pour les cas d'hyperkératose importante.

Dithranol : Bien que parfois utilisé, ses effets secondaires (irritations cutanées) et son instabilité réduisent son utilité.

Goudron : A une place limitée, principalement pour l'hyperkératose du cuir chevelu.

Traitement systémique pour les formes modérées à sévères :

Photothérapie (PUVA, UVB) : Utilisée dans les formes modérées. Bien que les psoralènes ne soient plus disponibles en Belgique, ils peuvent être importés.

Immunosuppresseurs classiques : Le méthotrexate et la ciclosporine sont les plus utilisés pour les formes sévères.

Biothérapies et traitements avancés : En cas d'échec des traitements classiques, on peut recourir aux inhibiteurs du TNF, des interleukines, voire en théorie aux inhibiteurs de JAK. Cependant, il n'existe pas de données suffisantes pour déterminer un traitement de première ligne parmi ces derniers traitements.

Autres options : Le fumarate de diméthyle, l'aprémilast et le deucravacitinib peuvent être envisagés, bien que leur efficacité comparative reste à confirmer. Ces derniers sont des traitements oraux, contrairement aux biothérapies injectables. Ils sont particulièrement adaptés aux formes modérées de psoriasis, avec faible PASI mais atteinte localisée gênante (ongles, plis, cuir chevelu, génital), offrant une alternative pratique aux topiques ou aux biothérapies.

Acitrétine : Essentiellement utile pour certaines formes de psoriasis palmoplantaires ou pustuleux.

Les anticorps : Selon la revue Cochrane de (Sbidian et al. 2023) plusieurs anticorps monoclonaux se sont révélés efficaces dans le traitement du psoriasis modéré à sévère, notamment

- Les agents anti-TNF α (comme adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol) sont des traitements plus anciens qui conservent une utilité, notamment en présence de comorbidités inflammatoires (arthrite psoriasique, maladies inflammatoires de l'intestin). Cependant, leur efficacité dans le psoriasis cutané pur est généralement inférieure à celle des nouvelles générations de biothérapies, notamment les anti-IL-17 et anti-IL-23, selon les données comparatives de la revue.
- L'ustekinumab, qui cible à la fois l'IL-12 et l'IL-23, offre une efficacité modérée et reste bien toléré. Toutefois, d'après la revue, il est moins performant que les anti-IL-23 plus spécifiques. Bien qu'il soit moins souvent prescrit aujourd'hui, il peut être envisagé chez les patients recherchant une fréquence d'injection réduite et une bonne tolérance.
- Les anti-IL-23, incluant le guselkumab, le risankizumab et le tildrakizumab, se distinguent par leur excellente efficacité à long terme et leur bon profil de tolérance. Guselkumab et risankizumab, en particulier, présentent une forte probabilité d'atteindre des réponses PASI 90 ou PASI 100 avec une certitude de preuve très élevée. Leurs schémas d'administration espacés (toutes les 8 à 12 semaines) sont également un avantage pour l'observance.
- Les anticorps ciblant l'interleukine 17 (IL-17), comme le secukinumab, l'ixekizumab, le brodalumab et le bimekizumab, sont parmi les traitements les plus efficaces pour le psoriasis modéré à sévère. Selon la revue, certains de ces traitements (notamment ixekizumab et bimekizumab) ont atteint les meilleurs taux de réponse clinique (PASI 90), avec un niveau de certitude très élevé. Leur efficacité rapide et marquée en fait une option de premier plan, notamment en cas de poussées inflammatoires importantes.

(Kimmel et Lebwohl 2018; CBIP, s. d.-a; Sbidian et al. 2023)

Mesures Non Pharmacologiques

Les mesures non pharmacologiques dans la gestion du psoriasis sont essentielles et comprennent plusieurs approches fondées sur des comportements de santé :

Arrêt du tabagisme et réduction de la consommation d'alcool : Cruciaux, car ces facteurs aggravent souvent la maladie. (Naldi 1998)

Maintien d'un poids santé : À travers une alimentation équilibrée et une activité physique régulière, contribuant à améliorer les réponses au traitement (Jensen et Skov 2017) Des preuves suggèrent fortement que l'obésité, par le biais de voies pro-inflammatoires, prédispose au développement du psoriasis, et les personnes obèses répondent moins favorablement aux traitements par rapport à celles ayant un IMC plus faible (Mease et al. 2022).

Gestion du stress : Par des techniques de relaxation ou des thérapies psychologiques pour minimiser l'intensité des symptômes, car le psoriasis est associé à un risque accru de stress et de dépression (Rousset et Halioua 2018). Ces stratégies visent à optimiser la qualité de vie des patients et à favoriser une approche holistique de la prise en charge du psoriasis.

L'intervention diététique pourrait réduire la gravité du psoriasis et améliorer probablement la qualité de vie. Elle réduit l'IMC chez les personnes obèses par rapport aux soins habituels, tandis que l'intervention diététique combinée avec un programme d'exercice améliore probablement la gravité du psoriasis et l'IMC par rapport à l'information uniquement (preuves de qualité modérée). (Chisholm et al. 2017; Ko et al., 2019.)

Gestion des Réponses Sous-Optimales aux Biologiques dans les Formes Sévères :

(Speeckaert et al.2024;)

Pour les patients atteints de psoriasis modéré à sévère qui ne répondent pas adéquatement aux biologiques, une approche systématique est recommandée. Si un patient présente une non-réponse primaire ou une perte secondaire de réponse, les recommandations incluent :

1. Suivi des Niveaux de Médicaments et des Anticorps Anti-Médicament (ADAs)

Ajustement du traitement : Adapter le traitement en fonction des niveaux de médicaments et de la présence d'anticorps anti-médicament.

Passage à un autre biologique : En cas d'inefficacité ou de perte de réponse, il est conseillé de passer à un autre biologique plutôt que d'augmenter la dose, surtout en Belgique où l'escalade de dose n'est pas remboursée.

2. Facteurs Externes

Poids : Le poids du patient peut influencer la réponse au traitement.

Infections : La présence d'infections peut affecter l'efficacité des traitements.

Stress : Le stress peut diminuer l'efficacité des biologiques.

Observance du traitement : Assurer une bonne observance du traitement est crucial pour obtenir une réponse optimale.

3. Association avec des Traitements Topiques ou Systémiques Traditionnels

Combinaisons thérapeutiques : L'association de traitements topiques ou systémiques traditionnels peut améliorer les résultats chez les patients avec une réponse sous-optimale.

La prise en charge du psoriasis varie selon la réponse du patient aux traitements locaux et systémiques, avec une attention particulière portée aux réponses sous-optimales aux biologiques. Les stratégies thérapeutiques doivent être ajustées en fonction des résultats cliniques, des attentes des patients et des facteurs externes influençant l'efficacité du traitement. (Speeckaert et al.)

Objectifs du Traitement du Psoriasis Modéré à Sévère (Griffiths et al. 2021; Speeckaert et al., 2024)

La définition du psoriasis modéré à sévère varie à l'échelle mondiale. Dans plusieurs pays européens, il est souvent caractérisé par :

- Atteinte de plus de 10 % de la surface corporelle.
- Indice de gravité du psoriasis (PASI) supérieur ou égal à 10.
- Qualité de vie altérée avec un indice de qualité de vie dermatologique (DLQI) dépassant 10.
- En présence de ces facteurs, on peut également considérer l'impact psychologique, social et physique de la maladie, notamment en cas de dépression ou d'anxiété, ou lorsque le psoriasis localisé ne répond pas aux traitements topiques et entraîne des troubles fonctionnels ou un inconfort important.

Cadre de Traitement Évolué (Speeckaert et al., 2024;)

Le cadre de traitement des formes modérées à sévères du psoriasis a évolué de manière significative. Le Conseil international du psoriasis recommande désormais une approche simplifiée qui abandonne les catégories de gravité (légère, modérée, sévère) au profit d'une

distinction binaire entre les patients pouvant être traités avec des thérapies topiques et ceux nécessitant un traitement systémique. Les patients nécessitant un traitement systémique sont définis par l'un des critères suivants :

Atteinte de plus de 10 % de la surface corporelle.

Psoriasis affectant des zones spécifiques comme le cuir chevelu, le visage, les paumes.

Résistance aux traitements topiques.

Recommandations de Traitement (Speeckaert et al., à paraître; Griffiths et al. 2021)

Dans certains pays, les recommandations de traitement ont également évolué pour permettre l'utilisation simultanée de thérapies systémiques comme les produits biologiques ou les agents oraux, en plus de la photothérapie, sans devoir suivre un ordre séquentiel strict. Au Royaume-Uni, les patients peuvent accéder à ces thérapies innovantes s'ils souffrent de psoriasis depuis plus de six mois, avec un PASI et un DLQI supérieurs à 10, et s'ils n'ont pas bien répondu aux traitements systémiques conventionnels, comme le méthotrexate.

Approche « Traiter Selon la Cible » (Speeckaert et al., à paraître)

À l'échelle mondiale, une approche « traiter selon la cible » est de plus en plus adoptée pour mieux contrôler la maladie et améliorer les résultats. Un objectif réaliste consiste à atteindre :

PASI inférieur ou égal à 2.

Évaluation globale du médecin indiquant une peau claire ou presque claire (réduction de 90 % du PASI initial).

DLQI inférieur à 5

Les aryl-recepteurs hydrocarbon :

Depuis son identification par le groupe d'Alan Poland en 1976, le récepteur des hydrocarbures aryliques (AHR) et ses voies de signalisation demeurent un sujet clé en toxicologie. L'AHR est un facteur de transcription activé par un ligand, impliqué dans divers processus cellulaires, tels que le cycle cellulaire, la croissance, la cytotoxicité et les réponses immunitaires.

Ce récepteur appartient à la famille des protéines PAS (Per-ARNT-Sim) et est composé de plusieurs domaines :

- ✓ Un signal de localisation nucléaire (NLS) situé au niveau N-terminal.
- ✓ Un domaine hélice-boucle-hélice (bHLH) pour la liaison à l'ADN.
- ✓ Deux domaines PAS : PAS-A pour la dimérisation et PAS-B pour la liaison du ligand.
- ✓ Un domaine d'activation de la transcription (TAD) situé au niveau C-terminal, qui cible
 - ✓ les promoteurs de gènes.

