

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2021

THESES 2021 TOU3 2103

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

par

Laure BOURDILLEAU

Née le 17/10/1997 à ALBI (81)

RECOMMANDATIONS ET UTILISATION DES ANTI-IL-17

Le Jeudi 16 Décembre 2021

Directeur de thèse : Dr COLACIOS Céline

JURY :

Président : Pr. AYYOUB, Maha

1er assesseur : Dr. COLACIOS, Céline

2ème assesseur : Dr. REVOL, Elodie

**PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er octobre 2020**

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maitres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERAËVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
----------------------------	----------------------

Remerciements

Au professeur Maha AYYOUB, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider mon jury de thèse. Merci également pour vos enseignements d'immunologie que j'ai beaucoup appréciés, confirmant mon affection pour cette discipline.

Au docteur Céline COLACIOS, merci d'avoir accepté de diriger cette thèse. Je vous remercie pour vos conseils, votre bienveillance et votre disponibilité pendant ces quelques mois et ce, en toutes circonstances.

Au docteur Elodie REVOL, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci pour l'accueil très chaleureux au sein de la pharmacie pendant ces quelques semaines d'été. Merci aussi au reste de l'équipe de m'avoir compté parmi elle, je garde un très bon souvenir d'avoir travaillé avec vous tous !

A mes amies de la fac, Auriane, Mathilde, Justine, Bruna..., je suis heureuse de vous avoir rencontrées ; les cours magistraux et autres TP de chimie n'auraient pas été aussi sympas sans vous. Je vous souhaite le meilleur et espère vous revoir vite.

A mon frère, Aurélien, merci d'être là et de me faire autant rire, très fière d'être la petite sœur d'un docteur junior, encore félicitations.

A mes parents ; merci pour votre soutien inconditionnel.

Table des matières

REMERCIEMENTS	4
TABLE DES MATIERES	5
LISTE DES ILLUSTRATIONS	7
LISTE DES TABLEAUX	8
LISTE DES ABREVIATIONS	9
INTRODUCTION	11
I. RAPPELS IMMUNOLOGIQUES	12
I. A. LA REPONSE INNEE.....	12
I. A. 1. <i>CARACTERISTIQUES</i>	12
I. A. 2. <i>CELLULES EFFECTRICES</i>	13
I. A. 3. <i>DEROULEMENT DE LA REPONSE</i>	14
I. B. LA REPONSE ADAPTATIVE	15
I. B. 1. <i>CARACTERISTIQUES</i>	15
I. B. 2. <i>LES LYMPHOCYTES T ET B (SELECTION, MATURATION)</i>	15
I. B. 3. <i>ACTIVATION DES LYMPHOCYTES T NAÏFS</i>	16
I. B. 4. <i>LES DIFFERENTES POPULATIONS LYMPHOCYTAIRES T CD4 (TH1, TH2, TH17, TREG)</i>	17
I. C. LA POPULATION TH17	20
I. C. 1. <i>FONCTIONS EFFECTRICES</i>	20
I. C. 2. <i>DIFFERENCIATION</i>	20
I. C. 3. <i>FAMILLE DE L'IL-17</i>	22
II. PATHOLOGIES ET TH17	24
II. A. LE PSORIASIS	24
II. A. 1. <i>DEFINITION</i>	24
II. A. 2. <i>PHYSIOPATHOLOGIE</i>	26
II. A. 3. <i>DIAGNOSTIC</i>	27
II. A. 4. <i>TRAITEMENTS</i>	28
II. B. LE RHUMATISME PSORIASIQUE	31
II. B. 1. <i>DEFINITION</i>	31
II. B. 2. <i>PHYSIOPATHOLOGIE</i>	32
II. B. 3. <i>TRAITEMENTS</i>	33
II. C. LA SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE	36
II. C.1. <i>DEFINITION</i>	36
II. C. 2. <i>PREDISPOSITION GENETIQUE ET ROLE DU HLA-B27</i>	36
II. C. 3. <i>EVALUATION CLINIQUE ET TRAITEMENT</i>	38
II. D. LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN (MICI)	39
II. D.1. <i>DEFINITION</i>	39
II. D. 2. <i>PHYSIOPATHOLOGIE</i>	41

II. D. 3. PRISE EN CHARGE.....	44
III. DEVELOPPEMENT CLINIQUE DES ANTI-IL-17	47
III. A. SECUKINUMAB DANS LE PSORIASIS EN PLAQUES	47
III. A. 1. ETUDE ERASURE.....	47
III. A. 2. ETUDE FIXTURE.....	52
III. B. IXEKIZUMAB DANS LA SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE	59
III. C. LES ANTI-IL-17 DANS LA MALADIE DE CROHN	67
III. C. 1. ETUDE PREUVE DE CONCEPT DU SECUKINUMAB.....	67
III. C. 2. ESSAI DE PHASE 2 AVEC LE BRODALUMAB	71
III. D. EFFETS GASTRO-INTESTINAUX PARADOXAUX DES ANTI-IL-17.	76
III. D. 1. MALADIE DE CROHN DANS LE TRAITEMENT D'UN PSORIASIS EN PLAQUES PAR IXEKIZUMAB	76
III. D. 2. RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE SOUS SECUKINUMAB POUR UNE SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE	78
III. D. 3. ANTI-IL-17 DANS UN MODELE ANIMAL DE MICI	79
III. D. 4. COMPLEXITE DE LA VOIE DE L'IL-17	82
III. D. 5. ASPECTS PRATIQUES ET RECOMMANDATIONS.....	83
III. E. APPORT DE L'USTEKINUMAB DANS LA MALADIE DE CROHN.	87
III. E. 1. ETUDES UNITI-1 ET UNITI-2	88
III. E. 2. ETUDE IM-UNITI	90
IV. LES ANTI-IL-17 A L'OFFICINE	94
IV. A. SPECIALITES DISPONIBLES.....	94
IV. A. 1. PRESENTATION.....	94
IV. A. 2. INDICATIONS.....	94
IV. A. 3. ASPECTS REGLEMENTAIRES.....	96
IV. B. ASPECTS PRATIQUES	97
IV. B. 1. CONSERVATION	97
IV. B. 2. POSOLOGIES	97
IV. B. 3. MODE D'ADMINISTRATION.....	99
IV. C. SURVEILLANCE ET CONSEILS A L'OFFICINE.....	102
IV. C. 1. BILAN PRE-THERAPEUTIQUE	102
IV. C. 2. REPOSE CLINIQUE.....	103
IV. C. 3. EFFETS INDESIRABLES D'INTERETS	103
CONCLUSION	105
BIBLIOGRAPHIE.....	106
RESUME :.....	113

Liste des illustrations

Figure n°1 : Effecteurs de la réponse immunitaire.....	12
Figure n°2 : Activation de la réponse immunitaire (1).....	17
Figure n°3 : Différenciation des lymphocytes T helpers (2).....	17
Figure n°4 : Différenciation en lymphocyte Th17 (9).....	21
Figure n°5 : Cytokines et récepteurs de l'IL-17(12).....	22
Figure n°6 : Présentations cliniques du psoriasis (16).....	25
Figure n°7 : Comparaison histologique d'une peau saine et psoriasique (25).....	26
Figure n°8 : Mécanismes physiopathologiques du psoriasis (30).....	27
Figure n°9 : Types cellulaires et médiateurs inflammatoires impliqués dans le rhumatisme psoriasique (46).	33
Figure n°10 : Eléments de la physiopathologie de la spondylarthrite ankylosante (54).....	37
Figure n°11 : Aspect histologique des MICI ; A : dans la maladie de Crohn, B : dans la RCH. Adapté de (66,67).....	42
Figure n°12 : Plan de l'étude ERASURE (74).....	49
Figure n°13 : Proportion de patients ayant atteint les critères de jugements principaux de l'étude ERASURE. Adapté de (74).....	51
Figure n°14 : Plan de l'étude FIXTURE.....	54
Figure n°15 : Proportion de patients ayant atteint les critères de jugements principaux de l'étude FIXTURE. Adapté de (74).....	56
Figure n°16 : Evolution du score PASI en fonction du temps dans les groupes traités (74).....	57
Figure n°17 : Proportion de patients obtenant les réponses ASAS40 (A) et ASAS 20 (B) au cours du temps dans l'étude COAST-V jusqu'à 16 semaines. Adapté de (76).....	62
Figure n°18 : Proportion de patients obtenant les réponses ASAS40 (A) et ASAS 20 (B) au cours du temps dans l'étude COAST-V jusqu'à 52 semaines. Adapté de (76).....	65
Figure n°19 : Evolution du score CDAI en fonction du temps.....	69
Figure n°20 : Evolution du score CDAI en fonction du temps (80).....	74
Figure n°21 : Proportion de patients présentant une aggravation de leur maladie de Crohn dans les différents groupes (80).....	74
Figure n°22 : Evolution des images endoscopiques du patient. Adapté de (81).....	77
Figure n°23 : Images endoscopique à l'entrée du patient (82).....	79
Figure n°24 : Effets de l'anticorps monoclonal anti-IL-17 sur la longueur du côlon des souris et l'activité de la maladie. Adapté de (84).....	80
Figure n°25 : Analyse RT-PCR de l'expression des cytokines de la muqueuse intestinale des souris (84).....	81
Figure n°26 : Rôle de l'IL-17 dans l'intestin et les articulations et effets de son inhibition (85).....	82
Figure n°27 : Recommandations pratiques avant l'initiation d'un traitement par anti-IL-17 (85).....	86
Figure n°28 : Mécanisme d'action de l'ustekinumab (90).....	87
Figure n°29 : Réponse clinique dans les études UNITI-1 et UNITI-2 (91).....	89
Figure n°30 : Rémission clinique dans les études UNITI-1 et UNITI-2 (91).....	90
Figure n°31 : Résultats obtenus des principaux critères de jugement pour IM-UNITI (91).....	91
Figure n°32 : Posologies du Cosentyx®.....	97
Figure n°33 : Posologie du Taltz® dans le psoriasis.....	98
Figure n°34 : Posologie du Taltz® dans le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite.....	98
Figure n°35 : Posologie du Kyntheum®.....	98
Figure n°36 : Posologies du Stelara® dans le psoriasis, le rhumatisme psoriasique (A) et les MICI (B).....	99
Figure n°37 : Sites d'injection possibles.....	100
Figure n°38 : Stylos Cosentyx® (A) et Taltz® (B).....	100
Figure n°39 : Seringues Cosentyx® (A), Taltz® (B), Kyntheum® (C) et Stelara® (D).....	101

Liste des tableaux

Tableau n°1: Caractéristiques des patients participants à l'étude ERASURE.....	48
Tableau n°2: Effets indésirables rapportés durant la période d'induction de l'étude ERASURE.....	52
Tableau n°3 : Caractéristiques des patients participants à l'étude FIXTURE	53
Tableau n°4: Incidence des effets indésirables durant les 16 semaines de l'essai COAST-V. Adapté de (76).	63
Tableau n°5: Effets indésirables retrouvés dans l'étude COAST-V lors de la période de prolongation de traitement. Adapté de (76).....	66
Tableau n°6: Caractéristiques de patients de l'étude étudiant le secukinumab dans la maladie de Crohn.	68
Tableau n° 7: Analyse statistique du critère de jugement principal.....	70
Tableau n°8: Caractéristiques de patients de l'étude étudiant le brodalumab dans la maladie de Crohn...	72
Tableau n°9: Effets indésirables rencontrés durant l'étude avec le brodalumab	75
Tableau n°10: Risque de développement de MICI sur toute la période de traitement avec le secukinumab quelques soit la dose pour 100 patients-année (87).	83
Tableau n°11: Cas de MICI relevés selon les indications et les modalités de traitements (88).....	84
Tableau n°12 : Effets indésirables rencontrés dans UNITI-1, UNITI-2 et IM-UNITI (91).....	92
Tableau n°13 : Anti-IL-17 actuellement disponibles.....	94

Liste des abréviations

ADCC :	Antibody dependant cellular toxicity
AINS :	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ASAS :	Assessment of SpondyloArthritis international Society
ASDAS :	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
BASDAI :	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASMI :	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
BCR :	B-cell receptor / Récepteur des lymphocytes B
BSA :	Body Surface Area
CASPAR :	Classification Criteria for Psoriasis Arthritis
CDAI :	Crohn's Disease Activity Index
CPA :	Cellule présentatrice d'antigène
CRP :	Protéine C réactive
CTL :	Cytotoxic T lymphocyte / Lymphocyte T cytotoxique
CTLA-4 :	Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
DAMP :	Damage associated molecular pattern
DASRI :	Déchets d'activités de soins à risques infectieux
DLQI :	Dermatology Life Quality Index
DMARD :	Disease-modifying antirheumatic drugs
DSS :	Dextran Sulfate Sodium
HAS :	Haute Autorité de santé
IL-2 :	Interleukine 2
IL-4 :	Interleukine 4
IL-6 :	Interleukine 6
IL-10 :	Interleukine 10
IL-12 :	Interleukine 12
IL-17 :	Interleukine 17
IL-21 :	Interleukine 21
IL-22 :	Interleukine 22
IL-23 :	Interleukine 23
IL-17R :	Récepteur de l'IL-17
IL-23R :	Récepteur de l'IL-23

IFN- γ : Interféron γ
LT : Lymphocyte T
Lymphocyte NK : Lymphocyte natural-killer
Lymphocyte Th : Lymphocyte T helper
Lymphocyte Treg : Lymphocyte T régulateur
MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin
MTX : méthotrexate
PAMP : Pathogen associated molecular pattern
PASI : Psoriasis Area Severity Index
PDE4 : Phosphodiesterase- 4
PGA : Physician's global assessment
PRR : Pattern recognition receptor
RAR : Retinoid acid receptor
RCH : Rectocolite hémorragique
RXR : Retinoid X receptor
SMR : Service médical rendu
TCR : T-cell receptor / Récepteur des lymphocytes T
TGF- β : Transforming growth factor β
TNF- α : Tumor necrosis factor / facteur de nécrose tumorale
VEGF : Vascular endothelial growth factor / facteur de croissance endothélial
VS : Vitesse de sédimentation

Introduction

Les médicaments biologiques ou biomédicaments sont des molécules complexes issues des biotechnologies. Leur groupe est divers et comprend notamment les insulines, héparines, vaccins, érythropoïétines, protéines de fusion ou encore anticorps monoclonaux. Ces derniers, apparus dans les années 1980 ont transformé la prise en charge de pathologies dans de nombreux domaines : oncologie, immunologie, dermatologie, rhumatologie etc... Leur développement est important et un grand nombre d'essais cliniques sont en cours dans la perspective de mises sur le marché future. Majoritairement utilisés à l'hôpital, certains d'entre eux sont disponibles à l'officine. Leur arrivée récente impose aux pharmaciens d'officine une formation continue sur ces nouvelles classes de médicaments et leurs spécificités pour accompagner au mieux les patients atteints de pathologies chroniques.

Cette thèse aborde les anti-interleukines 17 et fait le bilan des connaissances et indications actuelles permettant notamment au pharmacien d'officine de préparer la délivrance de cette classe de médicaments.

Actuellement, en 2021, trois anticorps monoclonaux sont disponibles : secukinumab, ixekizumab et brodalumab qui bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché respectivement depuis 2015, 2016 et 2017. Ils ciblent l'interleukine 17 (IL-17) ou son récepteur, impliquée principalement dans la réponse immunitaire contre les bactéries extracellulaires et les champignons. Cette cytokine participe aussi à la physiopathologie de plusieurs maladies inflammatoires chroniques : psoriasis, spondylarthrite ankylosante ou encore maladie de Crohn, faisant de celle-ci une nouvelle cible thérapeutique intéressante.

La première partie de cette thèse sera consacrée à des rappels immunologiques et plus spécifiquement à la population des lymphocytes Th17. Seront ensuite détaillées les pathologies présentant des anomalies de régulation des Th17 et de l'IL-17. La troisième partie présentera des résultats d'essais cliniques ayant conduit aux indications thérapeutiques actuelles des anti-IL-17. Enfin, l'ensemble des éléments importants à appréhender par le pharmacien d'officine pour la délivrance des anti-IL-17 fera l'objet de la dernière partie.

I. Rappels immunologiques

L'immunité regroupe l'ensemble des mécanismes de défense d'un organisme vivant contre les infections. La réponse immunitaire permet de protéger l'organisme contre divers pathogènes : virus, bactéries intracellulaires ou extracellulaires, champignons, helminthes ou encore parasites intracellulaires. Cette réponse passe par l'activation et la maturation d'effecteurs éliminant l'agent pathogène et permettant la réparation des tissus lésés. Le déclenchement de la réponse immunitaire découle de la détection de signaux de « danger » et de la reconnaissance du « non soi ». La réponse immunitaire se réfère à deux types de réponses : la réponse immunitaire innée et adaptative (Fig1).

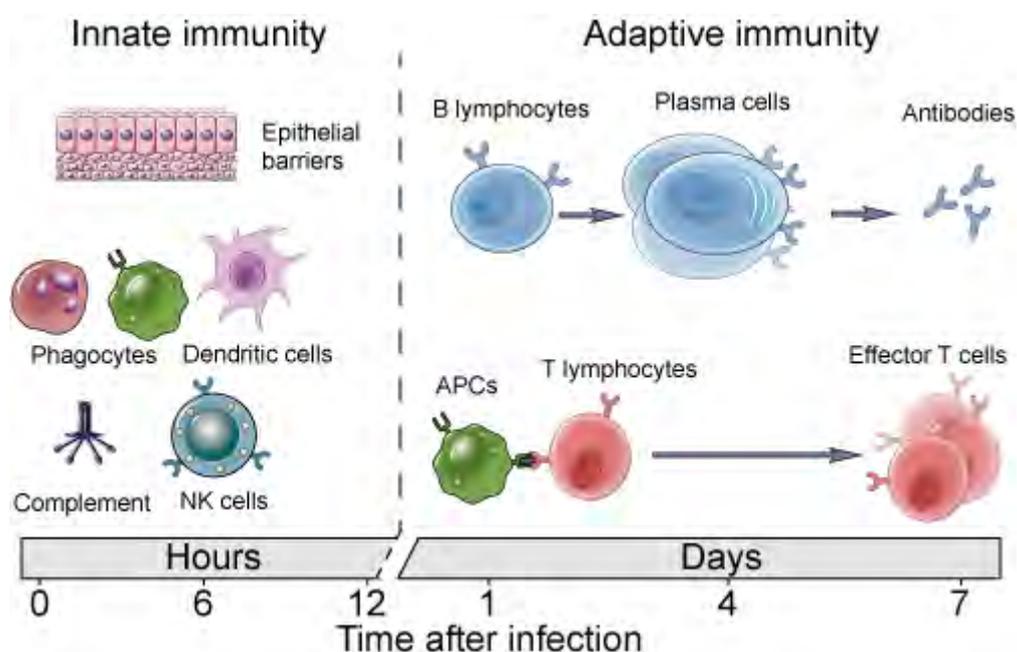


Figure n°1: Effecteurs de la réponse immunitaire.

I. A. La réponse innée

I. A. 1. CARACTERISTIQUES

La réponse immunitaire innée débute rapidement après l'infection mais n'est pas spécifique. Elle dépend de la reconnaissance de « motifs moléculaires associés aux pathogènes » ou PAMP, partagés par plusieurs agents infectieux, par les « récepteurs de dangers » ou PRR situés sur les cellules effectrices. La rencontre avec le pathogène n'entraînera pas de mémoire.

I. A. 2. CELLULES EFFECTRICES

Les polynucléaires neutrophiles représentent la population la plus importante de cellules innées. Ils sont retrouvés dans la circulation sanguine, leur durée de vie étant courte ; de l'ordre de quelques jours. Leur production augmente fortement dans la moelle osseuse lors de la réponse immunitaire. Ils ont la capacité de migrer jusqu'au site de l'infection où ils phagocytent alors les micro-organismes. Ils peuvent également détruire ces derniers grâce à la libération d'enzymes contenu dans leurs granules cytoplasmiques.

Les polynucléaires éosinophiles sont principalement retrouvés dans les tissus et en faible quantité dans la circulation sanguine. Ils ont la capacité de sécréter des enzymes et substances toxiques après leur activation. Ils sont impliqués dans la réponse contre les parasites pour lesquels la phagocytose n'est pas possible et dans des mécanismes allergiques.

Les mastocytes sont des cellules résidentes trouvées dans la majorité des tissus à proximité des vaisseaux sanguins et des terminaisons nerveuses. Les mastocytes contiennent des granules avec des médiateurs préformés comme l'histamine qui va participer à l'inflammation et à la réaction allergique après activation. Les basophiles sont l'équivalent des mastocytes mais ils ne sont présents que dans la circulation sanguine. Les mastocytes et les basophiles ont un rôle dans l'immunité contre les parasites et dans l'allergie.

Les lymphocytes natural-killer (NK), sont impliqués dans la défense contre les pathogènes intracellulaires notamment les virus et les cellules cancéreuses. Grâce à la variation d'expression de ligands d'activation ou d'inhibition sur les cellules infectées, celles-ci sont reconnus par ces lymphocytes. Ils reconnaissent également les cellules recouvertes d'anticorps par un mécanisme d'Antibody Dependant Cellular Cytotoxicity (ADCC). Ils peuvent induire l'apoptose des cellules cibles par libération de perforine et granzymes ou l'expression de ligands pour les récepteurs de mort. Les lymphocytes NK produisent aussi des cytokines comme l'IFN- γ .

Les macrophages sont des cellules résidentes des tissus. Ils proviennent soit de précurseurs capables d'auto-renouvellement, présents dans certains tissus depuis le développement embryonnaire (comme les cellules de Kupffer ou de la microglie) soit de monocytes circulants qui se différencient en macrophage lors d'une

inflammation. Leur durée de vie est assez longue. Ils ont des capacités de phagocytose des pathogènes extracellulaires et des débris cellulaires permettant la réparation des tissus. Ils sécrètent des médiateurs de l'inflammation et peuvent présenter les antigènes aux lymphocytes T pour initier la réponse adaptative ; on parle de cellules présentatrices d'antigènes (CPA).

Les cellules dendritiques tissulaires jouent un rôle de sentinelle. Elles ingèrent le pathogènes et présentent l'antigène aux lymphocytes T pour initier la réponse adaptative. Elles sont des CPA dites professionnelles et elles font le lien entre les réponses immunitaires innée et adaptative.

I. A. 3. DEROULEMENT DE LA REPONSE

La réponse immunitaire innée est activée par la reconnaissance des PAMP spécifiques des agents infectieux. Pour les bactéries, ces motifs sont souvent des éléments de leur paroi cellulaire comme les lipopolysaccharides ou le peptidoglycane. Les champignons sont le plus souvent détectés par le β -glucane, composant de leur paroi cellulaire également. Les virus sont reconnus par la présence d'acides nucléiques viraux (1).

Les PAMP se retrouvent fixés sur les récepteurs de danger « PRR » situés sur les cellules sentinelles résidentes dans les tissus : cellules dendritiques, macrophages et mastocytes. Ces cellules sont alors activées et acquièrent des fonctions effectrices comme la phagocytose et la sécrétion de médiateurs solubles. Elles produisent des cytokines pro-inflammatoires : IL-6, IL-1 β et TNF- α qui déclenchent la réponse inflammatoire et de l'interféron de type I (IFN- α et IFN- β). L'inflammation est caractérisée par une augmentation de la perméabilité vasculaire, une vasodilatation et l'expression de molécules d'adhésion. Ces modifications concourent au recrutement des leucocytes circulants : polynucléaires, monocytes et lymphocytes.

Dans certains cas, l'inflammation n'est pas toujours synonyme d'infection et peut-être déclenchée par d'autres signaux regroupés sous le terme de « signaux de danger ». Certaines molécules de l'hôte peuvent être reconnues par les PRR en cas de dommage tissulaire. Ces molécules sont appelées « Damage Associated Molecular Patterns » (DAMP) ou alarmines. Elles sont exprimées par des cellules endommagées (ex : cellules cancéreuses) ou à cause d'irritants chimiques (ex : polluants) ou même de perturbations physiques (ex : forces mécaniques).

I. B. La réponse adaptative

I. B. 1. CARACTERISTIQUES

La réponse immunitaire adaptative se met en place quelques jours après le début de l'infection et complète la réponse innée ; permettant la destruction du pathogène. Son activation dépend de la présentation d'antigènes aux cellules effectrices par les CPA. Elle induit l'expansion clonale des cellules qui porteront des récepteurs spécifiques de l'antigène, le TCR pour les lymphocytes T et le BCR pour les lymphocytes B (2). Après résolution de l'infection, certaines de ces cellules persisteront dans l'organisme constituant la mémoire immunitaire permettant une réponse plus rapide et forte en cas de rencontres ultérieures avec le même pathogène.

I. B. 2. LES LYMPHOCYTES T ET B (SELECTION, MATURATION)

Les lymphocytes B sont des cellules produisant des anticorps responsables de la réponse humorale (2). Ils expriment une immunoglobuline de surface ou BCR. Après activation par la rencontre avec un antigène les lymphocytes B peuvent se différencier en plasmocytes sécrétant des anticorps ou en lymphocytes B mémoires.

Les lymphocytes T (*LT, ici lymphocytes T conventionnels aussi appelé $T\alpha\beta$*) expriment le TCR ainsi que le corécepteur CD3. Après activation par reconnaissance d'un complexe CMH-peptide, ils peuvent se différencier en deux grandes sous-population.

Les lymphocytes T cytotoxiques (Cytotoxic T Lymphocyte : CTL) exprimant le corécepteur CD8, possèdent des fonctions effectrices permettant d'induire l'apoptose de cellules cibles infectées par des virus ou bactéries intracellulaires ou des cellules cancéreuses.

Les lymphocytes T helpers (Th) expriment le corécepteur CD4. Ils ont pour rôle le soutien de la réponse immunitaire adaptative en fonction type de pathogène. Il existe différentes sous-population de CD4 : Th1, Th2, Th17 et Treg que je décrirai dans un autre paragraphe. Ces lymphocytes peuvent avoir une action sur les cellules de l'immunité innée, les lymphocytes B et sur les lymphocytes T CD8.

I. B. 3. ACTIVATION DES LYMPHOCYTES T NAÏFS

Après détection d'un pathogène et activation, les CPA migrent vers les organes lymphoïdes secondaires à la rencontre des lymphocytes T matures naïfs. Les CPA présentent l'antigène associé à une molécule de CMH formant le complexe CMH/peptide. Lorsqu'un TCR reconnaît ce complexe avec une forte affinité, le lymphocyte T est activé. L'interaction entre des molécules de co-stimulation ; le CD28 des LT et le CD80 et CD86 des CPA, permet leur prolifération et leur survie. Le profil cytokinique des CPA déterminé par le type de pathogène oriente la différenciation lymphocytaire T vers une sous population donnée.

De la même façon, les lymphocytes B, après rencontre avec un antigène ou un complexe CMH/peptide, deviennent des plasmocytes sécrétant des anticorps ou des cellules mémoires.

Les cellules de l'immunité adaptatives peuvent alors exercer leurs fonctions effectrices et notamment avoir une influence sur les cellules de l'immunité innée. Les lymphocytes T augmentent par exemple l'attraction des polynucléaires au site de l'infections, leur capacité de lyse cellulaire ou encore la phagocytose des macrophages. Les anticorps, se fixant sur les pathogènes, induisent leur opsonisation et favorisent la phagocytose. Ils permettent le processus d'ADCC par les lymphocytes NK, l'activation du système du complément ainsi que la dégranulation des mastocytes et polynucléaires.

L'activation de la réponse immunitaire est un processus complexe et coordonné faisant intervenir un ensemble de cellules interagissant étroitement comme le résume la figure n°2.

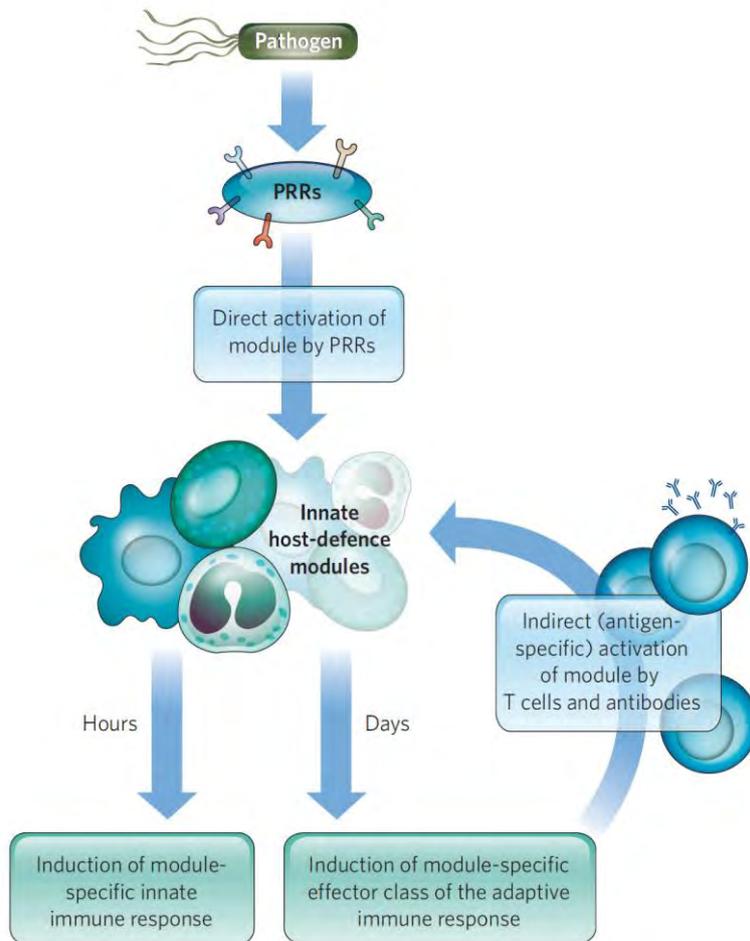


Figure n°2 : Activation de la réponse immunitaire (1).

I. B. 4. LES DIFFERENTES POPULATIONS LYMPHOCYTAIRES T CD4 (Th1, Th2, Th17, TREG)

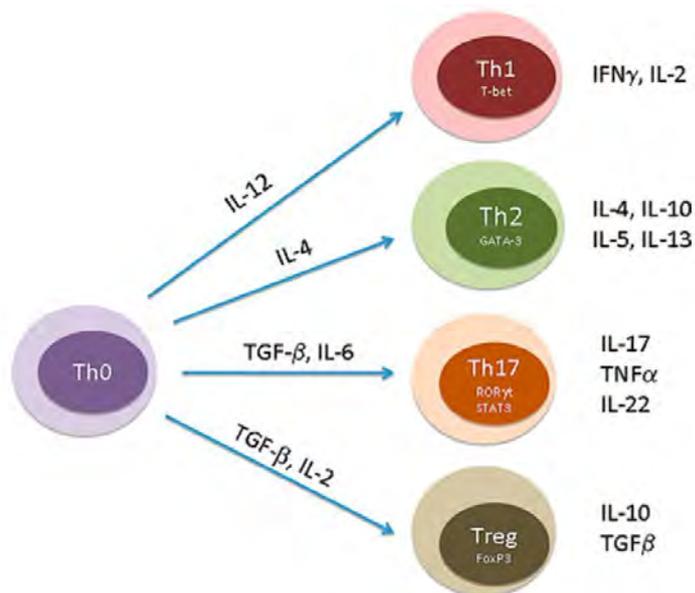


Figure n°3 : Différenciation des lymphocytes T helpers (2).

Selon le type de pathogène et les « PAMP » qu'il exprime, les CPA activées, notamment les cellules dendritiques, produisent des cytokines différentes qui orientent la différenciation des LT CD4 en différentes sous populations, notamment les Th1, Th2, Th17 et Treg.

La figure 3 résume les cytokines orientant cette différenciation vers les différentes sous-population de LT CD4 helpers, les facteurs de transcriptions impliqués ainsi que les cytokines produites.

Les lymphocytes Th1 jouent un rôle important dans la réponse immunitaire face aux virus et bactéries intracellulaires (*Mycobacterium tuberculosis* par exemple). La différenciation des lymphocytes T naïfs en Th1 nécessite la présence d'IL-12, produite majoritairement par les cellules dendritiques et d'autres cellules de l'immunité innée (3). Par fixation sur son récepteur, elle permet l'activation de facteurs de transcription, notamment T-bet et STAT4. Ceux-ci orientent et stabilise la différenciation en Th1. Ils permettent aussi la production de l'IFN- γ , principale cytokine effectrice des Th1. Cette cytokine est un interféron de type II, également sécrétée par d'autres types cellulaires : lymphocytes T CD8 et lymphocytes NK. L'IFN- γ favorise la différenciation des Th1 en exerçant un rétrocontrôle positif de manière directe et indirecte en augmentant la production d'IL-12 par les cellules innées (4). Ses effets sont divers et il promeut l'immunité à médiation cellulaire : la migration des leucocytes au site de l'infection, l'augmentation de la présentation de l'antigène par les molécules de CMH, l'augmentation des fonctions microbicide des macrophages et de l'activité cytotoxiques des LT CD8 et des NK. Enfin, il inhibe l'expression de l'IL-4, cytokine clef de la différenciation Th2 et induit donc un rétrocontrôle négatif sur cette population, au profit des Th1.

Les lymphocytes Th2 sont impliqués dans la réponse contre des pathogènes extracellulaires : des parasites comme les nématodes gastrointestinaux (3). Leur différenciation nécessite la présence d'IL-4, produite par beaucoup de types cellulaires (mastocytes, basophiles) mais la source poussant vers la différenciation Th2 n'est pas clairement identifiée (5). L'IL-4 permet l'activation d'un premier facteur de transcription STAT6. En réponse, ce dernier augmente l'expression d'un autre facteur : GATA3,

essentiel à la différenciation Th2. Il permet l'expression des cytokines effectrices de cette population : IL-4, IL-5 et IL-13 entre autres. Grâce à celles-ci les Th2 favorisent la réaction immunitaire à médiation humorale. Ils renforcent l'activation des polynucléaires éosinophiles ainsi que des lymphocytes B en augmentant leur production d'anticorps vers les IgE.

De la même façon que l'IFN- γ , l'IL-4 permet un rétrocontrôle positif sur le développement des Th2, cet effet étant amplifié par la sécrétion de cette même cytokine par les mastocytes ou les polynucléaires basophiles (3). Il assure également le rétrocontrôle négatif sur la différenciation Th1.

Les lymphocytes T régulateurs, ou Treg, permettent le contrôle des réponses inflammatoires et les phénomènes d'auto-immunité. Ils bloquent la prolifération et l'activation de plusieurs cellules de l'immunité (6). Plusieurs sous populations sont décrites : des lymphocytes Treg naturels produits dans le thymus et des Treg induits produits en périphérie. Ils sont caractérisés par l'expression du CD4, du CD25 ainsi que FoxP3. FoxP3 est le facteur de transcription dirigeant la différenciation et le maintien de cette population (6). Leur développement implique la présence de TGF- β , qui, en association avec d'autres cytokines de l'environnement (voir plus loin), active l'expression de FoxP3.

Les Treg sécrètent alors du TGF- β et de l'IL-10, deux cytokines immunosuppressives. Elles conduisent à un rétrocontrôle positif sur le développement de cette population de lymphocytes. Elles possèdent des effets suppresseurs : inhibition de l'activité des lymphocytes helpers, diminution de l'activité des CPA, inhibition de la commutation de classe des lymphocytes B (6). Les Treg peuvent exercer des fonctions suppressives directement : ils peuvent lyser les lymphocytes effecteurs par production de granzyme et perforine ; ils se lient au CTLA-4, diminuant les capacités des cellules dendritiques ou encore fixent l'IL-2 par le CD25 restreignant la prolifération et la survie des cellules (6).

Les lymphocytes Th17, derniers décrits à ce jour, sont détaillés dans le paragraphe suivant.

I. C. La population Th17

Les lymphocytes Th17 ont été mis en évidence au début des années 2000. Initialement, la réponse immunitaire adaptative était décrite comme étant orchestrée par deux sous population de lymphocytes helpers : les lymphocytes Th1 et Th2. L'étude du développement de maladies auto-immunes chez la souris par modulation de la réponse Th1 et des cytokines associées, amène à la découverte de l'IL-23 (7). Cette dernière induit alors la génération d'une population de cellules T produisant de l'IL-17, distincte des Th1 et Th2 (8). Ce nouveau type cellulaire est donc nommé Th17.

I. C. 1. FONCTIONS EFFECTRICES

Les Th17 sont une troisième sous population de lymphocytes permettant la protection de l'organisme contre des pathogènes spécifiques. Leur fonction principale est la clairance de pathogènes nécessitant une réponse inflammatoire importante et non prise en charge de manière suffisamment efficace par les Th1 et Th2 (9). Ils assurent la défense contre des bactéries extracellulaires et des champignons. Leur action a par exemple été mise en évidence dans les infections par des bactéries gram positifs tel *Propionibacterium acnes*, des gram négatifs comme *Klebsiella pneumoniae*, *Borrelia spp* ou contre *Mycobacterium tuberculosis* (9). Ils sont aussi impliqué dans la réponse à des infections fongiques par *Pneumocystis carinii* ou *Candida albicans* (9).

I. C. 2. DIFFERENCIATION

La différenciation en lymphocytes Th17 requière : le TGF- β avec l'IL-6 et l'IL-21.

Le TGF- β est une cytokine immuno-régulatrice produite par de nombreux types cellulaires notamment les leucocytes. Elle est impliquée dans la différenciation des Treg. Selon sa concentration et d'autres molécules associées, elle va induire l'expression de facteurs de transcription différents dirigeant préférentiellement la transformation des T CD4 en Th17 ou Treg. A faible concentration, le TGF- β permet l'expression du facteur de transcription ROR γ t, essentiel à la différenciation Th17. A plus forte concentration (donc en cas de réponse trop importante potentiellement délétère), le facteur de transcription FoxP3 dirige le développement en Treg pour contrôler la réponse. Ainsi, il existe une relation de réciprocité entre ces deux populations (9).

L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire très répandue. Elle est produite par des cellules de l'immunité : cellules dendritiques, macrophages, mastocytes, lymphocytes B et T activés. Elle peut aussi être exprimée par d'autres types cellulaires comme les fibroblastes, les cellules endothéliales ou les kératinocytes (9). Elle joue un rôle important dans la différenciation Th17 en permettant l'expression du facteur de transcription STAT3. Celui-ci s'associe au TGF- β pour l'expression de ROR γ t.

Les Th17 nouvellement différenciés expriment alors de l'IL-21 sous l'influence de l'IL-6 et de STAT3. Dans cette population, l'IL-21 entrainerait un rétrocontrôle positif sur la différenciation, amplifiant la fréquence des Th17, comme l'illustre la figure n°4 (10). L'IL-23 est une cytokine appartenant à la famille de l'IL-12 avec laquelle elle partage une sous-unité commune p40. Le TGF- β , par l'intermédiaire de ROR γ t rend possible l'expression de l'IL-23R à la surface du LT. Le rôle de cette cytokine est d'augmenter et de stabiliser la réponse, favorisant la sécrétion de cytokines effectrices des Th17 : IL-17, IL-22, TNF (9).

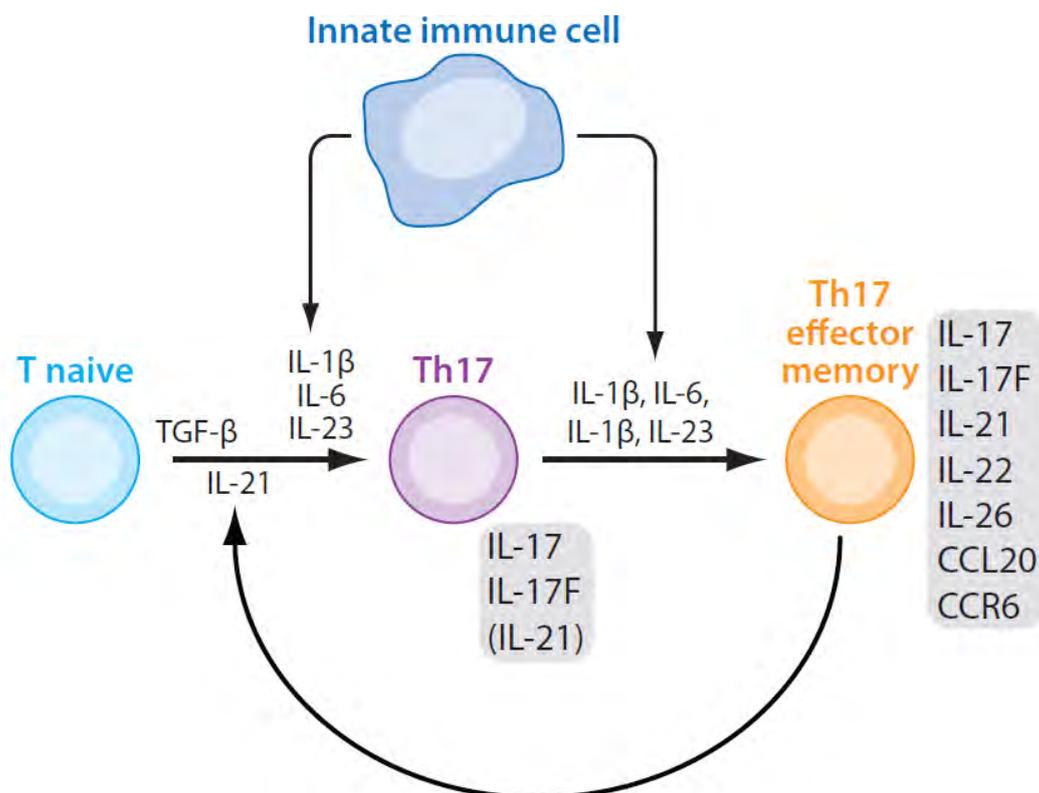


Figure n°4 : Différenciation en lymphocyte Th17 (9).

I. C. 3. FAMILLE DE L'IL-17

Les lymphocytes Th17 produisent une variété d'effecteurs solubles mais ont été initialement identifiés comme des cellules sécrétant de l'IL-17.

La famille de l'IL-17 comprends six membres allant de l'IL-17A à IL-17F (figure n°5). L'IL-17A est le chef de file de cette famille présentant des analogies structurales (11).

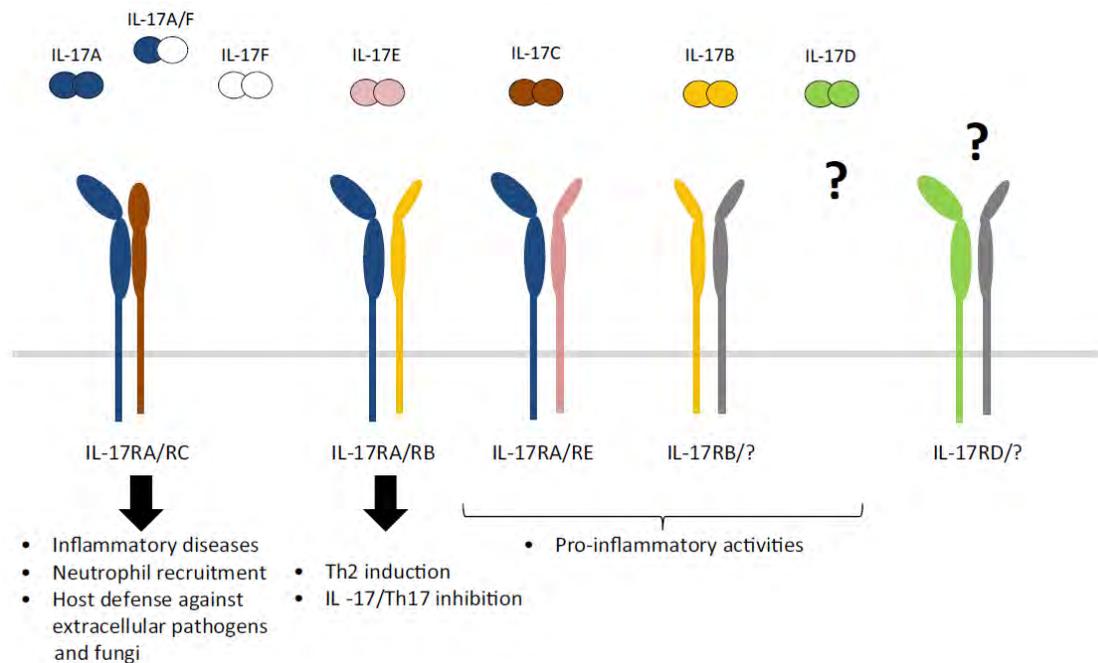


Figure n°5 : Cytokines et récepteurs de l'IL-17(12).