(Napolitano et al. 2021)

L'implication des AHR dans le psoriasis :

Le rôle de l'Aryl Hydrocarbon Receptor (AhR) dans le psoriasis a récemment suscité un intérêt croissant. Ce récepteur, impliqué dans la régulation immunitaire et cutanée, joue un double rôle selon les contextes d'activation. Son activation par des agonistes naturels, tels que le 6-formylindolo(3,2-b)carbazole (FICZ), a montré des effets bénéfiques dans des modèles de psoriasis induit, en réduisant l'inflammation cutanée et l'épaisseur de l'épiderme, tout en limitant l'infiltration cellulaire et la production de médiateurs pro-inflammatoires, comme le facteur de nécrose tumorale (TNF- α). À l'inverse, son activation par des agonistes exogènes tels que le 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine (TCDD), un polluant environnemental, peut favoriser le développement du psoriasis. Cette activation pathologique entraîne une altération de la barrière cutanée et une augmentation de la libération de cytokines inflammatoires, deux facteurs déterminants de la maladie. Ces réponses toxicologiques perturbent les fonctions physiologiques de l'AhR. (Napolitano et al. 2021)

Chez les patients psoriasiques, la surexpression de la kynuréninase diminue les agonistes endogènes de l'AhR, affaiblissant ses fonctions protectrices. Cela souligne l'intérêt potentiel

d'une activation ciblée de ses signaux physiologiques pour le traitement du psoriasis. Par ailleurs, l'inhibition de l'AhR à l'aide d'antagonistes aggrave l'expression des gènes associés au psoriasis, exacerbant les symptômes inflammatoires. Le gène *CYP1A1*, une cible directe de l'AhR, est fortement exprimé dans les lésions psoriasiques. Cette surexpression, combinée à la colocalisation de l'AhR et de l'ARNT dans les noyaux des kératinocytes de l'épiderme inférieur, reflète une activation excessive de la voie AhR. L'activité enzymatique accrue de *CYP1A1* dégrade les ligands endogènes de l'AhR, perturbant ainsi ses signaux physiologiques et compromettant ses effets anti-inflammatoires. Cela contribue à l'inflammation chronique et à la prolifération excessive des kératinocytes. (Napolitano et al. 2021)

De manière significative, l'expression de l'AhR et de *CYP1A1* dans les lésions psoriasiques est corrélée à l'épaisseur accrue de l'épiderme et à une densité élevée de cellules inflammatoires, renforçant l'idée que la surexpression et l'activation excessive de l'AhR participent à la pathogenèse du psoriasis. De plus, le psoriasis est marqué par une dérégulation du métabolisme du tryptophane dans la peau, entraînant une diminution des produits naturels activant l'AhR, tels que le FICZ, ce qui réduit l'activation du récepteur. Cette carence augmente l'expression des cytokines IL-22, IL-17A et IL-23, qui jouent un rôle central dans la prolifération des kératinocytes et l'inflammation. En modulant cette voie, l'AhR contrôle non seulement l'expression de l'IL-22, mais aussi la différenciation des cellules Th17, des acteurs clés dans la pathogenèse du psoriasis. (Napolitano et al. 2021)

Chez les patients psoriasiques, l'expression accrue de l'AhR dans les cellules mononucléées du sang périphérique et dans les biopsies cutanées est corrélée à des niveaux élevés de cellules Th22 et d'IL-22. Cette cytokine, en synergie avec d'autres médiateurs pro-inflammatoires, inhibe la différenciation terminale des kératinocytes, favorisant l'apparition des plaques caractéristiques du psoriasis. En outre, des études récentes ont révélé que les cellules endothéliales vasculaires (CVE), qui régulent le recrutement des leucocytes sur le site de l'inflammation, sont également influencées par l'AhR. La stimulation de ce récepteur sur les CVE réduit le recrutement des neutrophiles dans la peau, limitant ainsi l'aggravation de l'inflammation. (Napolitano et al. 2021)

Enfin, des agonistes synthétiques de l'AhR, tels que le tapinarof, qui imitent les effets du FICZ, ont montré des résultats prometteurs. Ces composés réduisent l'expression des cytokines proinflammatoires et favorisent la différenciation des kératinocytes dans des modèles de peau humaine, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives pour le traitement du psoriasis. La modulation

ciblée de l'AhR pourrait non seulement limiter l'inflammation mais également restaurer la fonction de la barrière cutanée, offrant une alternative thérapeutique innovante pour cette maladie chronique invalidante. (Napolitano et al. 2021)

Rôle de l'Aryl Hydrocarbon Receptor dans le Psoriasis

L'AhR dans le psoriasis a récemment suscité un intérêt croissant. AhR est un récepteur impliqué dans la régulation immunitaire et cutanée. Son activation par des agonistes naturels, tels que le 6-formylindolo(3,2-b)carbazole (FICZ), a montré des effets bénéfiques dans des modèles de psoriasis induit, réduisant l'inflammation cutanée et l'épaisseur de l'épiderme, tout en limitant l'infiltration cellulaire et la production de médiateurs pro-inflammatoires comme le facteur de nécrose tumorale (TNF- α). En revanche, l'inhibition d'AhR avec des antagonistes exacerbe l'expression des gènes liés au psoriasis, aggravant ainsi les symptômes inflammatoires. (Lin et al. 2024; Napolitano et al. 2021)

Le psoriasis est également marqué par une dérégulation du catabolisme du tryptophane dans la peau, ce qui entraîne une diminution des produits naturels activant AhR, tels que FICZ, et donc une réduction de l'activation de ce récepteur. Cela conduit à une augmentation de l'expression des cytokines IL-22, IL-17A et IL-23, toutes impliquées dans la prolifération des kératinocytes et l'inflammation. En modifiant cette voie, AhR contrôle non seulement l'expression d'IL-22, mais joue également un rôle crucial dans la différenciation des cellules Th17, des acteurs clés dans la pathogenèse du psoriasis. (Lin et al. 2024; Napolitano et al. 2021)

Chez les patients psoriasiques, on a observé une augmentation de l'expression d'AhR dans les cellules mononucléées du sang périphérique et dans les biopsies cutanées, corrélée à des niveaux élevés de cellules Th22 et d'IL-22. L'IL-22, en synergie avec d'autres cytokines pro-inflammatoires, inhibe la différenciation terminale des kératinocytes, ce qui contribue à l'apparition des plaques épidermiques typiques du psoriasis. (Lin et al. 2024; Napolitano et al. 2021)

Des recherches récentes ont révélé que les cellules endothéliales vasculaires (CVE), qui régulent le recrutement des leucocytes sur le site de l'inflammation, sont également influencées par AhR. La stimulation de ce récepteur sur les CVE réduit le recrutement des neutrophiles dans la peau psoriasique, limitant ainsi l'aggravation de l'inflammation. Ces résultats soulignent l'importance d'AhR comme cible thérapeutique potentielle pour contrôler la réponse inflammatoire dans le psoriasis. (Lin et al. 2024; Napolitano et al. 2021)

Des agonistes synthétiques d'AhR, comme le tapinarof, qui imitent les effets de FICZ, ont montré des résultats prometteurs en réduisant l'expression des cytokines pro-inflammatoires et en favorisant la différenciation des kératinocytes dans des modèles de peau humaine. Ces composés pourraient ouvrir de nouvelles voies pour le traitement du psoriasis en se concentrant sur la modulation d'AhR pour limiter l'inflammation et restaurer la fonction de la barrière cutanée. (Lin et al. 2024; Napolitano et al. 2021)

Signalisation des AHR

La signalisation du récepteur Aryl Hydrocarbon Receptor (AHR) se décompose en deux principales voies : la voie canonique et la voie non canonique. (Kou et Dai 2021)

La voie canonique

L'AHR forme un complexe avec plusieurs chaperons moléculaires, tels que la protéine Hsp90, la protéine interagissant avec AHR (AIP, également connue sous les noms XAP2 et ARA9), et p23, et reste inactif dans le cytoplasme. Lorsqu'un ligand se lie à l'AHR, ce dernier subit un changement de conformation, provoquant la dissociation du complexe AHR/ligand des chaperons. L'AHR est alors transloqué dans le noyau, où il s'hétérodimérise avec l'ARNT (Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator). Ce complexe AHR/ARNT se fixe sur des éléments de réponse à l'AHR (XRE) présents sur les gènes cibles, régulant ainsi leur expression. Les gènes cibles incluent principalement ceux codant pour des enzymes de la superfamille du cytochrome P450 (Cyp1a1, Cyp1a2, Cyp1b1), essentiels pour la détoxification des cancérigènes environnementaux, ainsi que le répresseur de l'AHR (AHRR), qui régule négativement les gènes dépendants de l'AHR. (Kou et Dai 2021)

La voie non canonique

L'AHR activé interagit avec différents facteurs de transcription dans le noyau, se liant ainsi à des éléments d'ADN qui ne sont pas des XRE pour moduler l'expression des gènes. Par exemple, le récepteur des œstrogènes (ER) peut interagir avec le complexe AHR/ARNT, même en l'absence d'un ligand pour ER. De plus, l'AHR influence des kinases comme Src, qui se dissocie de l'AHR pour activer les voies MAPK et FAK, contribuant ainsi à la migration cellulaire et à l'inflammation. Il a également été montré que KLF6, un suppresseur de tumeurs, interagit avec l'AHR, menant à une régulation spécifique de l'expression génétique. (Kou et Dai 2021)

En outre, des preuves croissantes indiquent que l'AHR peut moduler directement l'activité du NF- κ B via l'association avec RELA ou RELB, ou indirectement en supprimant SOX2. Étant

donné que la majorité des promoteurs des gènes régulés par l'AHR ne contiennent pas de séquences XRE, il est probable que l'AHR interagisse avec de nombreux autres facteurs nucléaires pour contrôler l'expression des gènes en réponse à divers ligands exogènes et endogènes. (Kou et Dai 2021)