Elle est très proche de l'IL-17F avec laquelle elle partage 50% d'homologie. Ces deux cytokines peuvent être produites sous forme d'homodimère respectifs ou sous forme d'un hétérodimère IL-17A/F. En dehors des Th17, elles sont aussi sécrétées par d'autres cellules de l'immunité : lymphocytes NK, neutrophiles ou éosinophiles.

L'IL-17A est la cytokine la plus connue et décrite de cette famille et porte, associée à l'IL-17F, une grande partie des propriétés des Th17. En réponse à un pathogène, l'IL-17 promeut la granulopoïèse en augmentant le G-CSF. Dans l'inflammation, elle agit sur plusieurs types cellulaires : cellules endothéliales, macrophages, fibroblastes, ostéoblastes ou chondrocytes. Elle augmente la production de cytokines pro-inflammatoires permettant le recrutement et la migration de cellules de l'immunité vers le site de l'infection. Cet effet est potentialisé lorsque l'IL-17 est accompagnée d'autres cytokines inflammatoires, augmentant et entretenant la production de tels médiateurs(12).

L'IL-17E, aussi appelé IL-25 n'est pas lié à la réponse Th17. Elle est produite par les lymphocytes Th2, induit la sécrétion d'autres cytokines inflammatoires (IL-4, IL-5, IL-13) et est impliquée dans la réponse allergique (13). Elle aurait également pour rôle la régulation de la réponse Th17 (14).

Les cytokines IL-17 B, C et D sont considérées comme pro-inflammatoires mais leur rôle et effets précis ne sont que peu connus.

La famille des récepteurs à l'IL-17 comprend cinq sous-unité allant de l'IL-17RA à IL-17RE. Celles-ci peuvent s'associer pour former plusieurs récepteurs possédant un seul domaine transmembranaire. Le récepteur formé des sous-unités IL-17RA et IL-17RC permettent de fixer l'IL-17A et F ainsi que leur hétérodimère. La fixation de ces ligands entraîne l'activation de la voie des MAP kinases ainsi que le facteur de transcription NF- κ B régulant l'expression de gènes pro-inflammatoires et anti-apoptotiques.

Le ligand du récepteur formé par les sous-unités IL-17RA et IL-17RB est l'IL-17E promouvant la réaction inflammatoire par les Th2. Le partage de l'IL-17RA permettrait d'ailleurs d'expliquer en partie les effets inhibiteurs de l'IL-17E sur la réponse Th17 par compétition sur ces récepteurs.

Les ligands des sous-unités IL-17RD et IL-17RE n'ont pas encore été identifiés.

II. Pathologies et Th17

II. A. Le psoriasis

II. A. 1. DEFINITION

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique. Elle touche principalement la peau mais peut atteindre également d'autres organes notamment les articulations ; il s'agit alors de rhumatisme psoriasique.

Cette maladie affecte 125 millions de personnes dans le monde et environ 2 à 3% de la population française, autant les hommes que les femmes (15).

Il existe différentes formes cliniques (figure n°6), la plus courante étant **le psoriasis en plaques** (16). Il se manifeste par la présence de plaques érythémato-squameuses bien délimitées, non prurigineuses et de tailles variées selon le degré d'atteinte. Elles sont retrouvées le plus souvent au niveau des zones de frottements : coudes, avant-bras, genoux, bas du dos, pli fessiers mais aussi sur le cuir chevelu, le tronc, les ongles. De nouvelles lésions peuvent apparaître sur des zones non touchées habituellement après une blessure ou un traumatisme ; il s'agit du phénomène de Koebner (17).

Le psoriasis en goutte touche souvent les enfants ou les adolescents à la suite d'une infection à streptocoque comme une angine. Il se caractérise par une multitude de petites plaques de quelques millimètres éparpillées sur le tronc ou le dos.

Le psoriasis pustuleux comprend l'apparition de pustules stériles sur des plaques érythémateuses.

Le psoriasis érythrodermique est une forme rare et sévère. Plus de 75% du corps est couvert d'un érythème squameux. Elle s'accompagne de signes généraux comme la fièvre. Il s'agit d'une urgence car la desquamation peut entraîner des troubles hydroélectrolytiques et des infections (18).

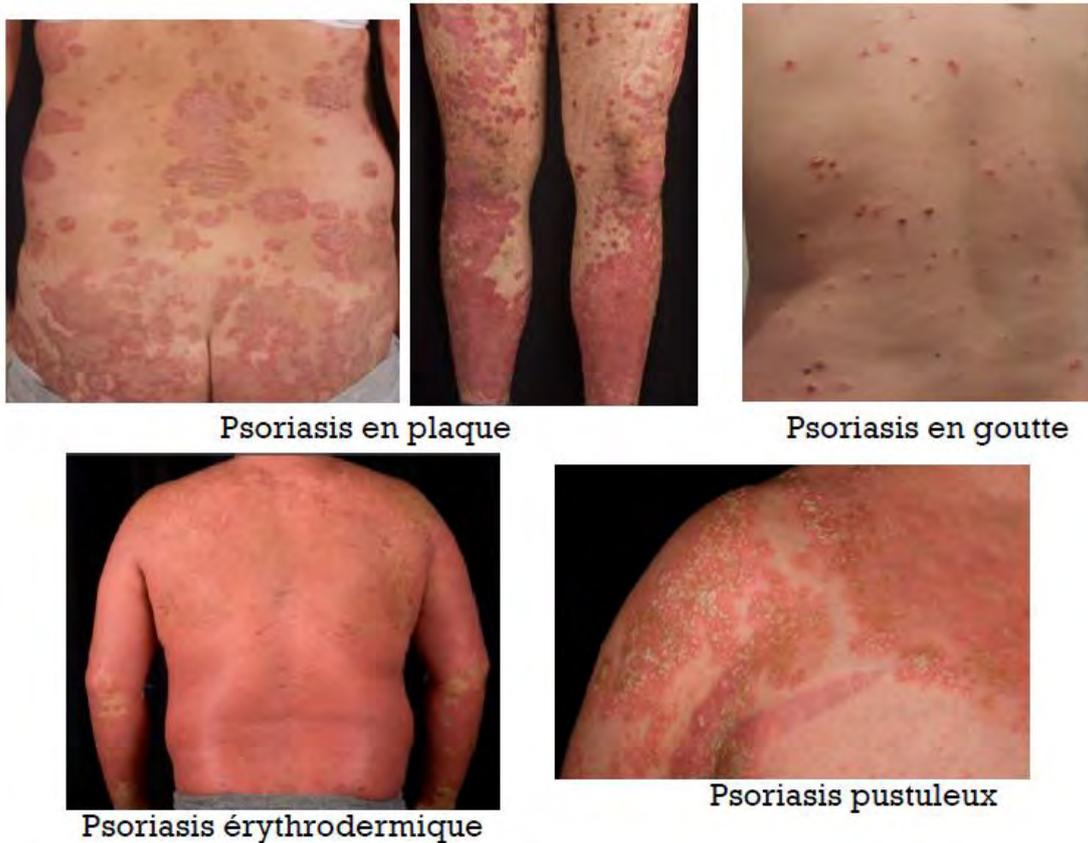


Figure n°6 : Présentations cliniques du psoriasis (16).

Le psoriasis est une maladie d'origine multifactorielle. En effet, les facteurs de risque de l'apparition d'un psoriasis sont multiples : lié à l'environnement ou au mode de vie mais des prédispositions génétiques jouent un rôle prépondérant. Plusieurs dizaines de loci et d'allèles, liés à la régulation du système immunitaire, ont été identifiés grâce à des études d'association pangénomiques (19).

Au-delà du handicap que peut représenter le psoriasis, celui-ci est associé à d'autres comorbidités. Le psoriasis est un facteur de risque indépendant de pathologies cardiovasculaires (18). En effet, par rapport à la population générale, les patients atteints de psoriasis ont plus de plaques d'athéroscléroses (20), présentent plus de syndromes métaboliques, d'infarctus ou d'AVC (21). Chez ces patients, la mortalité cardiovasculaire est plus importante et en corrélation avec la sévérité de leur pathologie (22).

Ils sont également plus à risque de développer des affections psychiatriques : dépressions, anxiété ou idées suicidaires (23). Enfin, le psoriasis est associé à une prévalence plus importante de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (18).

II. A. 2. PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie du psoriasis est complexe et non complètement élucidée. Elle résulte d'une dérégulation des interactions entre les réponses immunitaires inné et adaptative au niveau des épithéliums et des tissus conjonctifs (24).

Au niveau histologique (figure n°7), le psoriasis se caractérise par une acanthose c'est-à-dire un épaissement important de l'épiderme. Celui-ci s'infiltré également au niveau du derme. Dans le derme, le nombre de cellule est fortement augmenté et des amas cellulaires de lymphocytes T et de cellules dendritiques sont observés (25).

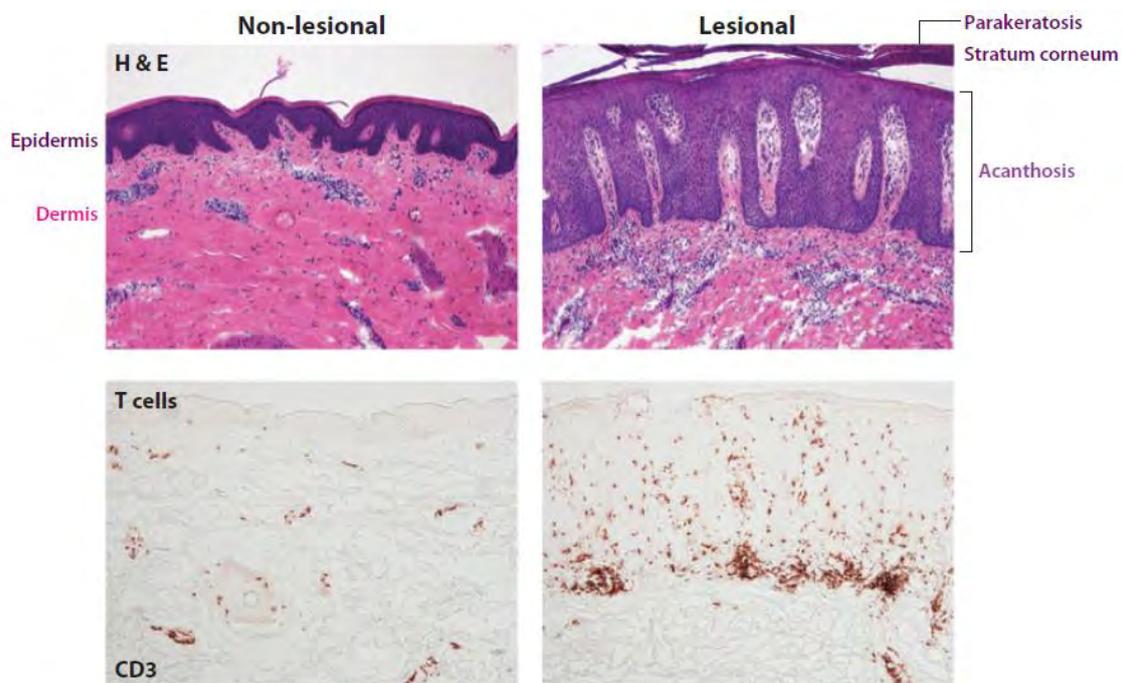


Figure n°7 : Comparaison histologique d'une peau saine et psoriasique (25).

La réponse immunitaire innée est intensément activée provoquant une cascade de cytokines pro-inflammatoires. Les cellules précurseurs de cette inflammation sont les cellules dendritiques sécrétant de l'IFN- α . D'autres types cellulaires s'associent à cette inflammation en produisant notamment du TNF- α : macrophages, lymphocytes NK, kératinocytes. Ces derniers produisent un panel de peptides anti-microbiens dont le LL-37 stimulant directement les cellules dendritiques (26).

Les CPA permettent alors l'activation de la réponse adaptative par production d'IL-12 et d'IL-23 conduisant à la différenciation et à la multiplication des lymphocytes Th1 et Th17 respectivement (cf.§ I.B.4). A leur tour, les Th1 et Th17 sécrètent leurs cytokines effectrices : IFN- γ ainsi que l'IL-17A, IL-17F et IL-22. Ces cytokines activent les kératinocytes qui produisent alors des médiateurs pro-inflammatoires et anti-microbiens créant et entretenant ainsi un rétrocontrôle positif de ce processus inflammatoire. (Figure n°8)

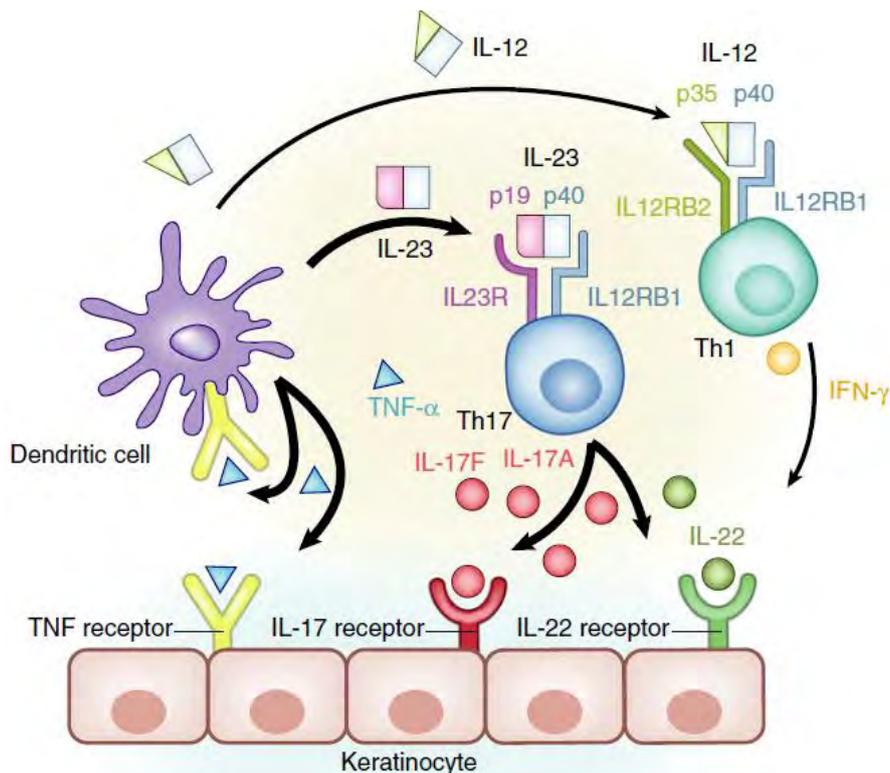


Figure n°8 : Mécanismes physiopathologiques du psoriasis (30).

II. A. 3. DIAGNOSTIC

Le diagnostic du psoriasis est essentiellement clinique par l'observation des lésions et leur évolution par poussées. Une biopsie cutanée peut être parfois nécessaire devant des formes atypiques (18). Deux grandes catégories sont définies : le psoriasis léger et le psoriasis modéré à sévère.

La sévérité de la maladie peut être évaluée à l'aide de plusieurs scores. Elle dépend de l'étendu des lésions sur le corps déterminé par le score « Body Surface Area » ou BSA. Ce score permet de compléter le « PASI » ou « Psoriasis Area Severity Index » qui y associe le degré de l'érythème, de l'induration et de la desquamation des lésions. Il va de 0 à 72 et la gravité augmente avec le score. Très utilisé en clinique, le score PASI est souvent choisi dans les essais cliniques comme critères de jugement

principal ou secondaire (27). Le score « DLQI » ou « Dermatology Life Quality Index » établit l'impact de la maladie sur la qualité de vie du patient. Il comporte dix questions portant sur le retentissement de la maladie sur la vie sociale, professionnelle, sexuelle, les loisirs etc... (28). Le dernier score pouvant être retrouvé et utilisé est le « PGA » ou « Physician's global assessment » qui permet d'apprécier de manière plus générale la sévérité du psoriasis. Il s'agit d'une échelle allant de 0 à 4 selon l'observation clinique des lésions par le praticien.

II. A. 4. TRAITEMENTS

La sévérité de la maladie conditionne les modalités de prise en charge. Le psoriasis léger pourra être traité de manière locale tandis que le psoriasis modéré ou sévère nécessitera des traitements systémiques. Leur définition n'est pas standardisée. Le psoriasis sévère est la plupart du temps caractérisé par un score PASI >10. Néanmoins, des patients atteints de formes de scores inférieurs peuvent souffrir d'une altération importante de leur qualité de vie et requièrent donc également des traitements plus importants (29).

Le traitement du psoriasis léger se base sur l'utilisation de **glucocorticoïdes topiques**. A des doses supra physiologiques, ceux-ci possèdent des propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives. Leurs effets sont divers : ils inhibent la phospholipase A2 et la cyclooxygénase de type 2 responsables de la formation d'eicosanoïdes pro-inflammatoires (prostaglandines, leucotriènes), ils inhibent également directement la production de cytokines pro-inflammatoire (IL-1, IL-6, TNF- α).

Les dermocorticoïdes sont classés en quatre groupes selon leur puissance d'activité. Ainsi, les molécules de forte activité sont utilisées pour les lésions du tronc ou des extrémités. Sur le visage ou au niveau des plis, les molécules de plus faibles activités sont préférées (18).

Les dermocorticoïdes peuvent être également associés à d'autres principes actifs. Des analogues de vitamine D sont retrouvés : le calcipotriol ou le calcitriol. Ils participent à la différenciation des kératinocytes tout en inhibant leur prolifération excessive. Des kératolytiques sont aussi utilisés comme l'acide salicylique sur des lésions hyperkératosiques.

Les formes modérées à sévères de psoriasis sont pris en charge avec des traitements systémiques.

Le méthotrexate est un antimétabolite, analogue structurel de l'acide folique. Il agit par inhibition de l'enzyme dihydrofolate réductase impliquée dans la synthèse de novo des bases puriques. Il interfère donc dans la synthèse de l'ADN des lymphocytes T activés et des kératinocytes. C'est l'un des traitements de première intention de ces formes chez l'adulte. Néanmoins, il expose à de nombreux effets indésirables pouvant être grave : insuffisance rénale, cytolyse hépatique, leucopénie, pneumopathie interstitielle...

La ciclosporine est un agent immunosuppresseur de la famille des anticalcineurines. Associée à la ciclophiline, elle se fixe à la calcineurine, empêchant la transcription de gènes cibles dans les lymphocytes T activés notamment celui de l'IL-2 et bloquant ainsi leur prolifération. Elle permet d'obtenir une réponse rapide mais expose à un risque d'hypertension artérielle et de néphrotoxicité.

L'acitrétine est un rétinoïde, analogue de la vitamine A. Les rétinoïdes agissent sur la transcription de gènes ciblent en se fixant sur des récepteurs nucléaires : « retinoid acid receptor » (RAR) ou les « retinoid X receptor » (RXR). Ceux-ci se fixent alors sur des éléments de réponses aux rétinoïdes au niveau des promoteurs de certains gènes notamment celui de l'IL-6 (30). Dans le psoriasis, ils ont une action sur la prolifération et la différenciation des kératinocytes mais diminuent aussi l'inflammation. L'efficacité de l'acitrétine est plus modérée que le méthotrexate ou la ciclosporine et est donc souvent associée à la photothérapie. De plus, cette molécule a beaucoup de contre-indication du fait de son risque tératogène (31).

L'aprémilast est une petite molécule agissant au niveau intracellulaire, inhibitrice de la phosphodiesterase 4. Cette dernière est spécifique de l'AMPc et majoritairement retrouvée dans les cellules immunitaires. Son inhibition entraîne l'augmentation de l'AMPc qui diminue alors les réponses inflammatoires Th1 et Th17 tout en augmentant la production de cytokines anti-inflammatoire comme l'IL-10 (32). Son efficacité est modeste notamment par rapport aux biothérapies (voir plus loin), ce qui en fait un traitement de deuxième intention (33).

La photothérapie est une technique physique de traitement du psoriasis. Elle est employée depuis de nombreuses années mais son utilisation est en baisse depuis

l'arrivée des biothérapies (voir plus loin). Le principe consiste à exposer la peau à des radiations UV. Plusieurs longueurs d'onde sont utilisées : des UVB ou des UVA pour lesquels la peau peut être préalablement sensibilisée par du psoralène, il s'agit alors de PUVAthérapie. Ainsi, en interagissant avec l'ADN, les UV induisent l'apoptose des kératinocytes et ont un effet immunosuppresseur (34). Cette technique possède des limites quant à la disponibilité des cabines proches des patients, aux effets indésirables cutanées (photosensibilité, érythème, prurit...) potentiellement cancérogènes au long cours (34).

Les biothérapies sont des molécules récentes actuellement indiquées en seconde intention dans le traitement du psoriasis en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux traitements de première ligne que sont le méthotrexate, la photothérapie ou la ciclosporine (33). Il s'agit d'anticorps monoclonaux ou de récepteurs solubles spécifiques des médiateurs de l'inflammation.

Dans le psoriasis, les **anti-TNF**, tels que l'infliximab, étanercept ou adalimumab, sont les premières biothérapies mise sur le marché à partir du début des années 2000. Ils ciblent le TNF- α ; cytokine centrale dans le déclenchement de la cascade inflammatoire du psoriasis qu'ils permettent ainsi de diminuer. Ces agents présentent une bonne efficacité avec en moyenne 60 à 80% des patients traités atteignant une amélioration du score PASI de 75%. Leur principal effet indésirable est l'augmentation du risque d'infection notamment de réactivation de tuberculose latente nécessitant recherche et traitement préalable.

L'ustékinumab est un anticorps monoclonal ciblant la sous-unité p40 partagée par l'IL-12 et l'IL-23. Il freine donc à la fois les réponses Th1 et Th17. Il bénéficie d'une bonne efficacité avec des résultats semblables aux anti-TNF (35). Sa tolérance est aussi bonne avec comme effets indésirables rapportés : des maux de têtes, infections ORL, ou arthralgies (36).

Les **anti-IL-17** ciblent les cytokines de la famille de l'IL-17 et sont développés dans la suite de cette thèse.

Les dernières biothérapies autorisées sur le marché sont les **anti-IL-23**. Ces anticorps monoclonaux se fixent à la sous-unité p19 de l'IL-23 bloquant ainsi son action sans intervenir sur l'IL-12. Leur efficacité est bonne avec en moyenne plus de 50% des

patients atteignant une amélioration du score PASI de 90%. Leur tolérance et leurs effets indésirables sont similaires à ceux des autres biothérapies (35).

II. B. Le rhumatisme psoriasique

II. B. 1. DEFINITION

Le rhumatisme psoriasique est un rhumatisme inflammatoire chronique appartenant au groupe des spondylarthrites. La première catégorie de spondylarthrite regroupe des formes axiales tandis que le rhumatisme psoriasique appartient aux spondylarthrites périphériques. La présentation clinique est polymorphe, variable d'un patient à l'autre et évolutive, rendant le diagnostic difficile. Il est associé au psoriasis cutané ; en effet, 20 à 30% des patients atteints de psoriasis développent un rhumatisme psoriasique, dans la plupart des cas une dizaine d'année après l'apparition des signes cutanés (37). La sévérité du psoriasis, son étendue, des atteintes au niveau du crâne, des zones interglutéales et des ongles sont associés à un risque plus élevé de rhumatisme psoriasique (38).

Il se caractérise par une inflammation des articulations périphériques et/ou axiale. L'arthrite est le souvent oligoarticulaire (ne touchant que 2 à 3 grosses articulations) et asymétrique. Une dactylite est fréquemment retrouvée sans être un élément spécifique ; il s'agit d'une inflammation touchant l'ensemble d'un doigt ou d'un orteil lui donnant un aspect « en saucisse » (39). Une inflammation des enthèses (points d'insertion des tendons et ligaments sur l'os) ou enthésite, peut aussi marquer un rhumatisme psoriasique (40). Les atteintes axiales touchent le rachis entraînant des douleurs nocturnes invalidantes, nécessitant un déverrouillage matinal supérieur à 30 minutes.

Comme le psoriasis, le rhumatisme psoriasique est associé à des comorbidités telles l'ostéoporose ou les maladies cardiovasculaires. Ces patients sont aussi plus touchés par du diabète, des syndromes métaboliques et des dépressions en relation avec une inflammation chroniques persistante (41) (42).

Le diagnostic se réalise à l'aide du score CASPAR « *Classification Criteria for Psoriasis Arthritis* ». Il étudie cinq critères : (i) présence d'un psoriasis cutané, (ii) antécédent familial, (iii) atteinte des ongles, (iv) absence du facteur rhumatoïde, (v) dactylite et signes radiologiques de construction osseuse juxta-articulaires. Ce score

permet également d'éliminer des diagnostics différentiels d'autres spondylarthrites comme la polyarthrite rhumatoïde (43).

II. B. 2. PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie du rhumatisme psoriasique n'est pas complètement définie mais présente des similarités avec le psoriasis. De la même manière, les réponses immunitaires innée et adaptative sont anormalement activées ; le TNF- α et la réponse Th17 étant des éléments prépondérants dans cette dérégulation. Le système immunitaire serait initialement stimulé par un élément de l'environnement : traumatismes divers, blessures, infections ; de manière semblable au phénomène Koebner retrouvé dans le psoriasis en plaques (44).

Au niveau histologique, la membrane synoviale est épaissie et présente des vaisseaux sanguins tortueux, désorganisés et immatures ; cela étant associé à une augmentation de facteurs pro-angiogéniques comme le VEGF (45). Les articulations et le liquide synovial des patients présentent d'importants infiltrats de cellules immunitaires : lymphocytes T CD4 et CD8 activés, neutrophiles, macrophages. Une surexpression d'un certain nombre de cytokines pro-inflammatoires est également observée : TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-17A, IL-23... (44).

L'activité des ostéoclastes est importante, promue et entretenue notamment par les Th17 et leurs cytokines effectrices ou encore par le TNF- α . Ceux-ci augmentent également l'expression de métalloprotéinase de la matrice par les macrophages et les synoviocytes de type fibroblastes. Ces derniers sont caractérisés par un phénotype anormal : augmentation de la prolifération, résistance à l'apoptose, indépendance d'ancrage, sécrétion de cytokines inflammatoires (46).

Ce microenvironnement entretient une inflammation chronique et conduit à des dommages des cartilages et à la destruction osseuse.

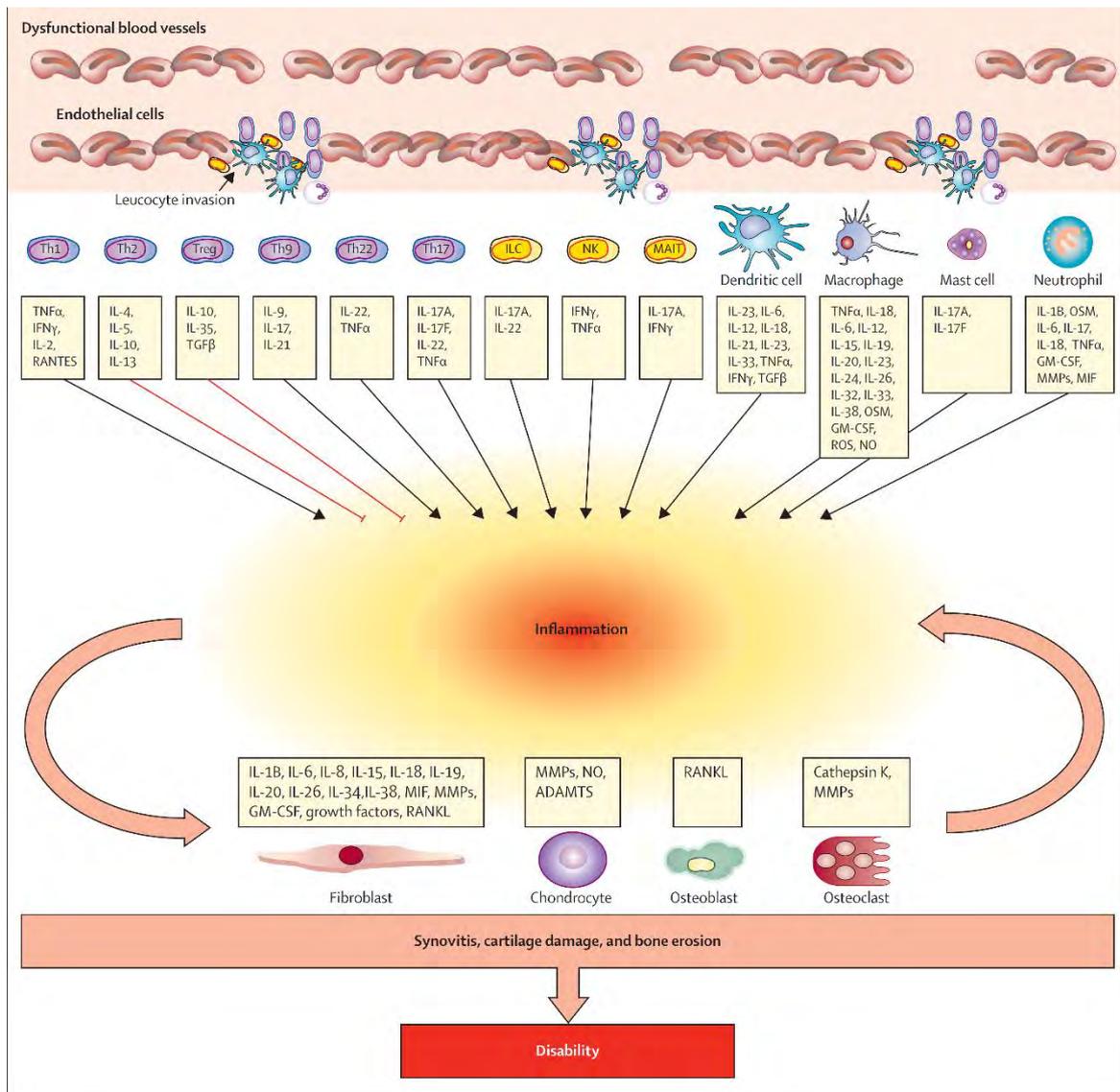


Figure n°9 : Types cellulaires et médiateurs inflammatoires impliqués dans le rhumatisme psoriasique (46).

II. B. 3. TRAITEMENTS

La prise en charge pharmacologique du rhumatisme psoriasique repose sur l'association d'un traitement symptomatique et d'un traitement de fond. Pour ce dernier, le rhumatologue a le choix entre plusieurs molécules dites *DMARD* pour *Disease-modifying antirheumatic drugs* également utilisées dans les traitements de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylarthrite ankylosante ou bien du lupus. Les *DMARD* dit conventionnels ont une action non ciblée ; les *DMARD* ciblés agissent sur des éléments spécifiques de la réponse immunitaire. Les derniers *DMARD* mis sur le marché sont des biothérapies (47). Le choix du traitement dépend de la présentation

clinique du rhumatisme psoriasique, l'objectif principal étant d'atteindre la rémission ou au minimum une maladie peu active priorisant la qualité de vie du patient (48).

Le traitement symptomatique s'appuie sur les **anti-inflammatoires non stéroïdiens**. Ils permettent de soulager rapidement les symptômes et peuvent parfois être utilisés seuls. Dans les cas de pathologie plus sévère, un traitement par *DMARD* devient nécessaire pour contrôler la maladie et limiter la prise au long cours des AINS, pourvoyeurs de nombreux effets indésirables.

L'utilisation ponctuelle de **glucocorticoïdes** est possible. Ils sont administrés localement en injection intra-articulaire si l'arthrite ne touche que quelques articulations (48).

Tout comme pour le psoriasis, le **méthotrexate** est le traitement de fond de première intention. Il est très utilisé en clinique malgré des résultats d'études randomisées controversées ne démontrant pas d'effet supérieur au placebo. Ces études souffrant de faiblesses méthodologiques, il semble tout de même avoir un effet symptomatique en pratique courante (48). Le traitement est initié en cas d'arthrite pluri articulaires, de modifications radiographiques, d'inflammation biologique ou de dactylite (48).

Le **leflunomide** est le deuxième DMARD conventionnel ayant obtenu une AMM dans le traitement du rhumatisme psoriasique. Il s'agit d'un agent immunosuppresseur ciblant l'enzyme dihydro-orotate déshydrogénase, intervenant dans la synthèse *de novo* des pyrimidines. Il intervient et bloque ainsi l'expansion des lymphocytes T activés (49). Son efficacité est démontrée par une étude randomisée contre placebo ainsi que par une étude observationnelle en pratique clinique (50) (51). Il est souvent employé en cas de contre-indications, intolérances ou échappement au méthotrexate.

La **sulfasalazine**, un anti-inflammatoire intestinal utilisé dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ainsi que la **ciclosporine** sont des DMARD également employés hors AMM dans le rhumatisme psoriasique (47).

Lorsque la réponse aux traitements de fond conventionnels n'est pas satisfaisante, d'autres molécules sont utilisées en seconde intention. Des agents employés dans le psoriasis sont retrouvés ; notamment les **anti-TNF** qui ont montré une efficacité sur tous les aspects du rhumatisme psoriasique : arthrite périphérique, dactylite, enthésite et ralentissement de la progression radiologique (52).

Des inhibiteurs d'interleukines ont aussi obtenu une AMM en seconde intention : **l'ustékinumab** ainsi que certains **anti-IL-17** : sécukinumab, ixékizumab.

L'aprémilast, d'une efficacité plus modérée notamment sur les altérations structurales, est employé plus souvent en association avec un DMARD conventionnel (53).

Le tofacitinib et l'upadacitinib sont des **inhibiteurs de janus kinase (JAK)**. Ceux sont de petites molécules administrées par voie orale. Elles ciblent les janus kinases qui font partie de la famille des tyrosines kinases et sont impliquées dans la transduction des signaux provenant de divers récepteurs de cytokines. Ils sont indiqués, seul ou en association notamment avec le méthotrexate après échec d'un traitement antérieur (52).

L'abatacept est une protéine de fusion composée du domaine extracellulaire de l'antigène 4 cytotoxique humain associé au lymphocyte T (CTLA-4) lié à une partie Fc modifiée d'immunoglobuline humaine G1. Il se lie sélectivement aux molécules de costimulation CD80/CD86 présentes sur les CPA et bloque ainsi le 2^e signal d'activation des lymphocytes T dépendant de l'interaction CD28-CD80/86. Ayant une AMM en seconde intention, l'abatacept n'est actuellement pas remboursé dans cette indication (47).

II. C. La spondylarthrite ankylosante

II. C.1. DEFINITION

La spondylarthrite ankylosante est, comme le rhumatisme psoriasique, un rhumatisme inflammatoire chronique du groupe des spondylarthrites. Il s'agit du phénotype final de la spondylarthrite axiale. Elle touche donc principalement le squelette axial : le rachis, le bassin, la partie antérieure de la cage thoracique (54). Elle apparaît le plus souvent chez des hommes jeunes (55).

L'inflammation se focalise au niveau des enthèses. Les signes cliniques sont variés ; mais des douleurs dorsales inflammatoires et des raideurs vertébrales sont des symptômes courants (56). Les douleurs sont volontiers nocturnes, améliorées par l'exercice et non calmées par le repos, nécessitant un déverouillage matinal supérieur à 30 minutes. L'inflammation induit au long cours des dommages structurels ayant pour conséquences des altérations de la mobilité spinale (57).

La pathologie peut aussi toucher les articulations périphériques avec le développement de dactylites ou d'arthrites des membres inférieurs comme au niveau du tendon d'Achille par exemple (57). Des atteintes extra-articulaires sont aussi possibles la plus fréquente étant une uvérite antérieure aiguë se caractérisant par des douleurs oculaires unilatérales, des larmoiements et une photophobie (58). Ces patients présentent également fréquemment (environ 5 à 10% d'entre eux) d'autres pathologies comme le psoriasis ou des MICI tels la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique (58).

Le diagnostic se réalise à l'aide de critères cliniques, biologiques et radiologiques définis par *l'Assessment of SpondyloArthritis international Society* (ASAS) en 2009.

II. C. 2. PREDISPOSITION GENETIQUE ET ROLE DU HLA-B27

Il existe des prédispositions génétiques au développement de la spondylarthrite ankylosante. De nombreux gènes ont été identifiés comme étant associés à cette pathologie comme le gène codant le HLA-B27. Il est présent chez 90% des patients. Plus d'une centaine d'allèles de ce gène ont été décrit ; les allèles HLA-B*27:05, HLA-B*27:04 et HLA-B*27:02 sont les plus couramment rencontrées (59).

L'association entre le HLA-B27 et la spondylarthrite n'est pas clairement expliquée mais plusieurs hypothèses ont été avancées. La plus ancienne suggère que l'inflammation serait provoquée par le HLA-B27 reconnaissant et présentant des peptides semblables à des peptides du soi après une infection bactérienne. D'autres hypothèses suggèrent que certaines conformations du HLA-B27 interagiraient de manière inappropriée avec des effecteurs du système immunitaire comme des lymphocytes NK ou CD4 entraînant la production d'IL-23 et d'IL-17 (59).

D'autres mutations de divers gènes influent également sur l'émergence de la spondylarthrite : le gène codant le récepteur de l'IL-23 ou le gène ERAP codant une aminopeptidase impliquée dans la préparation des peptides présentés par le CMH de classe I. (57) Ces mêmes gènes et leurs mutations ont aussi été identifiés dans les MICI et le psoriasis pouvant expliquer la présence concomitante de ces pathologies chez certains patients (55).

Près de 70% des patients présente une inflammation et une dysbiose au niveau intestinal qui évoluent vers le développement de maladie inflammatoire de l'intestin dans environ 5% des cas. Un lien serait possible entre cette inflammation et la physiopathologie de l'arthrite (55).

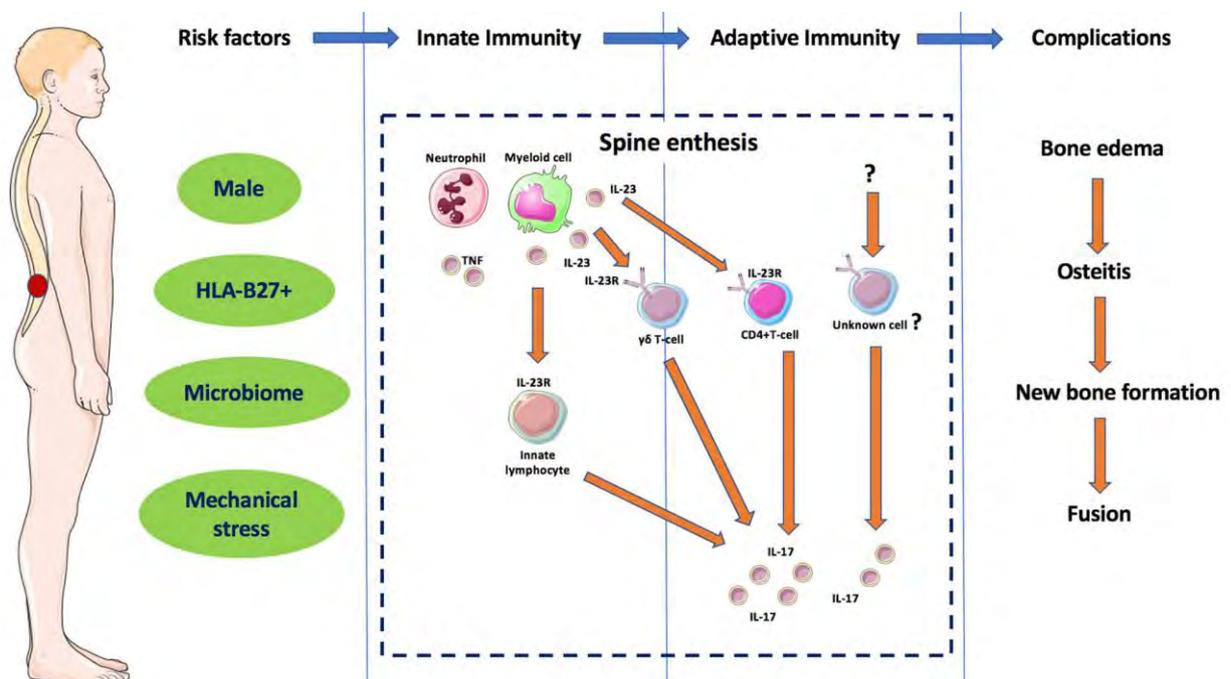


Figure n°10 : Eléments de la physiopathologie de la spondylarthrite ankylosante (54).

II. C. 3. EVALUATION CLINIQUE ET TRAITEMENT

Les praticiens peuvent utiliser plusieurs outils pour évaluer l'activité et la sévérité de la maladie. Plusieurs scores sont employés comme le « *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* » (*BASDAI*) basé sur un questionnaire patient à partir d'une échelle analogique. Le *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index* (*BASMI*) évalue la mobilité de la colonne vertébrale. Le *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (*ASDAS*) est plus global, associe l'évaluation des patients sur leurs symptômes (douleur et raideur), la présence arthrite périphérique et des marqueurs biologiques, CRP et VS (58).

Le traitement de la spondylarthrite ankylosante a pour objectifs de réduire les symptômes, améliorer et maintenir la mobilité de la colonne vertébrale, réduire les limitations fonctionnelles et de diminuer les complications (58). La prise en charge est d'abord non médicamenteuse avec la mise en place de programmes d'exercices physiques et de la kinésithérapie pour conserver une bonne amplitude de mouvements.

Le traitement médicamenteux suit les mêmes principes que celui du rhumatisme psoriasique décrit plus tôt (cf.§ II.B.3) La pathologie évoluant par poussée, les **AINS** sont utilisés en cas de crise, à la demande. Un traitement au long cours est possible pour des formes persistantes à une dose prenant en compte le risque d'effets indésirables gastrointestinal, rénal et cardiovasculaire. Les **glucocorticoïdes** injectables locaux sont employés chez des patients ayant une inflammation isolée sur les articulations sacro-iliaques ou sur une ou deux articulations périphériques.

Lorsque le traitement symptomatique n'est plus suffisant, un traitement de fond est associé. Dans la spondylarthrite ankylosante ce sont les « DMARD biologiques » ou « bDMARD » qui sont recommandés, soit les biothérapies. En première ligne, les **anti-TNF** permettent une bonne amélioration des symptômes pouvant aller jusqu'à la rémission partielle ou totale chez près de 60% des patients (58). Viennent ensuite les inhibiteurs d'interleukines en cas d'échec ou d'intolérance aux anti-TNF : **anti-IL-17** et **ustékinumab** qui ont montré une amélioration significative de l'activité de la maladie et une bonne tolérance générale. Ce point sera détaillé dans la suite de cette thèse (55). La **sulfasalazine** et le **methotrexate** peuvent être prescrit hors-AMM dans des formes périphériques uniquement (58).

II. D. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

II. D.1. DEFINITION

Les maladies inflammatoires chroniques ou MICI se caractérisent par une inflammation d'une partie de la paroi du tube digestif. Ce terme regroupe deux principales pathologies que sont la **maladie de Crohn** et la **rectocolite hémorragique (RCH)**.

La maladie de Crohn peut toucher l'ensemble du tractus gastro-intestinal, le plus souvent au niveau de l'intestin et de l'iléon terminal. L'inflammation de la muqueuse y est profonde et discontinue sur le ou les segments affectés. La rectocolite hémorragique touche uniquement le côlon et le rectum ; l'inflammation y est plus superficielle et continue.