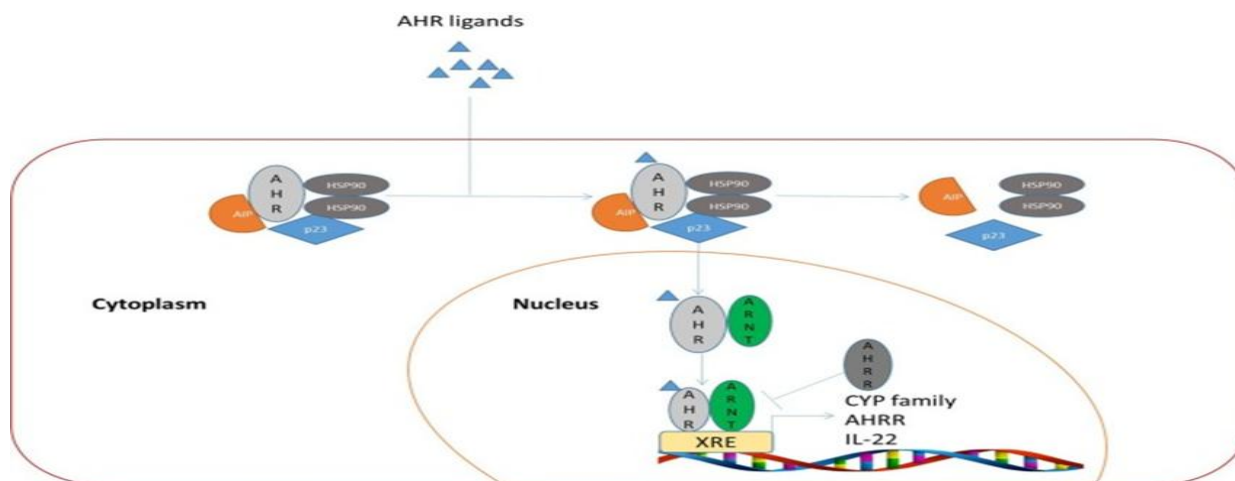


Figure 5: mécanisme de signalisation médié par le récepteur AhR (Kou et Dai 2021)

Ligands des AHR

La 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxine (TCDD), un sous-produit de l'agent orange, est un agoniste de l'AHR, identifié en raison de l'acné chlorée qu'elle provoque. D'autres composés similaires, tels que les hydrocarbures aromatiques halogénés et polynucléaires, comme les polychlorobiphényles (PCB) et le benzo[a]pyrène, sont aussi des agonistes de l'AHR, bien que leur affinité et leur efficacité varient. (Kou et Dai 2021)

Les fonctions physiologiques de l'AHR ont été révélées grâce à l'étude des souris déficientes en AHR et à la découverte de ligands endogènes, dont plusieurs métabolites du tryptophane (comme l'indirubine et la kynurénine). Ces métabolites sont produits par des processus tels que le métabolisme microbien et la photo-oxydation. D'autres ligands endogènes incluent le lumichrome, la bilirubine et la lipoxine A4, qui régulent l'activité de l'AHR et influencent l'homéostasie. (Kou et Dai 2021)

En modifiant les niveaux d'activation de l'AHR, ces ligands peuvent avoir des implications thérapeutiques. Par exemple, la modulation de l'AHR par des agonistes ou des antagonistes spécifiques pourrait potentiellement être utilisée pour traiter des maladies inflammatoires chroniques comme le psoriasis, en influençant les réponses immunitaires et la prolifération cellulaire. (Kou et Dai 2021)

Les agonistes des AHR

La découverte :

Les propriétés anti-inflammatoires du 3,5-dihydroxy-4-isopropylstilbène ont été découvertes dans les années 1990 par le laboratoire de John Webster à l'Université Simon Fraser en Colombie-Britannique, Canada. Lors de recherches sur les nématodes du genre *Heterorhabditis*, les chercheurs ont observé que les insectes infectés mouraient rapidement sans se décomposer immédiatement. Ils ont identifié une molécule, produite par la bactérie symbiotique *Photorhabdus luminescens* présente dans l'intestin des nématodes, comme étant responsable de cette putréfaction retardée. Cette molécule, dotée d'une structure stilbène (3,5-dihydroxy-4-isopropylstilbène), a été nommée tapinarof. (Aoki et Orfali 2023; Bissonnette et al. 2023)

Outre ses propriétés anti-inflammatoires, le 3,5-dihydroxy-4-isopropylstilbène a également montré des effets antibiotiques, aidant les nématodes et leurs bactéries symbiotiques à prévenir la putréfaction rapide des insectes morts. Ce métabolite a révélé une forte affinité pour les récepteurs aryl hydrocarbène (AhR). Ces découvertes ont conduit à la formulation du 3,5-dihydroxy-4-isopropylstilbène sous forme de crème topique, aujourd'hui utilisée comme traitement prometteur pour des maladies inflammatoires comme le psoriasis, offrant ainsi une nouvelle option thérapeutique innovante. (Aoki et Orfali 2023)

Tapinarof : Une Nouvelle Avancée pour le Traitement du Psoriasis

Le tapinarof (a été approuvé pour le traitement du psoriasis aux États-Unis en 2022), un composé de stilbène doté de deux groupes phénols, se distingue par ses puissantes propriétés antioxydantes, caractéristiques partagées avec de nombreux dérivés de stilbène et polyphénols. Il neutralise efficacement diverses espèces réactives de l'oxygène, notamment le peroxy-nitrite, les anions superoxydes, l'oxygène singulet, ainsi que les radicaux peroxy et hydroxy. Cette activité antioxydante semble être attribuée à ses propriétés chimiques intrinsèques ainsi qu'à sa capacité à induire partiellement des gènes régulés par la voie Nrf2. (Nogueira et al. 2022)

D'origine naturelle, le tapinarof (GSK2894512) est un polyphénol produit par des bactéries, structurellement et fonctionnellement distinct des polyphénols d'origine végétale tels que le resvératrol. Il agit principalement par sa liaison spécifique au récepteur aryl hydrocarboné (AhR), permettant une régulation ciblée de gènes impliqués dans le psoriasis, tels que l'IL-17. Cette spécificité d'action est cruciale, car les effets biologiques de l'AhR varient considérablement en fonction du type de ligand utilisé. Contrairement à d'autres ligands de

l'AhR, le tapinarof offre une modulation unique des voies inflammatoires, contribuant ainsi à ses effets thérapeutiques distincts. (Nogueira et al. 2022)

Une Alternative aux Traitements Topiques et Systémiques Actuels

Historiquement, le traitement du psoriasis léger à modéré reposait principalement sur des thérapies topiques classiques telles que les corticostéroïdes, les dérivés de la vitamine D, les rétinoïdes, l'anthraline et le goudron de houille comme cité précédemment. Bien que ces options soient efficaces, elles présentent des limites notables. Les corticostéroïdes, par exemple, sont sujets à des restrictions en raison de leur potentiel à induire une tachyphylaxie et une récurrence des symptômes après leur arrêt. De même, les dérivés de la vitamine D et les rétinoïdes sont souvent associés à des irritations cutanées, limitant leur acceptabilité chez les patients, notamment pour des zones sensibles comme le visage. (CBIP, s. d.-a)

Pour les formes sévères de psoriasis, les traitements systémiques et biologiques ciblant l'axe interleukine (IL)-23/IL-17 ont considérablement amélioré la prise en charge. Cependant, la majorité des patients atteints de psoriasis modéré continuent de dépendre principalement de traitements topiques, souvent jugés insuffisants en termes d'efficacité et de tolérance. Cela souligne un besoin urgent de nouvelles options thérapeutiques plus sûres et mieux tolérées. (Sbidian et al. 2023)

Les agonistes des récepteurs aryl hydrocarbonés (AhR) présentent un intérêt majeur par rapport aux traitements systémiques et topiques existants. Contrairement aux médicaments systémiques tels que les immunosuppresseurs ou les inhibiteurs de cytokines, qui exposent les patients à des effets secondaires importants comme l'immunosuppression généralisée, les agonistes AhR offrent une action ciblée minimisant ces risques. De même, par rapport aux traitements topiques traditionnels souvent associés à des effets indésirables ou à une perte d'efficacité à long terme, les agonistes AhR se distinguent par leur capacité à moduler des mécanismes fondamentaux du psoriasis avec une meilleure tolérance et des effets potentiellement plus durables. (Aoki et Orfali 2023; CBIP, s. d.-a)

Le Rôle Prometteur du Tapinarof

En tant qu'agoniste spécifique de l'AhR, le tapinarof offre une alternative innovante et ciblée, adaptée à la prise en charge des patients pour lesquels les traitements conventionnels présentent des limites. Sa double activité, combinant propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes, en fait une option prometteuse pour combler les lacunes des traitements actuels. En ciblant directement les voies dérégulées dans le psoriasis tout en minimisant les effets

secondaires associés aux approches classiques, le tapinarof pourrait transformer les standards de prise en charge de cette maladie inflammatoire chronique. (Bissonnette et al. 2021)

Malgré les avancées considérables apportées par les traitements biologiques et les agents systémiques ciblant des voies immunitaires majeures, comme l'axe IL-23/IL-17, la majorité des patients atteints de psoriasis continue de recourir principalement aux traitements topiques. Ces derniers restent le pilier de la prise en charge, avec une préférence marquée pour les émoullissants, corticostéroïdes et les dérivés de la vitamine D. (CBIP,)

Cependant, les corticostéroïdes topiques sont limités par leur utilisation à court terme et leur localisation, en raison des risques de tachyphylaxie et de récurrence lors de l'arrêt ou de la réduction de leur application. D'autres agents, tels que les dérivés de la vitamine D et les rétinoïdes, sont souvent associés à des effets indésirables, notamment des irritations cutanées. (CBIP, s. d.-a) Dans ce contexte, le tapinarof émerge comme une solution innovante, répondant à la nécessité de traitements topiques efficaces et mieux tolérés, adaptés aux besoins des patients.

Profil Pharmacocinétique du Tapinarof

Selon une étude menée par (Bissonnette et al. 2018) , le tapinarof présente une faible exposition systémique, avec la majorité des échantillons inférieurs à la limite de quantification (BQL). Au fil du temps, les concentrations plasmatiques du médicament diminuent, probablement en raison d'un processus de réparation de la barrière cutanée qui réduit l'absorption ou la rétention du médicament dans le plasma. Tout au long de l'étude, le tapinarof reste le principal composé circulant, tandis que son métabolite, le sulfate de tapinarof, est indétectable dans les échantillons de plasma. Cela suggère que le tapinarof est largement éliminé sous sa forme active. Enfin, aucune anomalie n'a été observée concernant l'allongement de l'intervalle QT ou d'autres paramètres cardiodynamiques, indiquant une sécurité cardiovasculaire satisfaisante pour le médicament.