Ces maladies sont diagnostiquées plus fréquemment chez des sujets jeunes entre 20 et 40 ans mais peuvent survenir à tout âge autant chez les hommes que les femmes. Leur incidence et leur prévalence sont plus élevées dans les pays développés mais augmentent partout dans le monde (60,61).

Elles évoluent par poussées alternant avec des phases de rémission. Les symptômes sont variés et peuvent dépendre de la localisation et de la sévérité de l'atteinte. Les patients présentent des douleurs abdominales ainsi que des diarrhées pouvant être sanglantes associés à des atteintes de la région anale avec fissures et abcès. L'inflammation chronique est responsable d'une malabsorption des aliments pouvant causer anémie, carences vitaminiques, jusqu'à un état de dénutrition. Les symptômes sont alors fatigue, de perte de poids et fièvre (62).

Certains patients développent également des manifestations extradigestives diverses pouvant être d'ordre rhumatologique (arthrite axiale ou périphérique), dermatologique (psoriasis, pyoderma gangrenosum, érythème noueux) ou encore hépato-biliaire. De plus, les MICI sont associées à un risque important de cancers colorectaux ; celui-ci pouvant être multiplié de 2 à 5 fois par rapport à de la population générale selon le nombre d'année d'évolution (63).

Les facteurs de risque de MICI sont multiples. Il existe une susceptibilité génétique mais les facteurs environnementaux prennent une part importante dans leur apparition. L'augmentation de l'incidence des MICI notamment dans les pays en développement serait liée à une modification du mode de vie : urbanisation, exposition à la pollution, sédentarité, alimentation industrielle...

L'exposition au tabac a une influence particulière ; elle multiplie par deux le risque de maladie de Crohn qui se développe alors plus tôt, est récidivante et nécessite plus d'interventions chirurgicales. Dans la rectocolite hémorragique, le tabagisme semble au contraire avoir un effet protecteur (64). L'exposition à certains médicaments augmenterait aussi ce risque : antibiotiques durant l'enfance, contraceptifs oraux ou AINS (60).

Le diagnostic peut s'avérer complexe et se base sur plusieurs éléments. Sont pris en compte les signes cliniques digestifs et/ou extradiigestifs, les antécédants familiaux ainsi que des tests complémentaires. Parmi eux, des marqueurs biologiques sont dosés : VS, CRP et calprotectine fécale notamment. Cette dernière est une protéine produite par les neutrophiles et dont le taux est corrélé à l'infiltrat leucocytaire (60). Ces dosages sont interprétés avec des images endoscopiques et analyses histologiques de biopsies intestinales. Des diagnostics différentiels doivent ainsi être écartés : distinction entre les différentes MICI ou autres causes de colite notamment infectieuse.

L'activité de la maladie de Crohn est évaluée à l'aide du *Crohn's Disease Activity Index* ou *CDAI*. Il s'agit d'un score clinicobiologique qui prend en compte le nombre de selles liquides, les douleurs abdominales, l'état général du patient, son poids, l'hématocrite ainsi que les manifestations extraintestinales sur 7 jours. Un CDAI < 150 témoigne d'une maladie en rémission, entre 150 et 220 l'activité de la maladie est légère, modérée entre 220 et 450 puis sévère si > à 450.

Le score de Truelove et Witts permet d'évaluer la sévérité de la rectocolite hémorragique. Il se base sur le nombre de selles sur 24h, la présence de sang dans celles-ci, le pouls, la température, l'hémoglobine et la VS. Plusieurs catégories sont définies : RCH d'activité légère, modérée, sévère ou fulminante.

II. D. 2. PHYSIOPATHOLOGIE

La muqueuse intestinale est une des portes d'entrée de microorganismes pathogènes tout en étant en contact permanent avec la flore commensale et les aliments qui doivent être tolérés. L'immunité intestinale est composée de cellules épithéliales reliées par des jonctions serrées. Elles sont recouvertes de mucus sécrétée par les cellules caliciformes. Avec les cellules de Paneth, elles produisent des peptides antimicrobiens et des cytokines pouvant orienter la réponse immunitaire. Les cellules de l'immunité sont retrouvées à la fois disséminées le long de l'épithélium et au niveau de structures lymphoïdes plus organisées : plaques de Peyer, follicules lymphoïdes isolés, ganglions mésentériques.

Dans les MICI, la barrière intestinale est endommagée. L'expression des claudines, protéines constitutives des jonctions serrées entre les cellules est modifiée, rendant l'épithélium perméable. La quantité et la qualité du mucus est différente avec une moindre épaisseur et une composition anormale (concentration réduite en phosphatidylcholine et en mucine). Les fonctions anti-microbiennes des cellules de Paneth sont aussi diminuées (65). Ces anomalies sont visualisées au niveau histologique comme l'illustre la figure n°11 : dysplasies des cellules de Paneths, des glandes gastriques, anomalies morphologiques de la muqueuse avec des cryptes intestinales pouvant présenter des abcès (66,67).

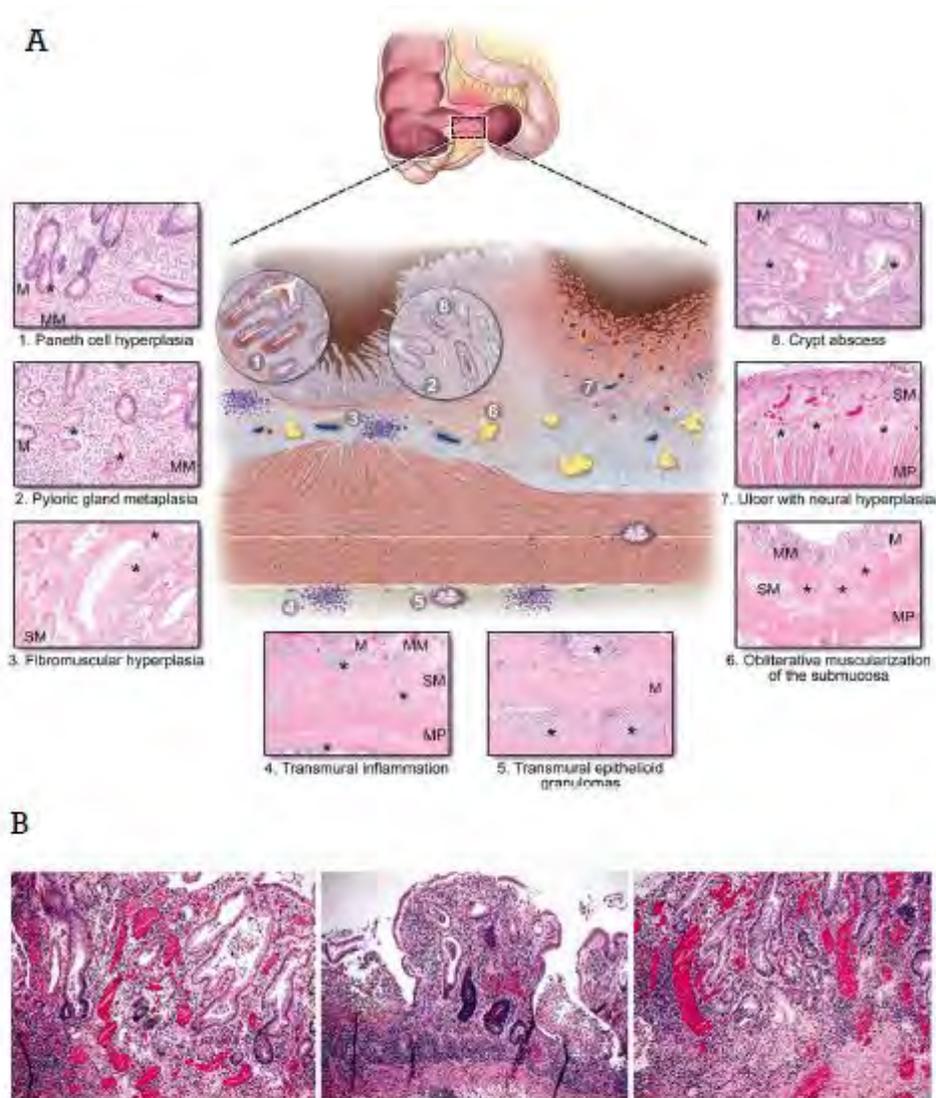


Figure n°11: Aspect histologique des MICI ; A : dans la maladie de Crohn, B : dans la RCH. Adapté de (66,67)

La réponse immunitaire est dérégulée. En ce qui concerne l'immunité innée, la phagocytose des polynucléaires neutrophiles et des macrophages est déficiente. Ils s'accumulent dans l'intestin entraînant la production de médiateurs de l'inflammation perpétuant celle-ci (62). Pour l'immunité adaptative, il existe des réponses lymphocytaires T persistantes. Dans la maladie de Crohn, la réponse Th1 est excessive avec une surproduction d'IL-12 et d'IFN- γ tandis que dans la rectocolite hémorragique la surproduction d'IL-5 et d'IL-13 témoigne d'une forte réponse Th2. Avec la découverte de la population Th17, cette dichotomie s'est compléxifiée. Les MICI sont aussi associée à la réponse Th17, notamment dans la maladie de Crohn. Des lymphocytes de la muqueuse intestinale sont capables de produire à la fois de

l'IL-17 et de l'IFN- γ . Les taux d'IL-17 ou d'IL-21 sont plus élevés dans la muqueuse et le sérum des patients que chez des sujets sains.

Comme décrit précédemment, des mutations de certains gènes augmentent le risque de MICI. Les variations du gène *NOD2* ont été les premières identifiées. Ce gène code un des récepteurs NOD ayant pour fonction la reconnaissance de peptides bactériens et l'initiation de la réponse immunitaire. Dans la maladie de Crohn, la perte de fonction de ce gène amène à une inflammation chronique par défaut de clairance bactérienne. (68) Une étude d'association pangénomique a révélé que des mutations du gène du récepteur l'IL-23 étaient associées aussi bien à la maladie de Crohn qu'à la rectocolite hémorragique (68).

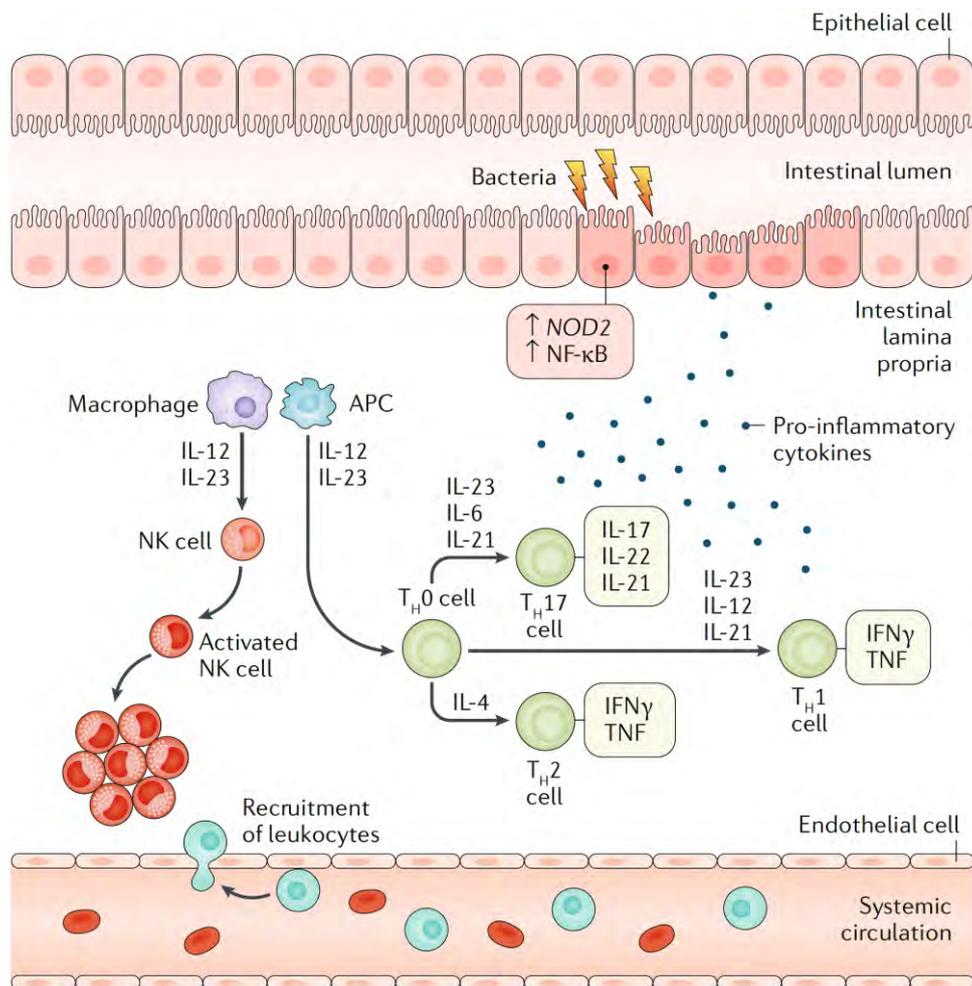


Figure n°12 : Physiopathologie des MICI. Exemple de la maladie de Crohn (62).

La dysbiose intestinale est une des caractéristiques des MICI. La composition du microbiote est modifiée ; dans la maladie de Crohn, certaines populations bactériennes sont réduites comme les *Firmicutes* et les *Bactéroïdes* tandis que les entérobactéries tels *Escherichia* spp. sont sur-représentées. Le microbiote des malades présente une plus faible diversité en virus et la population fongique est marquée par une forte abondance de *Candida* spp par rapport aux sujets sains (69). L'origine de l'inflammation dans les MICI résulte d'une dérégulation de l'interaction entre le microbiote et le système immunitaire au niveau intestinal. Les bactéries traversant la barrière intestinale altérée et induisent une réponse inflammatoire chronique. Néanmoins certaines souches bactériennes (*Bactéroïdes* et *Clostridium* spp notamment) peuvent au contraire promouvoir la production de cytokines anti-inflammatoire comme l'IL-10 donc une immunorégulation par expansion des Treg (69). L'origine de la dysbiose et son implication précise dans la physiopathologie des MICI n'est pas connue.

II. D. 3. PRISE EN CHARGE

Dans les MICI, l'objectif de la prise en charge est d'induire et de maintenir la rémission de la maladie. Il s'agit d'obtenir un arrêt des symptômes ainsi qu'une cicatrisation de la muqueuse intestinale attestée par endoscopie. Le traitement permet alors de diminuer le risque de rechute, d'hospitalisation, de complications, de recours à la chirurgie et de cancers au long terme (61,62).

La prise en charge médicamenteuse se compose de deux étapes. La première emploie des médicaments permettant une réponse rapide pour réduire les symptômes ; ce sont des traitements d'induction. Dans un deuxième temps d'autres traitements « de fond » interviennent pour maintenir le contrôle de la maladie.

Dans la maladie de Crohn, dans les formes légères à modérée, l'induction de la rémission est obtenue grâce aux **glucocorticoïdes**. Pour des formes iléales ou iléo-colique, le budésonide est préféré. Ce dernier a une activité locale sur la muqueuse intestinale et présente peu d'effets systémiques dû à un effet de premier passage hépatique important formant des métabolites inactifs. Dans les autres formes, plus sévère, les corticoïdes d'action systémique comme la prednisone ou prednisolone sont recommandés car plus efficaces. Ces molécules ne sont en revanche pas suffisantes

pour maintenir la rémission et expose à des effets indésirables lors d'une prise prolongée (60).

Dans la rectocolite hémorragique, la rémission est induite grâce aux **dérivés aminosalicylés** : mésalazine, sulfasalazine, olsalazine. Ils ont une structure semblable à l'aspirine et exercent leur action de manière uniquement locale sur la muqueuse digestive. Ils sont utilisés dans des formes légères à modérées avec des modes d'administration dépendant de la localisation des lésions : suppositoires ou lavements pouvant être associés à la voie orale pour les formes plus étendues. Leur tolérance est bonne mais ils peuvent provoquer des nausées, vomissements, brûlures d'estomac, maux de tête ou des réactions allergiques notamment avec la sulfasalazine. La rémission est obtenue entre 2 et 8 semaines de traitement et ces dérivés peuvent être utilisés au long cours en traitement de fond. En cas d'échec, une corticothérapie systémique peut aussi être envisagée (70).

Pour le maintien de la rémission, plusieurs traitements sont utilisés à la fois dans la maladie de Crohn et dans la rectocolite hémorragique.

Les thiopurines, notamment l'**azathioprine**, sont indiqués dans le traitement des formes modérées à sévères et nécessitant une corticothérapie. L'azathioprine est la prodrogue de la 6-mercaptopurine elle-même inactive. Celle-ci est captée puis transformée en métabolite actif en intracellulaire où elle inhibe alors la phosphoribosyl-pyrophosphate amidotransférase permettant la synthèse de novo des bases puriques. Le délai d'action est long allant de 3 à 12 semaines ; expliquant la prise concomitante de corticoïdes. Les effets indésirables sont multiples : gastro-intestinaux avec nausées, vomissements, atteintes hépatique ou pancréatiques ; hématologique avec leucopénie ou myélosuppression, et risque infectieux augmenté (71).

Le **méthotrexate** est couramment retrouvé pour traiter la maladie de Crohn mais son efficacité est remise en cause dans la rectocolite hémorragique (61).

Les biothérapies indiquées dans les MICI sont les **anti-TNF α** , qui peuvent aussi être retrouvés dans le traitement d'induction. Leur effet est généralement rapide au bout de quelques jours mais peut survenir après plusieurs semaines (71).

En cas d'échec ou d'intolérance aux traitements conventionnels ou aux anti-TNF α , d'autres biothérapies sont aujourd'hui disponibles. Le **vedolizumab** est un anti-intégrine. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé se liant à l'intégrine $\alpha_4\beta_7$. Cette

dernière est exprimée par les lymphocytes T et se fixe à son ligand MAdCAM-1 retrouvé sur les cellules endothéliales intestinales. Cet anticorps diminue donc l'inflammation en empêchant la migration des lymphocytes T vers la muqueuse intestinale. Il est efficace pour induire la rémission et pour la maintenir ; ses premiers effets peuvent être observés à partir de 6 semaines de traitement. Il présente une bonne tolérance malgré un risque d'infection intestinale (71).

L'**ustékinumab** est anticorps monoclonal humain ciblant la protéine p40, partie commune des deux interleukines IL-12 et IL-23. Cet anticorps permet de cibler à la fois la voie Th1 et Th17, dérégulée notamment dans la maladie de Crohn. Il a démontré une efficacité supérieure au placebo chez des patients naïfs ou intolérants aux anti-TNF α (60). Son efficacité a également été démontré dans la rectocolite hémorragique. Ses principaux effets indésirables sont maux de tête, vertiges infections des voies aériennes supérieures ou rhinopharyngite mais il bénéficie d'une bonne tolérance générale (72). Il est utilisé en induction puis toutes les 8 semaines en traitement de maintien. Des résultats cliniques obtenus pour cette indication ainsi que son intérêt par rapport aux anti-IL-17 seront exposé dans la troisième partie de cette thèse.

Comme vu précédemment, la voie des Th17 et l'IL-17 semble avoir un rôle important dans la physiopathologie des MICI. Néanmoins, sur des modèles animaux et dans des essais cliniques, l'inhibition de l'IL-17 a donné des résultats controversés sans bénéfices ou exacerbation de l'inflammation (62). Les anti-IL-17 ne sont donc pas recommandés dans le traitement des MICI. Cette problématique sera développée dans la suite de cette thèse (62)

III. Développement clinique des anti-IL-17

III. A. Secukinumab dans le psoriasis en plaques

Le **secukinumab** est un anticorps monoclonal IgG1/κ humain se fixant sélectivement à l'IL-17A entraînant sa neutralisation et inhibant son interaction avec son récepteur IL-17RA.

Il a été étudié dans plusieurs essais cliniques sur différentes pathologies inflammatoires chroniques. Les premiers résultats concernent le psoriasis en plaques pour lequel il a obtenu une première autorisation de mise sur le marché en France en Janvier 2015 (73). Dans ce chapitre, seront présentées deux essais cliniques de phase 3 dans cette indication.

III. A. 1. ETUDE ERASURE

L'étude ERASURE (*Efficacy of Response and Safety of Two Fixed Secukinumab Regimens in Psoriasis*) est un essai clinique de phase 3 évaluant l'efficacité et la sécurité du secukinumab chez des patients atteints de psoriasis modéré à sévère. Il s'agit d'un essai multicentrique, randomisé en double aveugle où l'anticorps est comparé au placebo. Il s'est déroulé entre Juin 2011 et Avril 2013 dans 88 sites dans le monde.

Participants à l'étude :

Pour être inclus dans l'étude les patients devaient avoir plus de 18 ans. Ils devaient présenter un psoriasis en plaques modéré à sévère diagnostiqué depuis au moins 6 mois ou plus. Leur pathologie n'était pas suffisamment contrôlée par d'autres traitements : topiques, systémiques, photothérapie ou association de traitements.

Les patients devaient avoir un score PASI minimal de 12, un PGA de 3 ou 4 ainsi qu'un BSA supérieur à 10%. (cf. § II.A.3)

En moyenne, les patients participants à cette étude étaient des hommes âgés de 45 ans, en surpoids avec un psoriasis diagnostiqué depuis environ 17 ans. Le score

PASI moyen était de 22 et le BSA de 32%. Près de 24% d'entre eux présentait aussi un rhumatisme psoriasique. Enfin, la majorité (63%) avait déjà reçu au moins un traitement systémique. L'ensemble des caractéristiques des patients est résumé dans le tableau n°1.