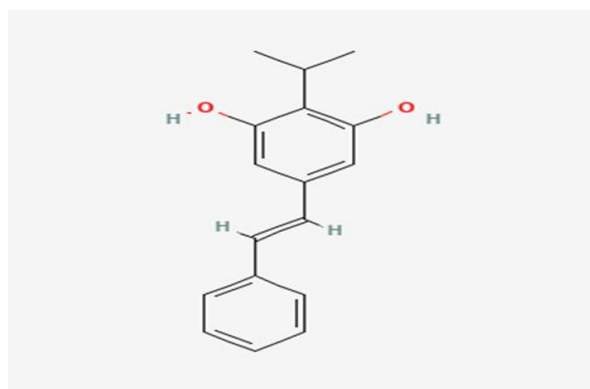


Figure 6: structure chimique du tapinarof (PubChem, s. d.)

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action du tapinarof (figure 6) repose sur l'activation du récepteur aryl hydrocarboné (AhR). Lorsqu'il se lie à ce récepteur, un complexe tapinarof-AhR se forme et se

déplace vers le noyau cellulaire, où il se lie au translocateur nucléaire AhR (ARNT). Ce complexe agit alors comme un facteur de transcription capable de se lier à des sites spécifiques sur l'ADN, modulant ainsi l'expression des gènes sensibles à AhR. Cette activation entraîne une régulation à la baisse des cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-17A et l'IL-17F, qui sont des acteurs majeurs dans le psoriasis, contribuant ainsi à l'effet thérapeutique rapide du tapinarof. (Aoki et Orfali 2023; Nogueira et al. 2022)

En plus de son action sur les cytokines, l'activation de l'AhR par le tapinarof induit une réduction du stress oxydatif par la voie du facteur nucléaire érythroïde 2 lié au facteur 2 (Nrf2), tout en piégeant directement les espèces réactives de l'oxygène. Par ailleurs, le tapinarof favorise la normalisation de la barrière cutanée en augmentant l'expression de protéines essentielles à la différenciation des kératinocytes, telles que la filaggrine et la loricrine, renforçant ainsi l'intégrité de la peau. Ces mécanismes combinés expliquent le profil clinique distinctif du tapinarof, qui a montré une efficacité significative dans le traitement des maladies inflammatoires cutanées, telles que le psoriasis et la dermatite atopique. (Aoki et Orfali 2023; Nogueira et al. 2022)

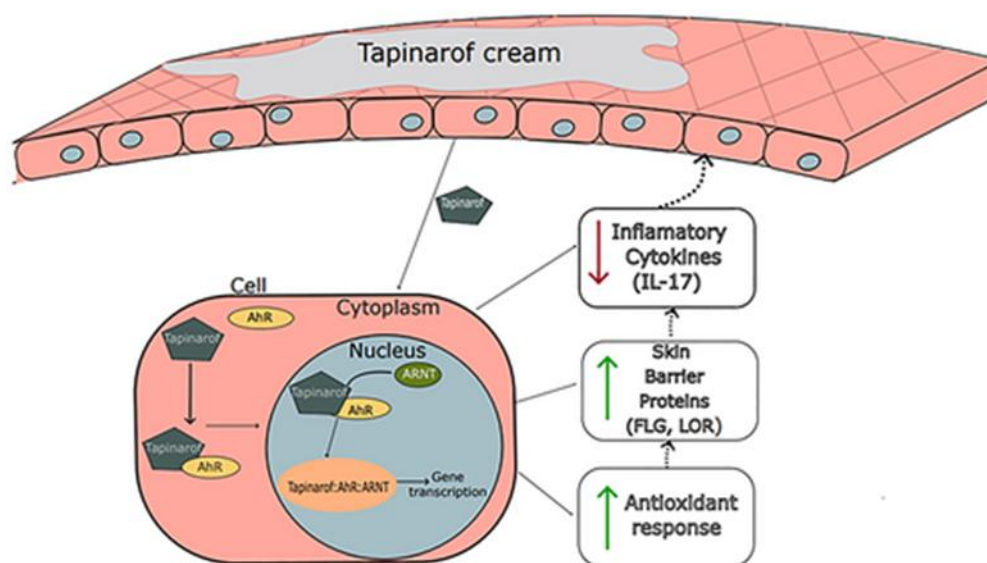


Figure 7: mécanisme d'action du tapinarof (Nogueira et al. 2022)

Indications validés du tapinarof en dermatologie :

Le Tapinarof crème 1% est un traitement topique non stéroïdien dont les indications officielles validées incluent le psoriasis en plaques chez l'adulte et la dermatite atopique chez l'adulte ainsi que les enfants à partir de 2 ans. Approuvé par la FDA depuis 2022 pour le psoriasis et plus récemment dès décembre 2024 pour la dermatite atopique, le Tapinarof offre une option thérapeutique efficace et bien tolérée. Il se distingue notamment par son profil de

sécurité favorable et son utilisation possible à long terme. Ces indications validées résultent d'essais cliniques rigoureux ayant démontré une amélioration significative des symptômes cutanés et de la qualité de vie des patients souffrant de ces affections inflammatoires chroniques de la peau. (Desai et al. 2023; Hoy 2025)

Benvitimod :

Benvitimod (même ingrédient pharmaceutique actif que le tapinarof) est un nouveau médicament approuvé et commercialisé en Chine depuis 2019. Ce traitement topique du psoriasis implique l'activation du récepteur aryl hydrocarboné (AhR). Ce récepteur joue un rôle clé dans la régulation de la réponse immunitaire et la prolifération des cellules cutanées, particulièrement dans les maladies inflammatoires de la peau comme le psoriasis. Le benvitimod (également connu sous le nom de WBI-1001) a été principalement étudié pour son effet sur les kératinocytes, les cellules de la peau responsables du développement du psoriasis. Il agit en inhibant la voie JAK/STAT3, empêchant ainsi la prolifération excessive des kératinocytes, un phénomène central dans le psoriasis. (Z. Cai et al. 2023)

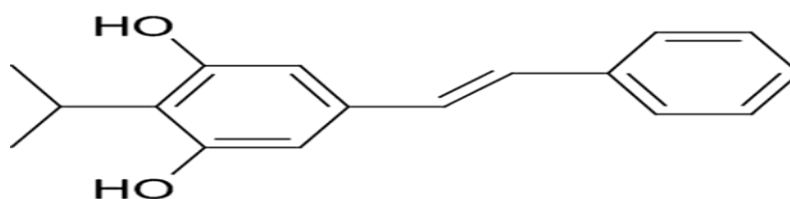


Figure 8: structure chimique de benvitimod (PubChem, s. d.)

Mécanisme d'Action

Bien que les deux traitements activent le récepteur AhR, leurs effets sur la peau diffèrent légèrement. Le benvitimod cible plus directement la voie JAK/STAT3, responsable de la prolifération des cellules cutanées dans le psoriasis. En inhibant cette voie, il réduit l'hyperplasie cutanée, une caractéristique du psoriasis. (Lin et al. 2024)

Le benvitimod inhibe la prolifération des kératinocytes en régulant la voie JAK/STAT3, cruciale pour la prolifération cellulaire et l'inflammation dans le psoriasis. En inhibant les kinases JAK1 et JAK2, il réduit l'activation de STAT3, une protéine clé dans la signalisation cellulaire. MCM6, une protéine essentielle pour la prolifération des kératinocytes, voit son expression diminuée par le benvitimod via l'inhibition des kinases CDK4/6, entravant ainsi la progression du cycle cellulaire et supprimant la prolifération des kératinocytes (Z. Cai et al. 2023).

En activant spécifiquement l'AhR, le benvitimod réduit les cytokines pro-inflammatoires dans le psoriasis, diminuant ainsi l'inflammation cutanée et améliorant les lésions psoriasiques. De plus, il régule les marqueurs de différenciation des kératinocytes, favorisant une différenciation normale et réduisant la prolifération excessive des cellules épidermiques (Z. Cai et al. 2023).

En revanche, le tapinarof agit également via l'activation du récepteur AhR mais semble avoir un effet plus large. Il inclut la réduction des cytokines pro-inflammatoires (comme IL-17), l'amélioration de la barrière cutanée, et une activité antioxydante via la voie AhR-Nrf2. (Nogueira et al. 2022)

Profil pharmacocinétique :

Le benvitimod n'a pas été détecté dans la plupart des échantillons de plasma, démontrant que sa concentration plasmatique était très faible. Sur les 1232 échantillons analysés, des traces de benvitimod ont été trouvées seulement dans 44 échantillons. Le taux de détection pour les doses uniques et multiples était de 3,97 % et 3,69 % respectivement. De plus, dans la majorité des échantillons, la concentration de benvitimod était inférieure à 0,5 ng/mL. Aucun benvitimod n'a été détecté dans le groupe placebo. (Z. Cai et al. 2023)

Effets Secondaires

Les effets indésirables du benvitimod sont principalement des irritations locales telles que des papules folliculaires et de la dermatite de contact. Aucun effet indésirable systémique n'a été rapporté. Pour le tapinarof, les effets secondaires courants incluent la folliculite et la dermatite de contact, mais aucun événement indésirable grave n'a été associé directement au médicament. (Z. Cai et al. 2023; Nogueira et al. 2022)

Discussion

La prise en charge du psoriasis, bien qu'améliorée par l'émergence de biothérapies ciblées, reste encore loin d'être optimale. Les traitements classiques, qu'ils soient topiques, systémiques ou biologiques, présentent des limites importantes : efficacité inconstante, effets indésirables, coûts élevés, ou encore des contraintes en termes de mode d'administration et de suivi. De ce constat émerge la nécessité d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques capables de moduler la maladie de manière plus fine, plus sûre et plus durable. C'est dans ce contexte que les modulateurs des récepteurs des hydrocarbures aromatiques (AHR) suscitent un intérêt croissant. Ces agonistes, dont le tapinarof et le benvitimod sont les représentants les plus avancés, offrent une approche innovante en ciblant à la fois la prolifération kératinocytaire et les voies inflammatoires impliquées dans la pathogenèse du psoriasis.

Le tapinarof, formulé à 1 %, a montré une efficacité cliniquement significative dans les essais de phase III PSOARING 1 et 2, où entre 35,4 % et 40,2 % des patients ont atteint un score PGA de 0 ou 1 à 12 semaines, contre seulement 6 % dans le groupe placebo. Le pourcentage de patients atteignant un PASI 75 variait entre 36,1 % et 47,6 %, attestant de sa capacité à réduire efficacement l'épaisseur des plaques, la desquamation et l'inflammation. Fait remarquable, ce traitement a également démontré un effet rémittent, avec une persistance de la rémission jusqu'à quatre mois après l'arrêt de l'application. C'est un avantage thérapeutique majeur, qui contraste avec la rechute rapide souvent observée avec d'autres topiques.

Sur le plan de la tolérance, le profil est favorable : les effets indésirables, principalement locaux (folliculite, dermatite de contact, rougeurs, démangeaisons, sensations de brûlure), sont le plus souvent bénins, transitoires, et rarement responsables d'un arrêt du traitement. Le tapinarof peut être utilisé sur les zones sensibles, comme le visage ou les plis, sans les effets secondaires classiques des corticoïdes, ce qui renforce son attrait en pratique clinique.

Le benvitimod, également formulé à 1 %, a montré des résultats similaires, avec un PASI 75 atteint chez environ 50,4 % des patients dans des études de phase III. Son principal inconvénient réside dans son schéma posologique plus contraignant, nécessitant une application biquotidienne, ce qui peut affecter l'adhérence au traitement. Néanmoins, ses résultats confirment son efficacité en tant qu'alternative crédible aux traitements topiques traditionnels.

Bien que ces deux molécules reposent sur un mécanisme d'action similaire – la modulation du récepteur AHR – il convient de souligner qu'il s'agit de médicaments distincts, avec des

formulations et des modalités d'utilisation différentes. Le tapinarof, à posologie unique quotidienne, est perçu comme plus pratique, ce qui pourrait favoriser l'adhérence au traitement et donc son efficacité en conditions réelles. D'ailleurs, l'étude de phase III du tapinarof, menée sur une large cohorte de plus de 1000 patients, incluait également des cas de psoriasis sévère, élargissant la portée de ses résultats. Cette étude bien construite renforce la crédibilité du tapinarof par rapport au benvitimod, bien que des essais comparatifs directs soient encore nécessaires pour établir clairement la supériorité d'un traitement sur l'autre.

Les études disponibles montrent une efficacité notable pour les deux molécules dans le traitement du psoriasis léger à modéré. Toutefois, l'étude de phase III menée en 2021 sur le tapinarof semble conférer à ce dernier un léger avantage, notamment en termes de praticité, de robustesse méthodologique et d'adhérence thérapeutique, ce qui pourrait potentiellement réduire le risque d'abandon du traitement par les patients.

En effet, cette étude incluait une large population de 1 025 patients, ce qui renforce la puissance statistique et la validité externe des résultats. Contrairement à l'étude de phase III sur le benvitimod, elle comprenait également des patients atteints de psoriasis sévère, élargissant ainsi la portée clinique des conclusions. À cela s'ajoute un schéma posologique plus simple, avec une application une fois par jour, susceptible d'améliorer l'adhérence en pratique quotidienne. À l'inverse, le benvitimod, bien qu'efficace, nécessite deux applications par jour, ce qui pourrait en limiter l'acceptabilité et la régularité d'utilisation chez certains patients.

Sur le plan de la tolérance, les deux traitements présentent un profil similaire, avec des effets indésirables majoritairement locaux : irritations, érythème, sécheresse cutanée et prurit. Les sensations de brûlure ou de picotement rapportées avec le tapinarof ont été jugées modérées et n'ont pas entraîné d'interruption notable du traitement. Les effets secondaires systémiques, quant à eux, demeurent rares pour les deux molécules. Néanmoins, l'absence de données à long terme constitue une limite majeure, notamment pour les patients susceptibles d'utiliser ces traitements en continu ou de manière répétée.

Enfin, bien que le tapinarof et le benvitimod ciblent le même récepteur AHR, ils diffèrent sur plusieurs plans : formulation galénique, fréquence d'application, conception des essais cliniques et populations étudiées. Ces divergences rendent toute comparaison directe délicate. Des études cliniques comparatives rigoureuses, menées en conditions réelles, sont donc nécessaires pour déterminer le traitement le plus pertinent, en tenant compte à la fois de l'efficacité, de la tolérance et de la praticité.

DISCUSSION

Tableau 2: tableau comparatif entre tapinarof et benvitimod

Critères	Etude 1	Etude 2	Etude 3	Etude 4
Phase d'essai	2	2	3	3
Médicament	Tapinarof 1%	Benvitimod	Tapinarof	Bevitimod
Population d'étude	Patients adultes atteints de psoriasis en plaques avec une surface corporelle impliquée entre 1 % et 15 %, et un score PGA \geq 2 au départ	Patients adultes présentant un psoriasis en plaques couvrant 1 à 10% de la surface corporelle, avec un score d'évaluation globale du médecin (PGA) compris entre 2 et 4.	Patients adultes (\geq 18 ans) atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère, avec un Physician's Global Assessment (PGA) de 3 ou 4 au départ.	Patients adultes atteints de psoriasis en plaques léger à modéré avec une surface corporelle impliquée inférieure à 10 %.
Objectif	Identifier la dose et la fréquence optimales de la crème tapinarof pour maximiser l'efficacité et minimiser les effets indésirables	Évaluer l'efficacité et la sécurité du WBI-1001 topique à 1% chez des patients atteints de psoriasis en plaques léger à modéré.	Évaluer l'efficacité et l'innocuité de la crème Tapinarof chez les patients atteints de psoriasis en plaques	Évaluer l'efficacité et l'innocuité de la crème à 1 % de benvitimod chez des patients atteints de psoriasis en plaques léger à modéré.
La taille de l'échantillon	228 patients répartis en six groupes	61 patients repartis en deux groupes	Environ 1025 patients	732 patients répartis en 3 groupes
La durée de traitement	12 semaines	12 semaines	12 semaines.	12 semaines.
Posologie et fréquence	Différentes doses et fréquences : - Tapinarof 1 % ou 0,5 %, appliqué une ou deux fois par jour. - Véhicule appliqué une ou deux fois par jour (groupes contrôle)	Application topique de WBI-1001 1% en crème ou d'un placebo, deux fois par jour	Application topique de Tapinarof Cream 1% une fois par jour.	Application topique de la crème à 1 % de benvitimod deux fois par jour sur les lésions de psoriasis (matin et soir)
Efficacité	PGA (score 0 ou 1 avec amélioration de \geq 2 grades) à la semaine 12 : - Tapinarof 1 % deux fois par jour : 65 %. - Tapinarof 1 % une fois par jour : 56 %. - Tapinarof 0,5 % deux fois par jour : 46 %. - Tapinarof 0,5 % une fois par jour : 36 %. - Véhicule deux fois par jour : 11 %.	Amélioration du PGA à la semaine 12 : 62,8% dans le groupe WBI-1001 contre 13,0% dans le groupe placebo . - PGA "clair" ou "presque clair" à la semaine 12 : 67,5% des patients sous WBI-1001 contre 4,8% sous placebo. - Variation de la BSA : réduction moyenne de 79,1% avec WBI-1001 contre une augmentation de 9,4% avec le placebo	Une proportion significative de patients (35-40%) a atteint un PGA de 0 ou 1 à 12 semaines. - Réduction marquée du PASI pour une majorité des patients.	- Une proportion significative de patients sous benvitimod a atteint le PASI-75 (supérieur au placebo, similaire au contrôle positif).

DISCUSSION

	- Véhicule une fois par jour : 5 %.			
Tolérance et effets secondaire	- Irritation locale. - Dermate de contact. - Papules folliculaires	Effets indésirables au site d'application plus fréquents avec WBI-1001 qu'avec le placebo. - Intensité légère à modérée.	dermatite, irritations cutanée, céphalée , brulures ou picotement	Rougeur, irritation, sécheresse, desquamation, démangeaisons.
Points fort	Exploration dose-dépendante pour optimiser la posologie. - Résultats solides confirmant l'efficacité de la crème tapinarof 1 % une fois par jour comme posologie optimale.	-Conception rigoureuse -Cible les patients atteints de psoriasis léger à modérée -Évaluation de l'innocuité du traitement -Essai de phase II essentiel pour l'efficacité précoce	- Design rigoureux (randomisé, contrôlé par placebo, en double aveugle). - Efficacité démontrée sur plusieurs critères cliniques. - Profil de sécurité favorable.	Design rigoureux (double aveugle, randomisé, contrôlé). - Comparaison avec placebo et contrôle positif, permettant d'évaluer l'efficacité relative.
Points faible	Petite taille d'échantillon pour certains sous-groupes. - Durée limitée à 12 semaines, absence de données à long terme.	-Taille de l'échantillon potentiellement - Durée de l'étude limitée pour évaluer les effets à long terme petite -Absence de comparaison avec d'autres traitements existants -Variabilité des résultats entre patients	- Durée limitée pour évaluer les effets à long terme. - Population limitée aux adultes, excluant les enfants et adolescents. - Irritations locales observées.	Population limitée à des cas légers à modérés, excluant les cas graves. - Durée limitée à 12 semaines, ne permettant pas d'évaluer les effets à long terme.

(Robbins et al. 2019; Lebwohl et al. 2021) (L. Cai et al. 2020; Bissonnette et al. 2012)

Les modèles précliniques apportent également des éléments clés à la compréhension du potentiel de ces molécules. Chez des souris modèles de psoriasis induit par l'imiquimod, le tapinarof s'est montré capable de réduire significativement l'inflammation cutanée, notamment en modulant l'expression des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-17 et l'IL-22, tout en augmentant la production d'IL-10, cytokine à effet anti-inflammatoire. Ces résultats confirment l'intérêt de l'AHR comme cible thérapeutique stratégique, capable d'intervenir sur les axes immunitaires centraux dans la pathogenèse du psoriasis.(Zhu et al. 2024)

Cependant, malgré ce potentiel, plusieurs limites et obstacles entravent encore leur adoption clinique large. Tout d'abord, ces médicaments ne sont ni commercialisés ni autorisés en Belgique ni en Europe à ce jour. Cela signifie qu'ils ne peuvent être ni prescrits ni remboursés dans le cadre du système de santé belge. Or, le remboursement est un facteur décisif dans

l'accessibilité d'un traitement. En Belgique, les médicaments doivent être évalués par l'AFMPS et obtenir un avis favorable du Comité de remboursement des médicaments de l'INAMI. En l'absence de reconnaissance européenne, ces molécules restent donc inaccessibles aux patients, sauf via des programmes d'usage compassionnel ou des essais cliniques.