Characteristic	ERASURE		
	Secukinumab, 300 mg (N=245)	Secukinumab, 150 mg (N=245)	Placebo (N=248)
Age — yr	44.9±13.5	44.9±13.3	45.4±12.6
Male sex — no. (%)	169 (69.0)	168 (68.6)	172 (69.4)
Race — no. (%)†			
White	171 (69.8)	171 (69.8)	176 (71.0)
Asian	52 (21.2)	54 (22.0)	46 (18.5)
Other or unknown	22 (9.0)	20 (8.2)	26 (10.5)
Weight — kg	88.8±24.0	87.1±22.3	89.7±25.0
Body-mass index‡	30.3±7.2	29.8±6.8	30.3±7.8
Time since psoriasis diagnosis — yr	17.4±11.1	17.5±12.0	17.3±12.4
PASI score§	22.5±9.2	22.3±9.8	21.4±9.1
Body-surface area involved — %	32.8±19.3	33.3±19.2	29.7±15.9
Modified investigator's global assessment score — no. (%)¶			
3	154 (62.9)	161 (65.7)	151 (60.9)
4	91 (37.1)	84 (34.3)	97 (39.1)
Psoriatic arthritis — no. (%)	57 (23.3)	46 (18.8)	68 (27.4)
Previous systemic treatment — no. (%)			
Any	163 (66.5)	156 (63.7)	146 (58.9)
Conventional agent	128 (52.2)	125 (51.0)	108 (43.5)
Biologic agent	70 (28.6)	73 (29.8)	73 (29.4)
TNF inhibitor	48 (19.6)	44 (18.0)	51 (20.6)
Anti-interleukin-12 and anti-interleukin-23 agent	32 (13.1)	37 (15.1)	31 (12.5)
No response to previous use of TNF inhibitor — no. (%)	17 (6.9)	18 (7.3)	21 (8.5)

Tableau n°1: Caractéristiques des patients participants à l'étude ERASURE

Plan de l'étude :

L'étude comportait plusieurs étapes : une période d'évaluation préalable de 4 semaines, une période d'induction de 12 semaines, une période de maintenance de 40 semaines puis une période de suivi de 8 semaines.

738 participants ont été randomisé dans trois groupes : un groupe recevant 150 mg de secukinumab (N=245), un groupe recevant 300 mg de secukinumab (N=245) et un groupe recevant le placebo (N=248).

Les patients ont ainsi reçu soit deux doses en injection sous-cutanée de 150 mg de secukinumab (=300 mg), soit une dose de 150 mg de secukinumab et une dose de placebo ou deux injections de placebo. Les injections se sont déroulées au temps 0 de l'étude puis aux semaines 1,2,3,4 puis toutes les quatre semaines jusqu'à la 48^e semaines d'étude. Ce schéma est résumé dans la figure n°12. Les patients du groupe placebo n'ayant pas atteint les objectifs à la fin de la période d'induction ont été randomisé une deuxième fois dans l'un des deux autres groupes.

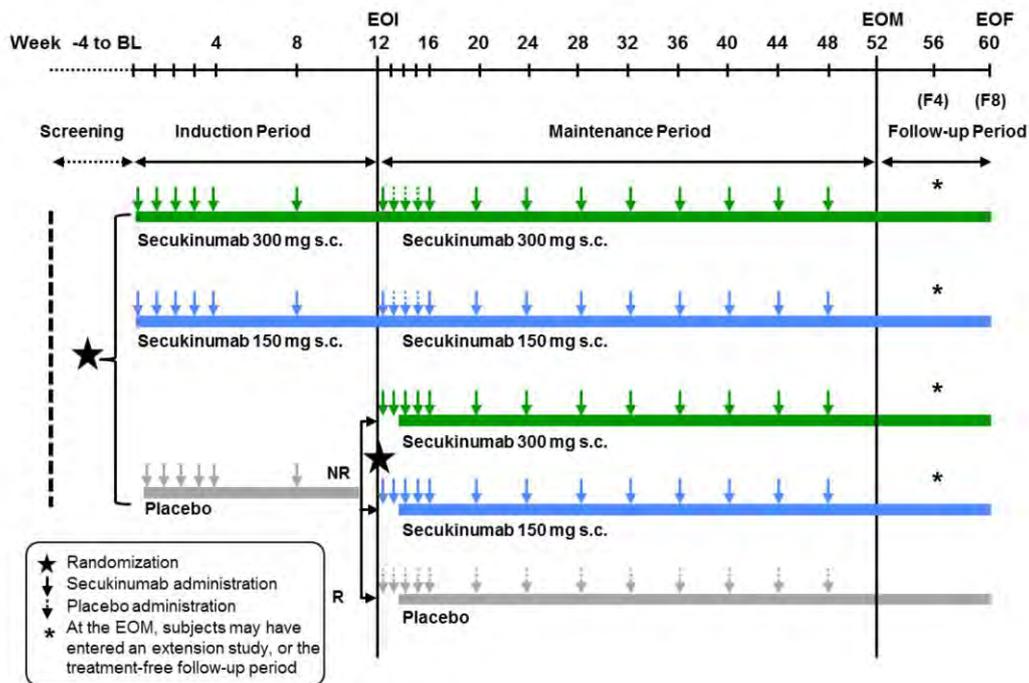


Figure n°12: Plan de l'étude ERASURE (74).

Evaluation et critères de jugement :

L'efficacité du traitement a été évalué tout au long de l'étude mais plus particulièrement à la fin de la période d'induction soit 12 semaines et à la fin de la période de maintenance soit 52 semaines. L'activité du psoriasis a été évaluée par deux scores cliniques : le PASI et le PGA. Les patients ont aussi auto-évalué leurs symptômes avec le *Psoriasis Symptom Diary* (comprenant l'aspect des lésions, douleurs et un suivi hebdomadaire) et leur qualité de vie avec le score DLQI.

La survenue d'effets indésirables a également été surveillée par des consultations médicales à chaque visite et la réalisation de bilans biologiques réguliers. Ceux-ci ont permis de contrôler l'immunogénicité du secukinumab par le dosage d'anticorps anti-secukinumab éventuels.

L'étude ERASURE avait pour objectif d'évaluer la supériorité du secukinumab sur un traitement placebo. Les critères de jugements principaux étaient d'obtenir le PASI 75 ainsi qu'un score PGA de 0 ou 1 à l'issue de la période d'induction de 12 semaines. Le PASI 75 est défini par une réduction de 75% de score initial d'un patient au bout de la période donnée.

Les critères de jugements secondaires de l'étude étaient d'évaluer la proportion de patient obtenant un PASI 90 ou supérieur au bout de 12 semaines, la proportion de patient conservant leur réponse PASI 75 et PGA de 0 ou 1 pendant toute la période de maintenance soit jusqu'à la 52^e semaines. Etaient également déterminé l'amélioration des symptômes et la qualité de vie perçus par les patients à travers le Psoriasis Symptom Diary et le DLQI.

Résultats :

Sur les 738 patients randomisés, 700 ont terminé la période d'induction et 623 ont poursuivi l'étude jusqu'à la 52^e semaine de traitement. Les résultats d'efficacité ont été analysés en per protocole et les données manquantes ont été considérés comme des non réponses.

La figure n°13 représente la proportion de patients obtenant un score PGA de 0 ou 1 et un score PASI 75 au cours du temps.

A la 12^e semaine de traitement, soit la fin de la période d'induction, 51,2% des patients dans le groupe secukinumab 150 mg et 65,3% du groupe 300 mg avaient obtenu un score PGA de 0 ou 1 contre 2,4% des patients du groupe placebo ($p < 0,001$). Pour le PASI 75, 81,6% des patients du groupe 300 mg et 71,6% du groupe 150 mg l'ont atteint contre 4,5% dans le groupe placebo ($p < 0,001$).

Les critères de jugements principaux ont été obtenu significativement par plus de patients dans les groupes traités que dans le groupe placebo. Ces réponses se sont maintenues jusqu'à la fin de l'étude : 80,5% et 72,4% des patients sous respectivement secukinumab 300 mg et 150 mg ont conservés un score PASI 75 entre la 12^e et la 52^e semaine.

Le secukinumab s'est également montré significativement supérieur au placebo pour les critères de jugements secondaires : 59,2% et 39,1% des patients ont obtenu

un score PASI 90 à la fin de la période d'induction respectivement pour les groupes 300 mg et 150 mg contre 1,2% pour le placebo.

De plus, pour la qualité de vie rapportée par les patients, le score DLQI était significativement meilleur dans les groupes traités que dans le placebo : un score de 0 ou 1 ; témoignant d'un faible impact de la maladie sur la vie des patients ; était retrouvé chez 58,8% des patients sous secukinumab 300 mg et 46,1% sous secukinumab 150 mg contre 10,3% sous placebo à la 12^e semaine de traitement.

Enfin, les taux de réponses sont à chaque fois supérieurs dans le groupe traité avec 300 mg de secukinumab par rapport à ceux traités avec 150 mg.

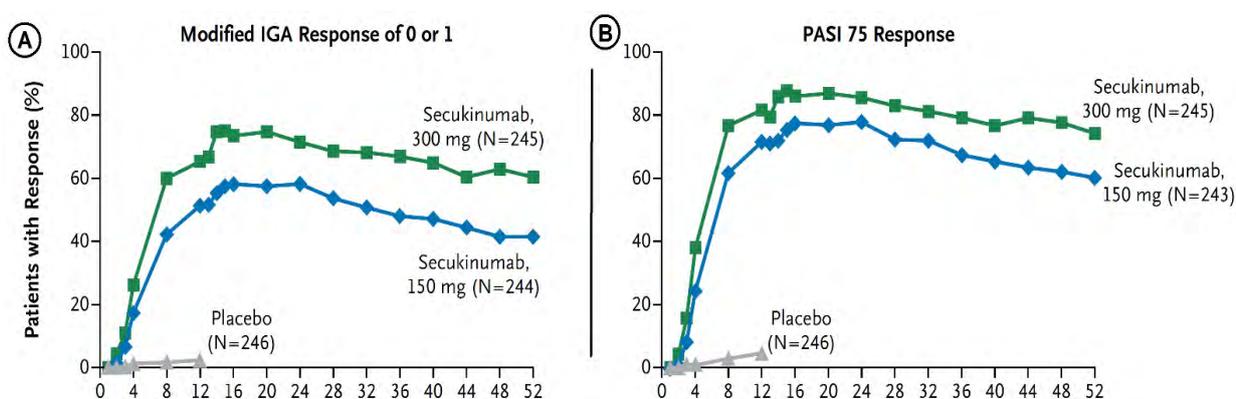


Figure n°13: Proportion de patients ayant atteint les critères de jugements principaux de l'étude ERASURE. Adapté de (74).

En ce qui concerne la sécurité, les groupes traités ont développé plus d'effets indésirables que le groupe placebo sur toute la durée de l'essai. Ceux rencontrés durant la période d'induction sont résumés dans le tableau n°2.

Au cours de la période d'induction 55,1% et 60,4% des patients inclus dans les groupes traités (respectivement 300 mg et 150 mg) ont déclaré au moins un effet indésirable contre 47% dans le groupe placebo. Aucun décès n'est survenu au cours de l'étude. Le développement d'infections a été l'effet indésirable le plus fréquent : 29,4%, 26,9% et 16,2% dans les groupes 300 mg, 150 mg et placebo respectivement. Les patients ont le plus souvent développé des rhinopharyngites, des maux de têtes ainsi que des infections des voies aériennes supérieures.

Des anticorps anti-secukinumab ont été détectés chez deux patients pendant le traitement mais ceux-ci n'ont pas entraîné de perte d'efficacité ou d'effets indésirables.

Induction Period (Baseline–Week 12)			
	Secukinumab 300 mg (N = 245)	Secukinumab 150 mg (N = 245)	Placebo (N = 247)
Exposure to study treatment, days: mean (SD)	84.1 (7.2)	82.4 (11.4)	82.0 (11.7)
	No. (%)		
Subjects with any AE(s)	135 (55.1)	148 (60.4)	116 (47.0)
Death	0	0	0
Nonfatal SAEs	6 (2.4)	4 (1.6)	4 (1.6)
Any AE leading to discontinuation	3 (1.2)	5 (2.0)	4 (1.6)
Infections and infestations	72 (29.4)	66 (26.9)	40 (16.2)
Most common AEs by preferred term§			
Nasopharyngitis	22 (9.0)	23 (9.4)	19 (7.7)
Headache	12 (4.9)	13 (5.3)	7 (2.8)
Upper respiratory tract infection	9 (3.7)	10 (4.1)	0
Pruritus	9 (3.7)	8 (3.3)	5 (2.0)
Oropharyngeal pain	4 (1.6)	10 (4.1)	3 (1.2)
Fatigue	2 (0.8)	8 (3.3)	2 (0.8)
Hypertension	0	9 (3.7)	3 (1.2)
Influenza-like illness	5 (2.0)	3 (1.2)	3 (1.2)

Tableau n°2: Effets indésirables rapportés durant la période d'induction de l'étude ERASURE.

III. A. 2. ETUDE FIXTURE

L'étude FIXTURE (*Full Year Investigative Examination of Secukinumab vs. Etanercept Using Two Dosing Regimens to Determine Efficacy in Psoriasis*) est un essai clinique de phase 3 évaluant l'efficacité et la sécurité du secukinumab chez des patients atteints de psoriasis modéré à sévère. Le traitement par anti-IL-17 est ici comparé à un traitement placebo et à un traitement par étanercept, anti-TNF α , biothérapie de première intention dans le psoriasis. Il s'agit d'un essai multicentrique, randomisé en double aveugle. Il s'est déroulé entre Juin 2011 et Juin 2013 dans 231 sites dans le monde.

Participants à l'étude :

Les critères d'éligibilité étaient semblables à ceux de l'étude ERASURE : avoir plus de 18 ans, présenter un psoriasis modéré à sévère depuis au moins 6 mois non suffisamment contrôlé par d'autres traitements.

Les patients devaient avoir un score PASI minimal de 12, un PGA de 3 ou 4 ainsi qu'un BSA supérieur à 10%. (cf.§ II.A.3)

En moyenne, les patients participants à cette étude étaient des hommes âgés de 44,4 ans, en surpoids avec un psoriasis diagnostiqué depuis environ 16,6 ans. Le score PASI moyen était de 23,7 et le BSA de 34,4%. Un rhumatisme psoriasique était présent chez 19,6% des patients. Enfin, la majorité (64%) avait déjà reçu au moins un traitement systémique. L'ensemble des caractéristiques des patients est résumé dans le tableau n°3.

Characteristic	FIXTURE			
	Secukinumab, 300 mg (N=327)	Secukinumab, 150 mg (N=327)	Etanercept (N=326)	Placebo (N=326)
Age — yr	44.5±13.2	45.4±12.9	43.8±13.0	44.1±12.6
Male sex — no. (%)	224 (68.5)	236 (72.2)	232 (71.2)	237 (72.7)
Race — no. (%)†				
White	224 (68.5)	219 (67.0)	219 (67.2)	218 (66.9)
Asian	73 (22.3)	72 (22.0)	74 (22.7)	72 (22.1)
Other or unknown	30 (9.2)	36 (11.0)	33 (10.1)	36 (11.0)
Weight — kg	83.0±21.6	83.6±20.8	84.6±20.5	82.0±20.4
Body-mass index‡	28.4±6.4	28.4±5.9	28.7±5.9	27.9±6.1
Time since psoriasis diagnosis — yr	15.8±12.3	17.3±12.2	16.4±12.0	16.6±11.6
PASI score§	23.9±9.9	23.7±10.5	23.2±9.8	24.1±10.5
Body-surface area involved — %	34.3±19.2	34.5±19.4	33.6±18.0	35.2±19.1
Modified investigator's global assessment score — no. (%)¶				
3	203 (62.1)	206 (63.0)	195 (59.8)	202 (62.0)
4	124 (37.9)	121 (37.0)	131 (40.2)	124 (38.0)
Psoriatic arthritis — no. (%)	50 (15.3)	49 (15.0)	44 (13.5)	49 (15.0)
Previous systemic treatment — no. (%)				
Any	206 (63.0)	212 (64.8)	214 (65.6)	204 (62.6)
Conventional agent	195 (59.6)	198 (60.6)	204 (62.6)	199 (61.0)
Biologic agent	38 (11.6)	45 (13.8)	45 (13.8)	35 (10.7)
TNF inhibitor	12 (3.7)	15 (4.6)	21 (6.4)	12 (3.7)
Anti-interleukin-12 and anti-interleukin-23 agent	23 (7.0)	23 (7.0)	22 (6.7)	21 (6.4)
No response to previous use of TNF inhibitor — no. (%)	10 (3.1)	9 (2.8)	10 (3.1)	3 (0.9)

Tableau n°3 : Caractéristiques des patients participants à l'étude FIXTURE

Plan de l'étude :

Le schéma général de l'étude était le même que ERASURE : une période d'évaluation préalable de 4 semaines, une période d'induction de 12 semaines, une période de maintenance de 40 semaines puis une période de suivi de 8 semaines.

1306 patients ont été randomisés dans quatre groupes : un groupe recevant 300 mg de secukinumab (N=327), un groupe recevant 150 mg de secukinumab (N=327), un groupe placebo (N=326) et un groupe recevant de l'éтанercept (N=326).

Les patients des groupes secukinumab ont ainsi reçu soit deux doses en injection sous-cutanée de 150 mg de secukinumab (=300 mg), soit une dose de 150 mg de secukinumab et une dose de placebo. Les injections se sont déroulées au temps 0 de l'étude puis aux semaines 1,2,3,4 puis toutes les quatre semaines jusqu'à la 48^e semaines d'étude. Le groupe étanercept s'est vu administrer 50 mg en sous-cutané deux fois par semaines pendant 12 semaines puis une fois par semaine jusqu'à la fin de l'étude. - Le groupe placebo a reçu des injections correspondant à la fois au protocole des groupes secukinumab et du groupe étanercept. - Les groupes traités ont en plus reçu des injections de placebo correspondant à l'autre groupe traités pour conserver l'aveugle. Ce schéma est résumé dans la figure n°14. Les patients du groupe placebo n'ayant pas atteint les objectifs à la fin de la période d'induction ont été randomisés une deuxième fois dans l'un des deux autres groupes.

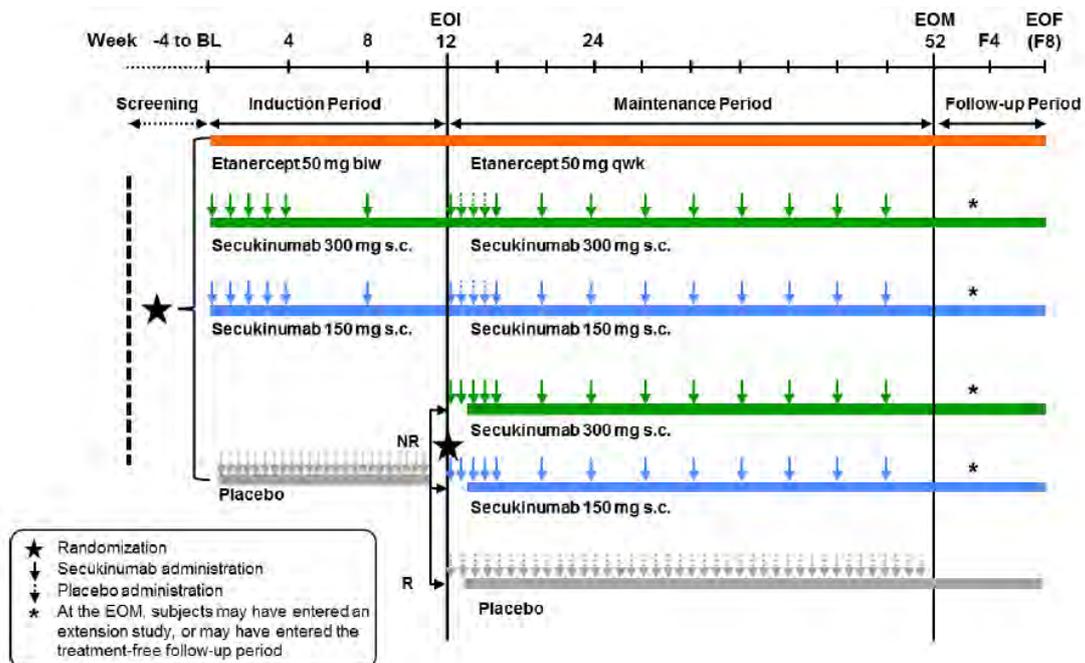


Figure n°14: Plan de l'étude FIXTURE.

Evaluation et critères de jugement :

Les modalités d'évaluation étaient les mêmes que pour ERASURE. L'efficacité du secukinumab était évaluée grâce à l'évolution des scores PASI et PGA notamment à la 12^e semaine, fin de la période d'induction et 52^e semaines, fin de l'étude et de la période de maintenance des traitements. La qualité de vie des patients et leurs symptômes ont été suivis grâce au Psoriasis Symptom Diary et au score DLQI. Les effets indésirables ont été relevés et l'apparition d'anticorps anti-secukinumab surveillée.

L'objectif de l'étude était d'évaluer la supériorité du secukinumab sur un traitement placebo. Les critères de jugements principaux étaient d'obtenir le PASI 75 ainsi qu'un score PGA de 0 ou 1 à l'issue de la période d'induction de 12 semaines.

Des critères de jugements secondaires de l'étude FIXTURE concernaient la comparaison du secukinumab avec l'étanercept : évaluer la supériorité et la non-infériorité du secukinumab par rapport à l'étanercept sur la proportion de patients obtenant un score PASI 75 et un score PGA de 0 ou 1 à l'issue de la période d'induction, et la maintenance de ces réponses jusqu'à la fin de l'étude. Étaient également déterminés l'amélioration des symptômes et la qualité de vie perçus par les patients à travers le Psoriasis Symptom Diary et le DLQI.

Résultats :

Sur les 1306 patients randomisés, 700 ont terminé la période d'induction et 623 ont poursuivi l'étude jusqu'à la 52^e semaine de traitement. Les résultats d'efficacité ont été analysés en per protocole et les données manquantes ont été considérées comme des non réponses.