À cela s'ajoute la question du prix, pour laquelle aucune donnée officielle n'est encore disponible. Toutefois, dans le site Drug.com (« Vtama Prices») indique que aux États-Unis, le coût du tapinarof dépasse les 1 600 dollars pour un tube de 60 g, ce qui laisse présager un prix élevé s'il est introduit sur le marché européen. Cette perspective constitue une barrière économique importante, en particulier dans les formes non sévères de la maladie, où l'utilisation de traitements beaucoup moins coûteux (comme les corticoïdes topiques ou les analogues de la vitamine D) reste la norme. De plus, la majorité des études cliniques disponibles ont été réalisées chez des patients atteints de psoriasis léger à modéré, excluant les formes sévères, pour lesquelles peu de donnée robuste n'est actuellement disponible concernant l'efficacité des modulateurs AHR. Cela limite considérablement leur justification clinique et économique dans des segments de patients pour lesquels le marché est déjà saturé de traitements efficaces, sûrs et bon marché. Dans ce contexte, l'intégration de ces nouveaux traitements dans les systèmes de remboursement, comme celui de l'INAMI en Belgique, risque d'être freinée, faute d'un rapport coût/efficacité clair et d'une valeur ajoutée démontrée par rapport aux options existantes.

En outre, si les effets indésirables sont généralement bénins, l'absence de données à long terme sur l'innocuité de ces traitements demeure un frein important. Leur utilisation prolongée, notamment en traitement continu ou répété, devra être évaluée avec rigueur. Par ailleurs, leur efficacité dans les formes sévères, en association avec d'autres traitements ou dans les comorbidités associées au psoriasis, reste encore à explorer.

Toutefois, ces limites ne doivent en aucun cas occulter le potentiel thérapeutique considérable que représentent ces molécules. Leur mécanisme d'action novateur, basé sur l'activation des récepteurs AHR, permet une modulation ciblée de la réponse immunitaire, en réduisant l'expression de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-17 et l'IL-22, tout en favorisant une régulation anti-inflammatoire. Ce mode d'action distinct place les modulateurs AHR à part des autres traitements topiques traditionnels.

D'un point de vue social, ces traitements contribuent à réduire la stigmatisation liée aux lésions visibles, ce qui peut avoir un impact positif important sur la qualité de vie des patients.

Du point de vue économique, leur introduction pourrait, à long terme, réduire les coûts associés aux rechutes, aux hospitalisations et à l'escalade vers des traitements systémiques, souvent plus lourds et coûteux.

En conclusion, bien que leur prix élevé, leur statut réglementaire incertain et l'absence d'études longues posent des défis réels, ces freins ne doivent pas freiner leur développement ni leur commercialisation. Les modulateurs AHR représentent une avancée thérapeutique prometteuse, surtout pour les formes légères à modérées, et pourraient, avec le temps, s'intégrer pleinement dans une stratégie de prise en charge personnalisée du psoriasis. De futures études permettront sans doute d'élargir leur champ d'indication, d'optimiser leur utilisation, et de justifier leur place dans les systèmes de remboursement européens.

Il n'en demeure pas moins que les modulateurs AHR représentent une innovation thérapeutique majeure. Leur mécanisme d'action original, leur bonne tolérance, leur efficacité démontrée, leur application topique et leur effet rémittent les positionnent comme des alternatives attractives, en particulier pour les formes légères à modérées de psoriasis. Ils répondent à un besoin réel de solutions mieux tolérées, moins invasives et plus pratiques, susceptibles d'améliorer l'adhérence thérapeutique et la qualité de vie des patients.

Sur le plan médical, ces molécules pourraient contribuer à une meilleure personnalisation des traitements. Sur le plan social, elles participent à la réduction de la stigmatisation liée aux lésions visibles. Et sur le plan économique, si leur prix initial peut sembler élevé, leur efficacité durable et leur bon profil de tolérance pourraient, à terme, réduire les coûts associés à l'hospitalisation, aux complications, ou aux traitements successifs.

Ces deux médicaments pourraient à terme dominer le marché des traitements topiques du psoriasis en raison de leurs nombreux avantages. Contrairement aux corticostéroïdes topiques et aux analogues de la vitamine D, qui peuvent entraîner des effets indésirables locaux tels que l'atrophie cutanée, l'irritation ou une efficacité diminuée à long terme, ces nouvelles molécules affichent un profil de tolérance plus favorable et sont mieux adaptées à une utilisation prolongée. Leur efficacité prolongée après l'arrêt du traitement constitue un atout majeur, réduisant la fréquence des applications et améliorant l'adhésion des patients. En outre, leur mécanisme d'action unique, combinant effets anti-inflammatoires et restauration de la barrière cutanée, répond à la nécessité croissante de thérapies topiques plus ciblées et innovantes.

Bien que les modulateurs des récepteurs AHR aient été principalement étudiés dans le cadre du psoriasis léger à modéré, rien n'exclut la possibilité qu'ils puissent également trouver leur

place dans la prise en charge des formes plus sévères. Leur profil de tolérance favorable, leur mécanisme d'action innovant et leur efficacité prolongée pourraient justifier leur utilisation, non seulement en monothérapie dans certains cas spécifiques, mais aussi en association avec d'autres approches thérapeutiques, telles que les traitements systémiques non biologiques ou la photothérapie. Cette stratégie combinée permettrait potentiellement d'optimiser les résultats cliniques tout en limitant les effets secondaires. Ainsi, même si leur usage dans les formes sévères reste encore peu documenté

Perspectives futures

Dans le chapitre II, nous avons montré que les récepteurs AHR jouent un rôle déterminant dans la pathogenèse du psoriasis. Ces facteurs de transcription participent au maintien de l'homéostasie cutanée et à la régulation des réponses immunitaires. En activant ces récepteurs par des agonistes comme le tapinarof ou le benvitimod, il est possible de moduler sélectivement des voies inflammatoires clés, notamment en réduisant l'expression des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-17, l'IL-22 et l'IL-23, tout en favorisant la production de médiateurs anti-inflammatoires tels que l'IL-10.

Les résultats cliniques actuels sont prometteurs. Ils démontrent une réduction significative des lésions cutanées, une amélioration du score PASI, ainsi qu'un effet rémittent durable, en particulier pour le tapinarof, pouvant se prolonger plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Cette propriété ouvre la voie à des protocoles d'entretien moins contraignants que ceux des traitements topiques classiques.

Cependant, des limites importantes subsistent. Tout d'abord, la majorité des essais cliniques ont été menés chez des patients présentant un psoriasis léger à modéré, ce qui limite la portée des conclusions. Il n'existe actuellement aucune étude évaluant l'efficacité de ces agonistes chez les patients atteints de formes sévères de psoriasis, ni de données sur leur utilisation sur le long terme dans ces populations. Or, ce sont précisément les cas sévères qui posent le plus de défis thérapeutiques et impliquent un recours fréquent aux traitements systémiques ou biologiques, bien plus coûteux pour les organismes de remboursement.

En outre, aucune étude comparative directe n'a encore été menée entre le tapinarof et le benvitimod, malgré leur mécanisme d'action commun sur le récepteur AHR. Les différences de formulation, de fréquence d'application, de tolérance locale ou de durée d'action n'ont pas été objectivement comparées dans une étude contrôlée, rendant toute tentative de hiérarchisation prématurée. De même, l'absence d'études comparatives avec les traitements topiques

traditionnels (comme les corticostéroïdes, les analogues de la vitamine D ou les inhibiteurs de la calcineurine) ne permet pas encore de positionner clairement ces nouveaux modulateurs dans l'algorithme thérapeutique actuel.

Par ailleurs, leur intégration dans des stratégies de traitement combiné représente une piste de recherche prometteuse. L'association avec des biothérapies ou des traitements physiques comme la photothérapie permettrait d'optimiser les réponses cliniques, tout en réduisant les doses cumulées et les effets indésirables. Les agonistes des récepteurs aryl-hydrocarbone (AhR) représentent également une option intéressante pour les formes localisées de psoriasis ou les patients ayant un score PASI faible mais une atteinte invalidante. En modulant le profil inflammatoire cutané, ces molécules pourraient améliorer la réponse clinique et contribuer à un bénéfice esthétique, notamment dans les zones visibles comme le visage, le cuir chevelu ou les ongles. Des essais cliniques sont nécessaires pour confirmer ces bénéfices et évaluer leur tolérance à long terme.

Enfin, des études pharmacogénomiques pourraient permettre de mieux identifier les profils de patients répondeurs à ces modulateurs AHR, dans une logique de médecine personnalisée. En comprenant les mécanismes précis d'activation de ces récepteurs selon les sous-types immunologiques ou génétiques, il serait possible d'optimiser l'efficacité du traitement, de limiter les échecs thérapeutiques et de réduire les coûts inutiles.

En somme, les modulateurs des récepteurs AHR constituent une avancée thérapeutique importante dans le traitement du psoriasis, grâce à leur action ciblée, leur profil de tolérance favorable et leur mode d'administration simple. Toutefois, leur place définitive dans la stratégie thérapeutique dépendra de futures études à long terme, d'essais comparatifs directs, ainsi que d'analyses coût-efficacité rigoureuses. Ces recherches seront essentielles pour déterminer dans quelles indications ces traitements innovants pourront être utilisés de manière optimale, que ce soit en monothérapie ou en association.

Conclusion

Le traitement du psoriasis, qui touche entre 2 % et 3 % de la population mondiale, représente un enjeu majeur de santé publique. Cette maladie chronique, souvent débilitante, requiert des solutions thérapeutiques efficaces et bien tolérées pour améliorer durablement la qualité de vie des patients. Parmi les approches émergentes — encore non disponibles en Europe — les agonistes des récepteurs AHR, tels que le tapinarof et le benvitimod, ont montré des résultats prometteurs dans le traitement du psoriasis léger à modéré.

L'objectif de ce travail était d'évaluer si les récepteurs AHR pouvaient constituer une cible thérapeutique pertinente pour le traitement du psoriasis. Les données analysées suggèrent que ces récepteurs représentent une alternative innovante et efficace, ouvrant de nouvelles perspectives pour les patients en échec de traitements conventionnels. Toutefois, des études cliniques à long terme sont encore nécessaires pour confirmer leur efficacité et leur innocuité, en particulier chez l'être humain. Ces recherches pourraient favoriser, à terme, leur autorisation et leur commercialisation en Europe.