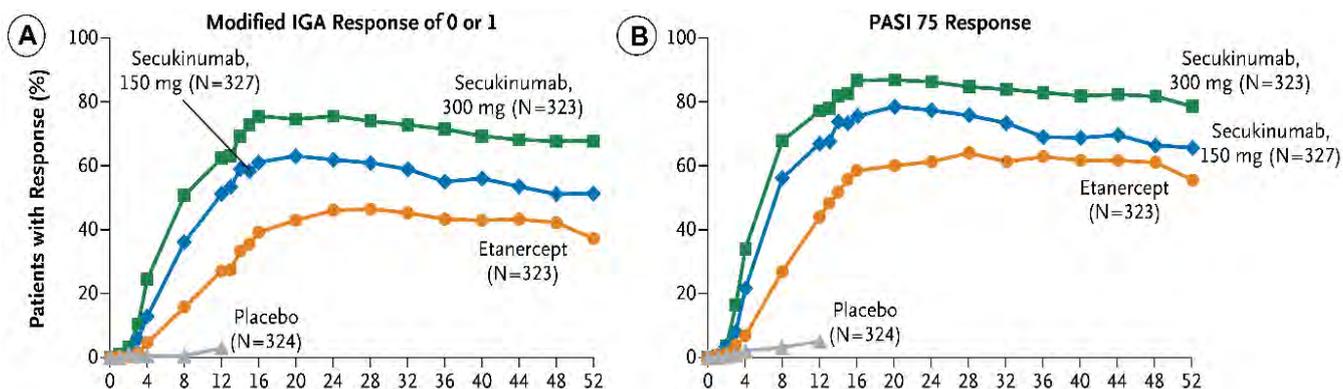


Figure n°15: Proportion de patients ayant atteint les critères de jugements principaux de l'étude FIXTURE. Adapté de (74).

La figure n°15 A et B représente la proportion de patients obtenant un score PGA de 0 ou 1 et un score PASI 75 au cours du temps.

A la 12^e semaine de traitement, soit la fin de la période d'induction, 51,1% des patients dans le groupe secukinumab 150 mg et 62,5% du groupe 300 mg avaient obtenu un score PGA de 0 ou 1 contre 2,8% des patients du groupe placebo.

Pour le PASI 75, 77,1% des patients du groupe 300 mg et 67% du groupe 150 mg l'ont atteint contre 4,9% dans le groupe placebo.

Les critères de jugements principaux ont été obtenus significativement par plus de patients dans les groupes secukinumab que dans le groupe placebo. Ces réponses se sont maintenues jusqu'à la fin de l'étude : 84,3% et 82,2% des patients sous respectivement secukinumab 300 mg et 150 mg ont conservé un score PASI 75 entre la 12^e et la 52^e semaine. Ces résultats sont semblables à ceux de l'étude ERASURE ayant les mêmes critères.

Le secukinumab a également donné des résultats significativement supérieurs à l'étanercept : amélioration du PGA atteint pour 27,2% et PASI 75 pour 44% des patients à 12 semaines. Ces réponses étaient maintenues à la fin de l'étude :

- PGA de 0 ou 1 de 79,7%, 67,7% et 56,8% pour respectivement les groupes secukinumab 300 mg, 150 mg et étanercept
- PASI 75 de 84,3%, 82,2% et 72,5% pour respectivement les groupes secukinumab 300 mg, 150 mg et étanercept

De plus, les patients traités par secukinumab témoignaient d'une meilleure amélioration de leur qualité de vie par rapport aux groupes placebo et étanercept. En

effet, des scores DLQI de 0 ou 1 étaient obtenus pour 56,7% des patients à 300 mg de secukinumab, 50,6% à 150 mg, 34,5% avec l'étanercept et seulement 6,6% pour le placebo au bout de 12 semaines. Au bout d'un an de traitement, les scores DLQI étaient toujours meilleurs dans les groupes anti-IL-17 qu'étanercept.

L'étude FIXTURE a également permis d'estimer la rapidité de réponse de chacun des traitements étudiés. Il a été défini comme le temps moyen permettant d'obtenir une réduction de 50% du score PASI initial. Les résultats obtenus sont illustrés dans la figure n°16.

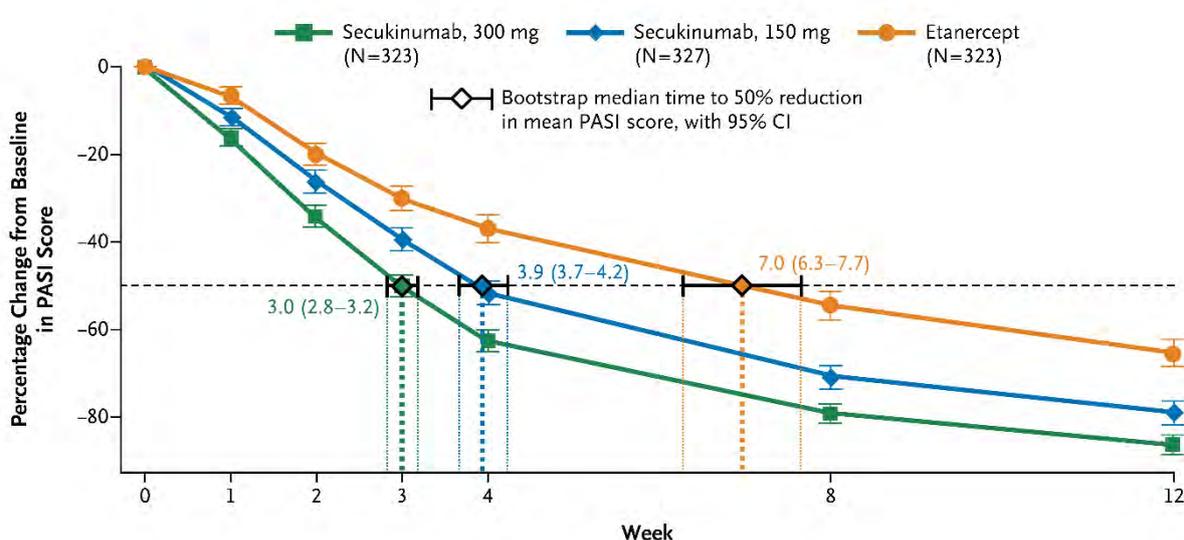


Figure n°16: Evolution du score PASI en fonction du temps dans les groupes traités (74).

Au cours de la période d'induction, dans le groupe secukinumab à 300 mg, les patients présentent une diminution de leur score PASI au bout de 3 semaines en moyenne. Dans le groupe traité à 150 mg, le score a diminué au bout de 3,9 semaines et dans le groupe étanercept, l'amélioration du score était obtenue au bout d'environ 7 semaines. Ainsi, la réponse clinique a été plus rapide avec le secukinumab qu'avec l'étanercept.

En ce qui concerne la sécurité, l'incidence des effets indésirables durant la période d'induction était similaire dans chacun des groupes traités : environ 55% des patients tout groupe confondu a présenté au moins un effet indésirable. Comme pour l'étude ERASURE, l'effet indésirable le plus fréquent était le développement d'infections. Avec le secukinumab, les effets indésirables les plus retrouvés sur toute

la période de l'étude ont été des rhinopharyngites, des maux de têtes ainsi que des diarrhées. Le groupe secukinumab a présenté plus d'infections à candida (candidose) que le groupe étanercept : 4,7% et 2,3% pour les dosages 300 mg et 150 mg respectivement contre 1,2% pour l'étanercept. 4 patients ont développé des anticorps anti-secukinumab durant le traitement mais aucun n'est apparu comme étant neutralisant et entraînant donc des effets indésirables ou une perte d'efficacité.

Ces deux études de phase 3 ont permis de démontrer l'efficacité du secukinumab dans le psoriasis modéré à sévère. Elles n'avaient pas pour but de différencier les deux dosages utilisés mais la dose de 300 mg semble donner de meilleurs résultats. Le profil d'effets indésirables est cohérent avec les données d'essais précédents et les connaissances physiologiques notamment vis-à-vis du rôle de l'IL-17 dans l'immunité des muqueuses (développement d'infections respiratoires et de candidoses) (74). Ces études sont limitées par le faible nombre de participants et un suivi court notamment pour la comparaison avec le placebo et la détection d'effets indésirables rares (74).

III. B. Ixekizumab dans la spondylarthrite ankylosante

L'**ixekizumab** est un anticorps monoclonal IgG4 humanisé se liant spécifiquement à l'IL-17. Il possède une forte affinité pour l'IL-17A ainsi que pour l'hétérodimère IL-17A/F. Son autorisation de mise sur le marché a été octroyée en Avril 2016 dans le traitement du psoriasis en plaques et du rhumatisme psoriasique. En décembre 2020, l'ixekizumab a reçu un avis favorable de la HAS pour son remboursement dans le traitement de la spondylarthrite axiale non radiographique ainsi que de la spondylarthrite ankylosante en cas de réponse inadéquate aux traitements conventionnels, notamment aux AINS (75).

L'étude COAST-V est un essai clinique multicentrique de phase 3 analysant l'efficacité et la sécurité de l'ixekizumab chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante n'ayant jamais été traités par biothérapie. L'ixekizumab était comparé en aveugle au placebo et à un groupe traité par adalimumab, anti-TNF α servant de référence. L'essai s'est déroulé entre Juin 2016 et Aout 2017 dans 84 sites répartis dans plusieurs pays.

Participants à l'étude :

Les patients devaient avoir 18 ans ou plus et avoir un diagnostic de spondylarthrite ankylosante respectant les critères de l'ASAS. Participer à l'étude nécessitait également une réponse inadéquate ou une intolérance aux AINS ; un antécédant de douleurs dorsales durant depuis au moins 3 mois (ayant débuté avant 45ans) ; un score BASDAI minimal de 4. (cf.§ II.C.3) Les patients déjà traités par des biothérapies étaient exclus de l'étude mais d'autres traitements restaient autorisés, notamment les AINS, glucocorticoïdes, antalgiques opioïdes ou agents conventionnels.

Ainsi, les patients inclus dans cette étude étaient des hommes (81%) âgés de 41,7 ans en moyenne. Ils ont été diagnostiqués avec une spondylarthrite axiale depuis environ 7,7 ans. Plus de 90% d'entre eux étaient porteur du gène HLA-B27. Le score BASDAI moyen au lancement de l'étude était de 6,75. Enfin, le traitement initial de plus de 91% des patients comprenait des d'AINS.

Plan de l'étude :

341 patients ont été randomisés dans quatre groupes. 81 patients ont reçu 80 mg d'ixekizumab en sous-cutané toutes les 4 semaines (Ixe Q4W), 83 patients ont reçu le même dosage d'ixekizumab mais toutes les 2 semaines (Ixe Q2W). 87 patients ont reçu un traitement placebo, administré toutes les 2 semaines. Enfin, 90 patients ont reçu 40 mg d'adalimumab toutes les 2 semaines. La première étape de l'étude durait 16 semaines.

Les patients traités par ixekizumab ont été randomisé une deuxième fois pour recevoir une première dose de 80 mg ou 160 mg à l'initiation de l'essai.

Evaluation et critères de jugements :

L'évaluation des critères de jugements de l'étude a été réalisé régulièrement à l'initiation de l'étude puis aux semaines 1, 2, 4, 8, 12 et 16.

L'efficacité a été appréhendée grâce aux scores ASAS40 et ASAS20. Il s'agit de scores composites comprenant plusieurs mesures : évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient, le score numérique de la douleur dorsale, le score BASFI mesurant les capacités fonctionnelles, ainsi que le niveau d'inflammation et de raideur articulaire (retrouvés dans le questionnaire BASDAI).

Ainsi, les réponses ASAS40 et ASAS20 sont définies comme une amélioration d'au moins 40% et 20% respectivement, associées une amélioration absolue des valeurs de bases d'au moins 2 points (plage de 0 à 10) dans au moins 3 des 4 domaines décrits (Global du patient, Douleur spinale, Fonction et Inflammation) sans aucunes autres aggravations (76).

L'apparition d'anticorps anti-ixekizumab ainsi que leur capacité de neutralisation ont été également analysées grâce à des prélèvements sanguins réguliers.

Le critère de jugement principal de COAST-V était de comparer l'efficacité de l'ixekizumab au placebo dans la proportion de patients obtenant la réponse ASAS40 au bout de 16 semaines de traitement.

Les critères de jugements secondaires comprenaient notamment la proportion de patients obtenant l'ASAS20 et une amélioration d'au moins 50% du score BASDAI initial à 16 semaines.

Résultats :

A la fin des 16 semaines, sur les 341 patients randomisés, 9 avaient quittés l'étude à cause d'effets indésirables (4 patients), de manque d'efficacité (1 patient) ou de décision personnelle (4 patients).

Les différents critères de jugements ont été analysés en intention de traiter. L'ASAS40, critère de jugement principal, a aussi été calculé en per-protocole. Les patients dont les données étaient manquantes, les patients ayant quitté l'étude prématurément ou les patients n'ayant pas obtenus les critères de réponses cliniques attendus ont été considérées comme des non répondeurs dans les analyses statistiques.

La figure n°17 représente la proportion de patients atteignant les réponses ASAS40 et ASAS20 respectivement. A l'issue des 16 semaines de traitement, la réponses ASAS40 était retrouvées chez 52% des patients du groupe lxeQ2W et 48% dans le groupe lxeQ4W. Ces résultats sont significativement meilleurs que celui du groupe placebo où l'ASAS40 est de 18%. *L'analyse per-protocole démontre des résultats semblables : amélioration significative par rapport au placebo ; 54% pour le groupe lxeQ2W, 50% pour le groupe lxeQ4W contre 18% pour le placebo.*

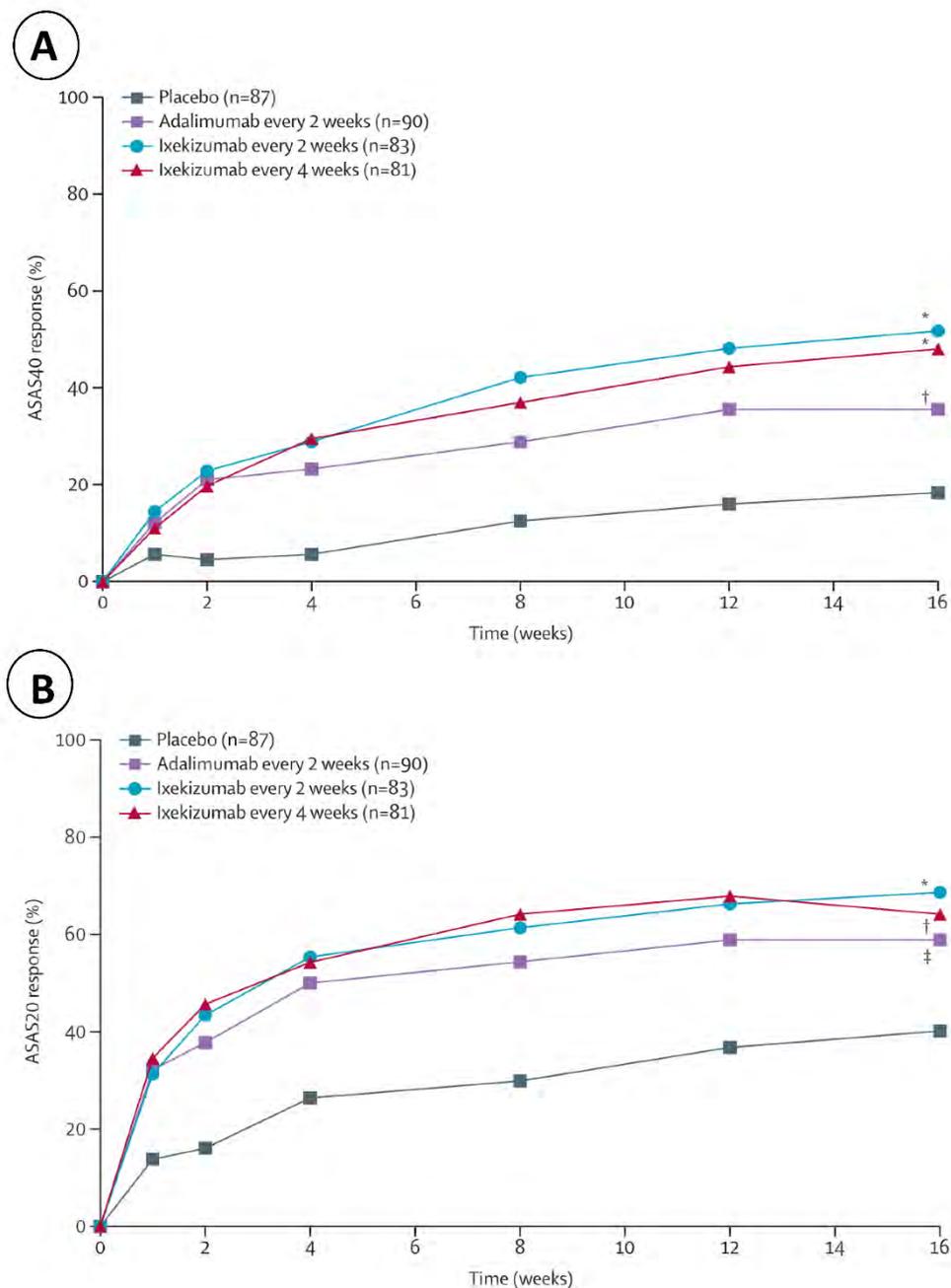


Figure n°17 : Proportion de patients obtenant les réponses ASAS40 (A) et ASAS 20 (B) au cours du temps dans l'étude COAST-V jusqu'à 16 semaines. Adapté de (76).

Les résultats pour la réponse ASAS20 sont similaires : 69% pour le groupe IxeQ2W, 64% pour le groupe IxeQ4W qui sont statistiquement significatifs par rapport au groupe placebo où la proportion de réponse ASAS20 était de 40%.

Le groupe de référence traité par adalimumab a montré des améliorations significatives par rapport au placebo : 36% de réponse ASAS40 et 59% de réponse ASAS20. L'étude reste donc concluante.

Enfin, l'amélioration du BASDAI était aussi plus importante dans les groupes traités : la diminution de 50% du score était retrouvée chez 43% des patients du groupe IxeQ2W et de 42% dans le groupe IxeQ4W contre 17% dans le groupe placebo.

L'incidence d'effets indésirables était similaire dans les différents groupes. Ceux-ci sont détaillés dans le tableau n°4. Les effets indésirables communs les plus fréquemment rencontrés étaient des rhinopharyngites ainsi que des infections des voies aériennes supérieures. Aucuns décès n'est survenu au cours de l'étude. 4 patients ont quitté l'essai à cause d'effets indésirables : 3 dans le groupe IxeQ2W (diarrhée infectieuse et réaction au site d'injection) et 1 seul dans le groupe adalimumab (réaction au site d'injection).

	Placebo (n=86)	Adalimumab Q2W (n=90)	Ixekizumab Q2W (n=83)	Ixekizumab Q4W (n=81)
Treatment-emergent adverse events	34 (40%)	44 (49%)	36 (43%)	34 (42%)
Mild	22 (26%)	28 (31%)	28 (34%)	22 (27%)
Moderate	11 (13%)	14 (16%)	6 (7%)	12 (15%)
Severe	1 (1%)	2 (2%)	2 (2%)	0
Discontinuation due to any adverse event	0	1 (1%)	3 (4%)	0
Serious adverse event	0	3 (3%)	1 (1%)	1 (1%)
Death	0	0	0	0
Common adverse events*				
Nasopharyngitis	6 (7%)	6 (7%)	5 (6%)	6 (7%)
Upper respiratory tract infection	4 (5%)	2 (2%)	4 (5%)	7 (9%)
Adverse events of special interest				
Neutropenia†				
Grade 1	2 (2%)	18 (20%)	8 (10%)	6 (8%)
Grade 2	1 (1%)	3 (3%)	3 (4%)	2 (3%)
Grade 3	0	1 (1%)	0	0
Grade 4	0	0	0	0
Hepatic	1 (1%)	2 (2%)	1 (1%)	1 (1%)
Infections	13 (15%)	19 (21%)	17 (20%)	16 (20%)
Serious infections	0	1 (1%)	1 (1%)	1 (1%)
Candida infections	0	1 (1%)	0	0
Reactivated tuberculosis	0	0	0	0
Injection site reactions	4 (5%)	7 (8%)	11 (13%)	3 (4%)
Allergic reactions and hypersensitivities	1 (1%)	4 (4%)	3 (4%)	3 (4%)
Potential anaphylaxis	0	0	0	0
Cerebrocardiovascular events	0	0	0	1 (1%)
Malignancies	0	0	0	0
Inflammatory bowel disease	0	0	1 (1%)	0
Depression	0	1 (1%)	0	0

Tableau n°4: Incidence des effets indésirables durant les 16 semaines de l'essai COAST-V. Adapté de (76).

L'apparition d'infection était aussi semblable dans les groupes traités (environ 20%). 1 cas d'infections sévères a été déclaré dans chacun des groupes : gastro-entérite dans le groupe IxeQ2W, infection urinaire dans IxeQ4W et appendicite avec l'adalimumab. Ces cas n'ont pas entraîné d'abandon de l'essai.

Dans le groupe IxeQ2W, un patient a développé une maladie de Crohn. Il avait des antécédents de gastroentérite et de colites induites par les AINS, traitement concomitant durant l'étude. L'effet indésirable s'est déclaré après l'arrêt du médicament au bout de 4 doses pour cause symptômes gastro-intestinaux (76).

Des anticorps anti-ixekizumab sont apparus chez 2 patients respectivement dans chaque groupe traité par l'anti-IL-17. Leur titre était considéré comme faible et aucun ne s'est avéré être neutralisant.

Ainsi, dans la première partie de cette étude l'ixekizumab a amélioré significativement les symptômes de la spondylarthrite ankylosante des patients en comparaison au traitement placebo au bout de 16 semaines. Les fortes proportions de patients répondeurs dans le groupe placebo étaient déjà retrouvées dans de précédentes études évaluant le secukinumab dans la spondylarthrite notamment. La connaissance de ces résultats par les patients aurait pu influencer la réponse du groupe placebo (76). L'adalimumab a démontré son efficacité par rapport au placebo comme attendu mais l'essai n'avait pas pour objectif de le comparer à l'ixekizumab.

Suite de l'essai :

Après ces 16 semaines, l'étude COAST-V s'est poursuivie par une étape de traitement prolongé jusqu'à la 52^e semaines, toujours en aveugle. Les patients initialement randomisés dans les groupes ixekizumab ont continué leur traitement. Les patients des groupes adalimumab et placebo ont été de nouveau randomisés dans un des deux groupes traités par anti-IL-17.