Il est également essentiel de mener des études comparatives directes entre le tapinarof et le benvitimod, car certaines publications soulèvent la question de leur similitude potentielle. Ce débat scientifique souligne l'importance de mieux caractériser chacun de ces traitements afin d'en définir précisément les spécificités.

En définitive, bien que les modulateurs des récepteurs AHR offrent des perspectives thérapeutiques prometteuses, leur pleine intégration dans la prise en charge du psoriasis nécessitera des efforts de recherche soutenus. Ces traitements représentent une étape importante vers une nouvelle option thérapeutique, susceptible de contribuer au développement d'une médecine personnalisée, mieux adaptée aux besoins spécifiques de chaque patient

Introduction : Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique de la peau qui touche 2-3% de la population mondiale et représente un enjeu majeur en dermatologie par son impact sur la qualité de vie des patients. Face aux limites des traitements actuels, la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques est cruciale. Ce travail vise à évaluer la place potentielle de cette cible dans l'arsenal thérapeutique contre le psoriasis.

Méthodologie : Une collecte approfondie de données a été réalisée à partir d'articles scientifiques, d'essais cliniques et de revues récentes concernant les mécanismes d'action, l'efficacité et la sécurité des nouveaux agents thérapeutiques ciblant spécifiquement cette voie. Cette revue permet de synthétiser les connaissances actuelles sur l'intérêt clinique de cette cible dans la prise en charge du psoriasis.

Résultats et discussion : L'analyse des publications met en évidence le rôle clé de cette cible dans la physiopathologie du psoriasis et son potentiel à moduler efficacement l'inflammation cutanée. Les résultats des essais cliniques disponibles suggèrent une bonne efficacité et un profil de tolérance favorable, plaçant cette cible comme une option prometteuse parmi les traitements topiques ou systémiques. Cependant, certaines limites, comme la nécessité d'études à plus long terme et comparatives, sont soulevées. L'intégration de cette nouvelle thérapeutique dans la pratique courante pourrait améliorer la prise en charge personnalisée du psoriasis et réduire la charge symptomatique des patients.

Conclusion : Cette revue souligne l'intérêt croissant pour cette cible thérapeutique dans le psoriasis. Elle ouvre la voie à de nouvelles perspectives thérapeutiques qui méritent d'être approfondies afin d'optimiser les stratégies de traitement et améliorer la qualité de vie des patients concernés.

Mots clés : Psoriasis, AHR, Agoniste, tapinarof, Peau.

Introduction:

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease affecting 2-3% of the global population and represents a major challenge in dermatology due to its impact on patients' quality of life. Given the limitations of current treatments, the search for new therapeutic targets is crucial. This work aims to evaluate the potential role of this target within the therapeutic arsenal against psoriasis.

Methodology:

An extensive data collection was carried out from scientific articles, clinical trials, and recent reviews regarding the mechanisms of action, efficacy, and safety of new therapeutic agents specifically targeting this pathway. This review synthesizes current knowledge on the clinical relevance of this target in the management of psoriasis.

Results and discussion:

The analysis of publications highlights the key role of this target in the pathophysiology of psoriasis and its potential to effectively modulate skin inflammation. Available clinical trial results suggest good efficacy and a favorable safety profile, positioning this target as a promising option among topical and systemic treatments. However, certain limitations, such as the need for longer-term and comparative studies, are noted. Integrating this new therapeutic approach into routine practice could improve personalized management of psoriasis and reduce patients' symptom burden.

Conclusion:

This review highlights the growing interest in this therapeutic target for psoriasis. It paves the way for new therapeutic perspectives that deserve further investigation to optimize treatment strategies and improve the quality of life of affected patients.

Keywords: Psoriasis, AHR, Agonist, Tapinarof, Skin.

Bibliographie

- Adamski, Zygmunt, Krzysztof Kanabaj, et Aleksandra Kuźniak. 2023. « The Link between Psoriasis and Other Diseases Based on Epidemiological and Genetic Analyses ». *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii* 40 (4): 496. <https://doi.org/10.5114/ada.2023.130518>.
- Ammar, M., C. Souissi-Bouchlaka, A. Gati, et al. 2014. « Le psoriasis : physiopathologie et immunogénétique ». *Pathologie Biologie* 62 (1): 10-23. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2013.07.014>.
- Aoki, Valeria, et Raquel Leão Orfali. 2023. « Aryl-Hydrocarbon Receptor Agonist: A Novel Topical Therapeutic Approach for Inflammatory Skin Diseases ». *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 37 (6): 1093-94. <https://doi.org/10.1111/jdv.19080>.
- Benhadou, Farida, Dillon Mintoff, et Véronique del Marmol. 2019. « Psoriasis: Keratinocytes or Immune Cells – Which Is the Trigger? ». *Dermatology* 235 (2): 91-100. <https://doi.org/10.1159/000495291>.
- Bissonnette, R., C. Bolduc, C. Maari, et al. 2012. « Efficacy and Safety of Topical WBI-1001 in Patients with Mild to Moderate Psoriasis: Results from a Randomized Double-blind Placebo-controlled, Phase II Trial ». *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 26 (12): 1516-21. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04332.x>.
- Bissonnette, R., E. Saint-Cyr Proulx, C. Jack, et C. Maari. 2023. « Tapinarof for Psoriasis and Atopic Dermatitis: 15 Years of Clinical Research ». *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 37 (6): 1168-74. <https://doi.org/10.1111/jdv.18925>.
- Bissonnette, Robert, Linda Stein Gold, David S. Rubenstein, Anna M. Tallman, et April Armstrong. 2021. « Tapinarof in the Treatment of Psoriasis: A Review of the Unique Mechanism of Action of a Novel Therapeutic Aryl Hydrocarbon Receptor–Modulating Agent ». *Journal of the American Academy of Dermatology* 84 (4): 1059-67. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.10.085>.
- Bissonnette, Robert, Lakshmi S. Vasist, Jonathan N. Bullman, Therese Collingwood, Geng Chen, et Tomoko Maeda-Chubachi. 2018. « Systemic Pharmacokinetics, Safety, and Preliminary Efficacy of Topical AhR Agonist Tapinarof: Results of a Phase 1 Study ». *Clinical Pharmacology in Drug Development* 7 (5): 524-31. <https://doi.org/10.1002/cpdd.439>.
- Cai, Lin, Gen-Hui Chen, Qian-Jin Lu, et al. 2020. « A double-blind, randomized, placebo- and positive-controlled phase III trial of 1% benvitimod cream in mild-to-moderate plaque psoriasis ». *Chinese Medical Journal* 133 (24): 2905-9. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001221>.
- Cai, Zhenguang, Yibin Zeng, Xunlong Shi, Xilin Zhang, Haiyan Zhu, et Wuqing Wang. 2023. « Benvitimod inhibits MCM6-mediated proliferation of keratinocytes by regulating the JAK/STAT3 pathway ». *Journal of Dermatological Science* 109 (2): 71-79. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2023.01.010>.

Bibliographie

- CBIP. s. d.-a. « CBIP | Psoriasis ». Consulté le 21 octobre 2024.
<https://www.cbip.be/fr/chapters/16?matches=Psoriasis%7Cpsoriasis&frag=14548>.
- CBIP. s. d.-b. « Folia | Prise en charge du psoriasis en plaques ». Consulté le 26 juillet 2025.
<https://www.cbip.be/fr/articles/2850?folia=2845>.
- Chen, Yiran, Lei Wei, Yu Song, et al. 2023. « Life quality among psoriasis patients based on Dermatology Life Quality Index evaluation and its association with psoriasis severity in China: a cross-sectional study ». *Annals of Medicine* 55 (1): 2231847.
<https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2231847>.
- Chisholm, A., P.A. Nelson, C.J. Pearce, et al. 2017. « Motivational interviewing-based training enhances clinicians' skills and knowledge in psoriasis: findings from the Pso Well® study ». *British Journal of Dermatology* 176 (3): 677-86. <https://doi.org/10.1111/bjd.14837>.
- Claerman, R, B Devleeschauwer, S Nayani, et R De Pauw. 2024. « The burden of psoriasis in Belgium, 2021 ». *European Journal of Public Health* 34 (Supplement_3): ckae144.1314.
<https://doi.org/10.1093/eurpub/ckae144.1314>.
- Desai, Seemal R., Linda Stein Gold, Michael C. Cameron, et al. 2023. « Tapinarof Cream 1% Once Daily for the Treatment of Plaque Psoriasis: Case Photography of Clinical Outcomes from Three Phase 3 Trials ». *Dermatology and Therapy* 13 (10): 2443-60.
<https://doi.org/10.1007/s13555-023-01008-9>.
- Drugs.Com. s. d. « Vtama Prices, Coupons, Copay Cards & Patient Assistance ». Consulté le 4 mai 2025. <https://www.drugs.com/price-guide/vtama>.
- Enamandram, Monica, et Alexa B. Kimball. 2013. « Psoriasis Epidemiology: The Interplay of Genes and the Environment ». *Journal of Investigative Dermatology* 133 (2): 287-89.
<https://doi.org/10.1038/jid.2012.434>.
- « Global Report on Psoriasis ». s. d. Consulté le 3 mai 2025.
<https://www.who.int/publications/i/item/9789241565189>.
- Griffiths, Christopher E M, April W Armstrong, Johann E Gudjonsson, et Jonathan N W N Barker. 2021. « Psoriasis ». *The Lancet* 397 (10281): 1301-15. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32549-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32549-6).
- Harden, Jamie L., Leanne M. Johnson-Huang, Maria Francesca Chamian, et al. 2015. « Humanized Anti-IFN- γ (HuZAF) in the Treatment of Psoriasis ». *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 135 (2): 553-556.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.05.046>.
- Hoy, Sheridan M. 2025. « Tapinarof Cream 1%: Pediatric First Approval ». *Pediatric Drugs* 27 (3): 383-91. <https://doi.org/10.1007/s40272-025-00689-3>.
- Iskandar, I.Y.K., R. Parisi, C.E.M. Griffiths, D.M. Ashcroft, et the Global Psoriasis Atlas. 2021. « Systematic Review Examining Changes over Time and Variation in the Incidence and Prevalence of Psoriasis by Age and Gender* ». *British Journal of Dermatology* 184 (2): 243-58. <https://doi.org/10.1111/bjd.19169>.

Bibliographie

- Jensen, Peter, et Lone Skov. 2017. « Psoriasis and Obesity ». *Dermatology* 232 (6): 633-39. <https://doi.org/10.1159/000455840>.
- Kim, Whan B., Dana Jerome, et Jensen Yeung. 2017. « Diagnosis and management of psoriasis ». *Canadian Family Physician* 63 (4): 278-85.
- Kimmel, Grace W., et Mark Lebwohl. 2018. « Psoriasis: Overview and Diagnosis ». *Evidence-Based Psoriasis*, juillet 1, 1. https://doi.org/10.1007/978-3-319-90107-7_1.
- Ko, Shu-Hua, Ching-Chi Chi, Mei-Ling Yeh, Shu-Hui Wang, Yu-Shiun Tsai, et Mei-Ya Hsu. s. d. *Lifestyle Changes for Treating Psoriasis - Ko, SH - 2019 | Cochrane Library*. Consulté le 21 octobre 2024. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011972.pub2/full>.
- Korman, N. J. 2019. « Management of Psoriasis as a Systemic Disease: What Is the Evidence? » *The British Journal of Dermatology* 182 (4): 840. <https://doi.org/10.1111/bjd.18245>.
- Kou, Ziyue, et Wei Dai. 2021. « Aryl hydrocarbon receptor: Its roles in physiology ». *Biochemical Pharmacology* 185 (mars): 114428. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114428>.
- Lebwohl, Mark G., Linda Stein Gold, Bruce Strober, et al. 2021. « Phase 3 Trials of Tapinarof Cream for Plaque Psoriasis ». *New England Journal of Medicine* 385 (24): 2219-29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103629>.
- Lin, Xiran, Xianmin Meng, et Jingrong Lin. 2024. « The Role of Aryl Hydrocarbon Receptor in the Pathogenesis and Treatment of Psoriasis ». *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 28 (3): 276-86. <https://doi.org/10.1177/12034754241239050>.
- Liu, Meng, Xiaolin Zhou, Guanfei Zhang, et al. 2024. « The Causal Relationship between Psoriasis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Bidirectional Mendelian Randomization Study ». *Skin Research and Technology* 30 (3): e13629. <https://doi.org/10.1111/srt.13629>.
- Mease, Philip J., Dafna D. Gladman, Joseph F. Merola, et al. 2022. « Potential Impact of Sex and BMI on Response to Therapy in Psoriatic Arthritis: Post Hoc Analysis of Results From the SEAM-PsA Trial ». *The Journal of Rheumatology* 49 (8): 885-93. <https://doi.org/10.3899/jrheum.211037>.
- Michalek, I.m., B. Loring, et S.m. John. 2017. « A Systematic Review of Worldwide Epidemiology of Psoriasis ». *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 31 (2): 205-12. <https://doi.org/10.1111/jdv.13854>.
- Naldi, Luigi. 1998. « Cigarette smoking and psoriasis ». *Clinics in Dermatology* 16 (5): 571-74. [https://doi.org/10.1016/S0738-081X\(98\)00040-6](https://doi.org/10.1016/S0738-081X(98)00040-6).
- Napolitano, Maddalena, Gabriella Fabbrocini, Fabrizio Martora, Vincenzo Picone, Paola Morelli, et Cataldo Patruno. 2021. « Role of Aryl Hydrocarbon Receptor Activation in

Bibliographie

- Inflammatory Chronic Skin Diseases ». *Cells* 10 (12): 12. <https://doi.org/10.3390/cells10123559>.
- Nogueira, Sofia, Maria Alexandra Rodrigues, Ron Vender, et Tiago Torres. 2022. « Tapinarof for the treatment of psoriasis ». *Dermatologic Therapy* 35 (12): e15931. <https://doi.org/10.1111/dth.15931>.
- Olejniczak-Staruch, Irmina, Magdalena Ciężyńska, Dorota Sobolewska-Sztychny, Joanna Narbutt, Małgorzata Skibińska, et Aleksandra Lesiak. 2021. « Alterations of the Skin and Gut Microbiome in Psoriasis and Psoriatic Arthritis ». *International Journal of Molecular Sciences* 22 (8): 8. <https://doi.org/10.3390/ijms22083998>.
- Parisi, Rosa, Ireny Y. K. Iskandar, Evangelos Kontopantelis, Matthias Augustin, Christopher E. M. Griffiths, et Darren M. Ashcroft. 2020. « National, Regional, and Worldwide Epidemiology of Psoriasis: Systematic Analysis and Modelling Study ». Research. *BMJ* 369 (mai): M1590. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1590>.
- Patrick, Matthew T., Philip E. Stuart, Haihan Zhang, et al. 2021. « Causal Relationship and Shared Genetic Loci between Psoriasis and Type 2 Diabetes through Trans-Disease Meta-Analysis ». *Journal of Investigative Dermatology* 141 (6): 1493-502. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.11.025>.
- PubChem. s. d. « Tapinarof ». Consulté le 28 juillet 2025. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6439522>.
- Robbins, Kevin, Robert Bissonnette, Tomoko Maeda-Chubachi, et al. 2019. « Phase 2, randomized dose-finding study of tapinarof (GSK2894512 cream) for the treatment of plaque psoriasis ». *Journal of the American Academy of Dermatology* 80 (3): 714-21. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.10.037>.
- Rousset, Laurie, et Bruno Halioua. 2018. « Stress and Psoriasis ». *International Journal of Dermatology* 57 (10): 1165-72. <https://doi.org/10.1111/ijd.14032>.
- Sbidian, Emilie, Anna Chaimani, Robin Guelimi, et al. 2023. « Systemic Pharmacological Treatments for Chronic Plaque Psoriasis: A Network Meta-Analysis ». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 7 (7): CD011535. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011535.pub6>.
- Sieminska, Izabela, Monika Pieniawska, et Tomasz M. Grzywa. 2024. « The Immunology of Psoriasis—Current Concepts in Pathogenesis ». *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 66 (2): 164-91. <https://doi.org/10.1007/s12016-024-08991-7>.
- Speeckaert, R., A. F. Nikkels, J. Lambert, et al. à paraître. « Belgian Recommendations for Managing Psoriasis in a Changing Treatment Landscape ». *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* n/a (n/a). <https://doi.org/10.1111/jdv.20367>.
- Zeng, Liuting, Kailin Yang, Qi He, et al. 2024. « Efficacy and safety of gut microbiota-based therapies in autoimmune and rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis of 80

Bibliographie

randomized controlled trials ». *BMC Medicine* 22 (1): 110. <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03303-4>.

Zhang, Peng, Yuwen Su, Siying Li, Hui Chen, Ruifang Wu, et Haijing Wu. 2023. « The Roles of T Cells in Psoriasis ». *Frontiers in Immunology* 14 (octobre). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1081256>.

Zhu, Xingyu, Ruomei Han, Xiaoxue Tian, et al. 2024. « The Opposite Effect of Tapinarof between IMQ and IL-23 Induced Psoriasis Mouse Models ». *Experimental Dermatology* 33 (1): e14862. <https://doi.org/10.1111/exd.14862>.

Résumé :

Introduction : Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique de la peau qui touche 2-3% de population mondiale et représente un enjeu majeur en dermatologie par son impact sur la qualité de vie des patients. Face aux limites des traitements actuels, la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques est cruciale. Ce travail vise à évaluer la place potentielle de cette cible dans l'arsenal thérapeutique contre le psoriasis.

Méthodologie : Une collecte approfondie de données a été réalisée à partir d'articles scientifiques, d'essais cliniques et de revues récentes concernant les mécanismes d'action, l'efficacité et la sécurité des nouveaux agents thérapeutiques ciblant spécifiquement cette voie. Cette revue permet de synthétiser les connaissances actuelles sur l'intérêt clinique de cette cible dans la prise en charge du psoriasis.

Résultats et discussion : L'analyse des publications met en évidence le rôle clé de cette cible dans la physiopathologie du psoriasis et son potentiel à moduler efficacement l'inflammation cutanée. Les résultats des essais cliniques disponibles suggèrent une bonne efficacité et un profil de tolérance favorable, plaçant cette cible comme une option prometteuse parmi les traitements topiques ou systémiques. Cependant, certaines limites, comme la nécessité d'études à plus long terme et comparatives, sont soulevées. L'intégration de cette nouvelle thérapeutique dans la pratique courante pourrait améliorer la prise en charge personnalisée du psoriasis et réduire la charge symptomatique des patients.

Conclusion : Cette revue souligne l'intérêt croissant pour cette cible thérapeutique dans le psoriasis. Elle ouvre la voie à de nouvelles perspectives thérapeutiques qui méritent d'être approfondies afin d'optimiser les stratégies de traitement et améliorer la qualité de vie des patients concernés.

Mots clés : Psoriasis, AHR, Agoniste, tapinarof, Peau.

Abstract:

Introduction:

Psoriasis is a chronic inflammatory skin

disease affecting 2-3% of the global population and represents a major challenge in dermatology due to its impact on patients' quality of life. Given the limitations of current treatments, the search for new therapeutic targets is crucial. This work aims to evaluate the potential role of this target within the therapeutic arsenal against psoriasis.

Methodology:

An extensive data collection was carried out from scientific articles, clinical trials, and recent reviews regarding the mechanisms of action, efficacy, and safety of new therapeutic agents specifically targeting this pathway. This review synthesizes current knowledge on the clinical relevance of this target in the management of psoriasis.

Results

and

discussion:

The analysis of publications highlights the key role of this target in the pathophysiology of psoriasis and its potential to effectively modulate skin inflammation. Available clinical trial results suggest good efficacy and a favorable safety profile, positioning this target as a promising option among topical and systemic treatments. However, certain limitations, such as the need for longer-term and comparative studies, are noted. Integrating this new therapeutic approach into routine practice could improve personalized management of psoriasis and reduce patients' symptom burden.

Conclusion:

This review highlights the growing interest in this therapeutic target for psoriasis. It paves the way for new therapeutic perspectives that deserve further investigation to optimize treatment strategies and improve the quality of life of affected patients.

Keywords: Psoriasis, AHR, Agonist, Tapinarof, Skin.