Les critères d'évaluation de l'efficacité et de la sécurité étaient les mêmes que dans la première partie. Les résultats ont été analysés en intention de traiter.

La figure n°18 A et B représente la proportion de patients obtenant la réponse ASAS40 et ASAS20 respectivement jusqu'à la 52^e semaine de traitement. Ainsi, les

réponses des groupes traités par ixekizumab se sont maintenues au-delà de la 16^e semaines. L'ASAS40 était obtenu pour 50,6% des patients IxeQ2W et pour 53,1% des patients IxeQ4W. 71,1% des patients de IxeQ2W et 65,4% des patients IxeQ4W ont obtenu l'ASAS20 à la fin de l'étude.

De plus, les patients initialement sous placebo randomisés vers l'ixekizumab ont vu une nette et rapide amélioration de l'ASAS 40 jusqu'à atteindre 47% à la fin de l'essai. Une amélioration de ce score a aussi été observé chez les patients traités par adalimumab après passage à l'anti-IL-17, la réponse ASAS40 passant de 36% à 51%.

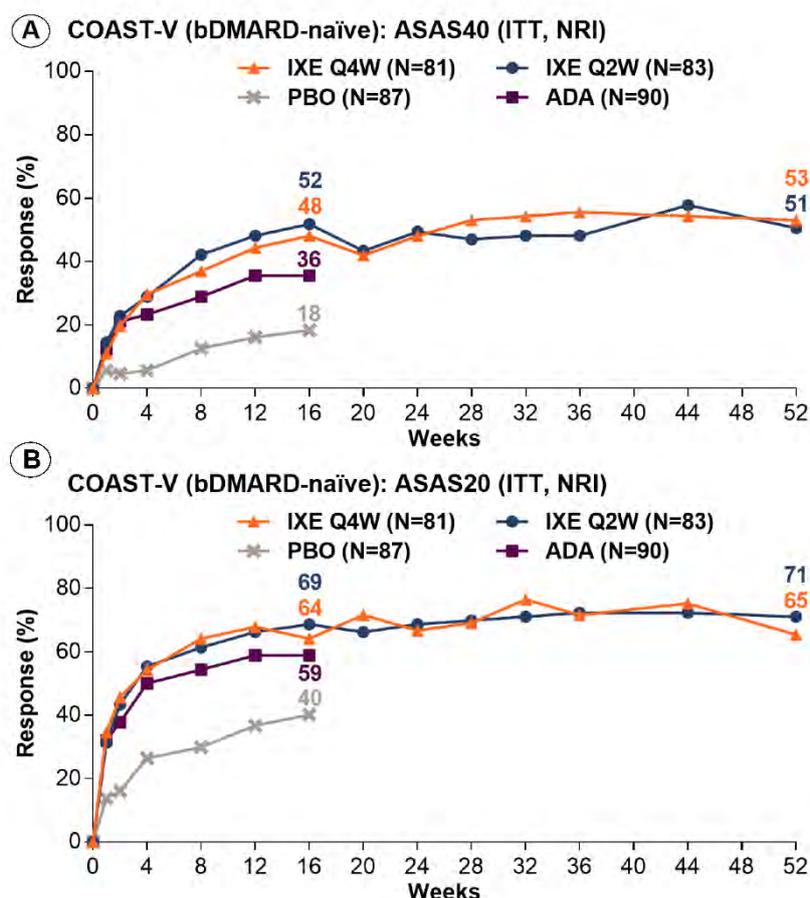


Figure n°18: Proportion de patients obtenant les réponses ASAS40 (A) et ASAS 20 (B) au cours du temps dans l'étude COAST-V jusqu'à 52 semaines. Adapté de (76)

De la même façon, le profil d'effet indésirable résumé dans le tableau n°5 était équivalent à la première période de l'essai. Environ 61% des patients tout groupe confondu ont présenté au moins un effet indésirable. Les effets les plus fréquents étaient les rhinopharyngites, des infections des voies aériennes supérieures ainsi que des réactions au sites d'injection. Des infections étaient aussi souvent rencontrées (31,3%). 3 d'entre eux ont développés des formes sévères (cellulite, amygdalite et

pneumonie) et des candidoses se sont déclarées chez 2 patients. Une maladie de Crohn s'est développée chez deux patients et deux autres ont présenté une poussée de colite sur une colite ulcéreuse préexistante. *(Ces effets indésirables d'intérêts particuliers seront détaillés dans la suite de cette thèse.)*

	COAST-V (bDMARD-naive) ETP population (weeks 16–52)			
	PBO/ IXE (n=86) n (%)	ADA/ IXE (n=86) n (%)	IXE Q4W/ IXE Q4W (n=78) n (%)	IXE Q2W/ IXE Q2W (n=79) n (%)
Exposure, patient-years	58.5	51.7	51.9	53.2
Any TEAE	57 (66.3)	50 (58.1)	50 (64.1)	44 (55.7)
Mild	31 (36.0)	32 (37.2)	34 (43.6)	28 (35.4)
Moderate	22 (25.6)	15 (17.4)	13 (16.7)	13 (16.5)
Severe	4 (4.7)	3 (3.5)	3 (3.8)	3 (3.8)
Discontinuation due to AE	2 (2.3)	3 (3.5)	1 (1.3)	2 (2.5)
SAEs	4 (4.7)	7 (8.1)	4 (5.1)	3 (3.8)
Death	0	0	0	0
Most common TEAEs†				
Nasopharyngitis	17 (19.8)	7 (8.1)	8 (10.3)	7 (8.9)
Injection site reaction	8 (9.3)	8 (9.3)	3 (3.8)	6 (7.6)
Upper respiratory tract infection	4 (4.7)	4 (4.7)	4 (5.1)	8 (10.1)
AEs of special interest				
Grade 3 or 4 neutropenia	0	0	0	0
Infections	34 (39.5)	19 (22.1)	25 (32.1)	25 (31.6)
Serious infections	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (1.3)
<i>Candida</i> infection	2 (2.3)	0	0	0
Injection site reactions	15 (17.4)	13 (15.1)	5 (6.4)	9 (11.4)
Allergic reactions/ hypersensitivities	4 (4.7)	4 (4.7)	4 (5.1)	2 (2.5)
Potential anaphylaxis	0	1 (1.2)	0	0
Hepatic	6 (7.0)	1 (1.2)	3 (3.8)	4 (5.1)
Cerebrocardiovascular events‡, adjudicated	1 (1.2)	0	0	0
MACE	0	0	0	0
Malignancies	0	1 (1.2)	0	0
Anterior uveitis	2 (2.3)	2 (2.3)	1 (1.3)	1 (1.3)
Depression	0	0	0	0
Crohn's disease	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Ulcerative colitis	1 (1.2)	0	0	0
IBD not otherwise specified	0	0	1 (1.3)	0
Psoriasis	0	0	0	0

Tableau n°5: Effets indésirables retrouvés dans l'étude COAST-V lors de la période de prolongation de traitement. Adapté de (76)

Malgré le faible nombre de participants, limitée à la spondylarthrite axiale non précédemment traitée par biothérapie, cette étude de phase 3 a permis de démontrer l'efficacité de l'ixekizumab. Il permet d'obtenir une bonne réponse clinique qui se maintient au bout d'un an de traitement avec un profil d'effets indésirables semblable à celui observé précédemment.

III. C. Les anti-IL-17 dans la maladie de Crohn

30% des patients atteints de maladie de Crohn ne répondent pas aux anti-TNF α et près de la moitié des répondeurs nécessite une augmentation de dose ou un changement de thérapie au bout d'un an (77). Les anti-IL-17 ont donné de bons résultats dans plusieurs essais cliniques, notamment dans le psoriasis en plaques. L'étude de la physiopathologie de la maladie de Crohn a mis en évidence une dérégulation de la population des Th17 et de leurs cytokines effectrices pouvant en théorie répondre à leur inhibition par les anticorps monoclonaux. Seront présentés dans cette partie deux essais cliniques de phase 2 recherchant à établir l'efficacité des anti-IL-17 dans la maladie de Crohn.

III. C. 1. ETUDE PREUVE DE CONCEPT DU SECUKINUMAB

Le secukinumab est le premier anti-IL-17 à avoir été testé dans la maladie de Crohn. Entre Aout 2008 et Mai 2010, une étude de phase 2 a été entrepris pour tester l'efficacité et la sécurité du secukinumab chez des patients atteints de formes modérées à sévère de cette maladie. L'essai était conduit en aveugle, randomisé, contrôlé contre placebo et mené dans 25 centres en Europe et aux Etats-Unis.

Participants à l'étude :

L'étude incluait des patients entre 18 et 75 ans présentant des formes modérées ou sévères de maladie de Crohn définies par un score CDAI compris entre 220 et 450. La maladie devait être diagnostiquée depuis au moins 3 mois. Les traitements concomitants par azathioprine, mercaptopurine, méthotrexate ou corticostéroïdes étaient autorisés. Etaient exclus des patients ayant des formes compliquées : symptômes obstructifs, fistules ou infections actives (78).

L'ensemble des caractéristiques des patients sont résumés dans le tableau n°6. Les participants étaient donc majoritairement des hommes (59,3%), âgés de 37,6 ans. Leur maladie durait depuis environ 11 ans. Les taux moyen de CRP et de calprotectine fécale étaient de 9 mg/L et 143 ng/mL respectivement. Enfin, près de 12% avait déjà reçu un traitement antérieur par anti-TNF α et 60% étaient traités par corticostéroïdes pendant l'essai.

	Secukinumab 2×10 mg/kg n=39	Placebo n=20	Total N=59
Age	37.3 (12.0)	38.3 (14.3)	37.6 (12.7)
Weight (kg)	69.4 (14.0)	73.4 (14.6)	70.7 (14.2)
Disease duration (years)	12.2 (9.4)	10.3 (6.5)	11.5 (8.5)
Gender (male)	24 (61.5%)	11 (55.0%)	35 (59.3%)
Ethnicity (Caucasian)	39 (100.0%)	19 (95.0%)	58 (98.3%)
CRP (mg/l)			
Median (min, max)	6 (1, 80)	10 (1, 73)	9 (1, 80)
FCP (ng/ml)			
Median (min, max)	143 (4, 1866) (n=37)	128 (4, 6434) (n=18)	143 (4, 6434) (n=55)
Previous bowel surgery	19 (48.7%)	3 (15.0%)	22 (37.3%)
Prior TNF blocker therapy	7 (17.9%)	0 (0.0%)	7 (11.9%)
Concomitant steroids	22 (56.4%)	13 (65.0%)	35 (59.3%)
Concomitant immunosuppresseurs			
Azathioprine/6-MP	9 (23.1%)	8 (40.0%)	17 (28.8%)
MTX	1 (2.6%)	1 (5%)	2 (3.4%)
5-ASA	14 (35.9%)	7 (35.0%)	21 (35.6%)
Antibiotics	7 (17.9%)	1 (5.0%)	8 (13.6%)

Tableau n°6: Caractéristiques de patients de l'étude étudiant le secukinumab dans la maladie de Crohn.

Plan de l'étude :

59 patients ont finalement été randomisés dans deux groupes de ratio 2:1. 39 patients constituaient le groupe traité par secukinumab. Ils ont donc reçu une dose de 10mg/kg de l'anticorps monoclonal en perfusion IV de 2h au premier jour et au 22e jours de l'essai. Le groupe placebo était formé de 20 patients ayant reçu par le même protocole un traitement placebo.

Les patients étaient ensuite suivis pendant 18 semaines, soit la durée de l'étude. Des évaluations d'efficacité et de sécurité étaient réalisés aux semaines 1,2,3,4,5,6,10,14 et 18.

Evaluation et critères de jugement :

L'étude avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité du secukinumab dans la maladie de Crohn. Le critère de jugement principal était d'évaluer l'effet du secukinumab sur le score CDAI par rapport au placebo au bout de 6 semaines. L'anticorps devait réduire ce score d'au moins 50 points de plus que le placebo à 6

semaines. D'autres critères de jugements secondaires ont été définis : évaluation de l'efficacité à 4 et 10 semaines ; pourcentage de patient obtenant la rémission (définie pour un CDAI < 150) ou obtenant une réduction de plus de 100 points du score initial. Enfin, un critère de futilité a aussi été déterminé comme « la probabilité supérieure à 90% que le secukinumab réduise le CDAI de 40 points de moins que le placebo » (78).

Résultats :

La figure n°19 représente l'évolution du score CDAI en fonction du temps dans les deux groupes. Ainsi, la courbe du groupe placebo diminue plus rapidement et de manière plus importante que la courbe secukinumab. Le calcul et l'analyse de l'aire sous la courbe entre la 4e et la 10e semaine de suivi démontrent une différence statistiquement significative entre les deux groupes en faveur du placebo (p=0,043) (78).

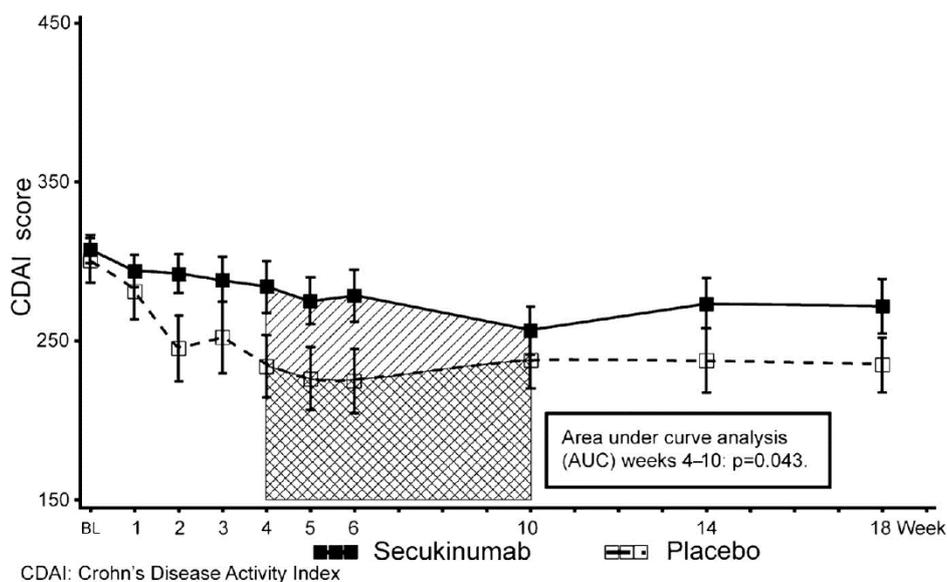


Figure n°19: Evolution du score CDAI en fonction du temps.

À 6 semaines, l'évolution moyenne du CDAI dans le groupe secukinumab était de - 29,2 points tandis que dans le groupe placebo celle-ci était de - 63,1 points. La différence de diminution moyenne du score entre les groupes était donc de 33,9 points, en faveur du placebo. L'analyse statistique des résultats, illustrée dans le tableau n°7, a conclu que la probabilité que le secukinumab soit supérieur au placebo à la sixième semaine était de seulement 4,4%. Le critère de futilité a également été atteint ce qui a conduit à l'arrêt prématuré de l'étude.

CDAI change from baseline to week 6			
Treatment	n	Mean (SD)	95% Credible interval*
Secukinumab twice 10 mg/kg	39	-29.2 (14.0)	-56.9 to -1.4
Placebo	20	-63.1 (13.9)	-90.4 to -35.9
Δ CDAI (AIN457 vs placebo)		33.9 (19.7)	-4.9 to 72.9

Probability that secukinumab reduces CDAI more than placebo =4.4%.

Probability that secukinumab reduces CDAI by ≥ 50 points more than placebo <0.1%.

Probability that secukinumab reduces CDAI by <40 points more than placebo >99.9%.

Tableau n° 7: Analyse statistique du critère de jugement principal.

Par la suite, des analyses à postériori ont été effectuées pour comparer les réponses des patients avec le secukinumab ou le placebo selon leur niveau d'inflammation objectivé par les taux de CRP et de calprotectine fécale.

Dans le sous-groupe de patients présentant un profil inflammatoire, l'évolution du CDAI était aussi plutôt en faveur du placebo avec une différence de diminution moyenne de 62 points ($p=0,054$). Dans le sous-groupe de patient au profil non inflammatoire, aucune différence dans l'évolution du score n'a été retrouvée entre les deux groupes ($p=0,83$).

Les données de sécurité ont aussi été relevées. Ainsi, les patients du groupe traité ont eu plus d'effets indésirables que le groupe placebo (74,4% contre 50%). Ils ont développé plus d'infections (43,6% contre 0%) notamment des infections fongiques pour quatre d'entre eux. Des effets indésirables graves sont survenus chez 10 patients dont 7 dans le groupe secukinumab. Parmi eux, 5 était des cas d'aggravation de maladie de Crohn. Les autres effets indésirables les plus retrouvés dans l'étude étaient des douleurs abdominales, vomissement ou maux de tête.

Le secukinumab n'a donc pas montré d'efficacité dans la maladie de Crohn contrairement à d'autres indications que sont le psoriasis ou le rhumatisme psoriasique. Ces résultats étaient d'autant plus marqués chez des patients ayant des

marqueurs d'inflammation élevés. Plus d'effets indésirables notamment plus d'infections ont été rencontrés dans le groupe traité composé de peu de patients. Les effectifs des deux groupes étaient déséquilibrés par le ratio 2:1. De plus le dosage du secukinumab et le rythme d'administration différaient par rapport aux autres essais cliniques.

III. C. 2. ESSAI DE PHASE 2 AVEC LE BRODALUMAB

Le brodalumab est un anticorps monoclonal IgG2 humain se liant au récepteur IL-17RA avec une forte affinité. Ce mécanisme permet de bloquer l'action de plusieurs interleukines : IL-17A, IL-17F et leur hétérodimère IL-17A/F, l'IL-17C et l'IL-17E (ou IL-25). Sous le nom de marque Kyntheum®, le brodalumab possède actuellement l'indication dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte nécessitant un traitement systémique (79).

Entre Novembre 2010 et Octobre 2011, une étude a été menée dans le but de tester l'efficacité et la sécurité du brodalumab dans la maladie de Crohn. L'essai clinique de phase 2, d'une durée de 12 semaines, était randomisé, contrôlé contre placebo, en aveugle et multicentrique avec un suivi dans 39 sites.

Participants à l'étude :

L'essai incluait des patients âgés de 18 à 75 ans atteints de formes modérées à sévère de maladie de Crohn (définies par un CDAI entre 250 et 450). La maladie devait durer depuis au moins 6 mois. Les critères d'inclusions intégraient aussi des marqueurs d'inflammation avec des taux de CRP > 10mg/L et de calprotectine fécale > 200ng/ml. Des traitements concomitants d'aminosalicylés, de corticostéroïdes, antibiotiques, azathioprine, mercaptopurine ou encore methotrexate étaient autorisés. Etaient exclus des patients ayant des formes compliquées : présence de sténose avec symptômes obstructifs, abcès, antécédant de perforation intestinale, ou encore infections à Clostridium difficile (80).

Les patients présents dans cet essai étaient majoritairement des femmes (60%), jeunes avec un âge moyen de 35,8 ans. 53% des participants présentait une forme iléo-colite de la maladie. Celle-ci durait depuis 11,8 ans en moyenne. Le score CDAI moyen était de 328. 58% était sous traitement corticoïde au moment de l'étude et 85% avait déjà reçu des biothérapies par le passé. L'ensemble des caractéristiques des participants est résumé dans le tableau n°8.

	Placebo (N=32)	Brodalumab Q4W			Total (N=130)	
		210 mg (N=32)	350 mg (N=33)	700 mg (N=33)		All (N=98)
Sex (male), n (%)	15 (47)	13 (41)	12 (36)	12(36)	37 (38)	52 (40)
<i>Race, n (%)</i>						
White or Caucasian	24 (75)	23 (72)	26 (79)	27 (82)	76 (78)	100 (77)
Black or African American	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
Asian	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
Other	1 (3)	1 (3)	1 (3)	1 (3)	3 (3)	4 (3)
Unknown	7 (22)	6 (19)	6 (18)	5 (15)	17 (17)	24 (18)
Age (years), mean (s.d.)	36.8 (13.0)	32.8 (10.2)	36.8 (12.6)	36.7 (10.0)	35.5 (11.0)	35.8 (11.5)
Weight (kg), mean (s.d.)	72.8 (20.4)	68.6 (15.6)	70.5 (18.6)	78.3 (24.8)	72.5 (20.4)	72.6 (20.3)
Height (cm), mean (s.d.)	170.8 (7.6)	169.6 (10.4)	169.1 (12.1)	168.7 (12.4)	169.1 (11.6)	169.5 (10.7)
BMI (kg/m ²), mean (s.d.)	25.0 (7.2)	24.0 (5.5)	24.6 (5.9)	27.2 (6.6)	25.3 (6.1)	25.2 (6.4)
<i>Predominant location of CD involvement, n (%)</i>						
Ileal	6 (19)	5 (16)	4 (12)	3 (9)	12 (12)	18 (14)
Ileocolonic	17 (53)	19 (59)	17 (51)	16 (48)	52 (53)	69 (53)
Colonic	8 (25)	7 (22)	11 (33)	13 (39)	31 (32)	39 (30)
Missing	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
Unknown	1 (3)	0 (0)	1 (3)	1 (3)	2 (2)	3 (2)
Prior oral corticosteroid use, n (%)	16 (50)	15 (47)	19 (58)	18 (55)	52 (53)	68 (52)
Current oral corticosteroid use, n (%)	18 (56)	18 (56)	19 (58)	21 (64)	58 (59)	76 (58)
Prior use of biologics, n (%)	25 (78)	29 (91)	29 (88)	28 (85)	86 (88)	111 (85)
<i>Smoking status, n (%)</i>						
Smokes currently	13 (41)	9 (28)	5 (15)	8 (24)	22 (22)	35 (27)
Past smoker	4 (12)	9 (28)	11 (33)	8 (24)	28 (29)	32 (25)
Never smoked	15 (47)	14 (44)	17 (52)	17 (52)	48 (49)	63 (48)
Duration of CD at baseline (years), mean (s.d.)	11.4 (9.4)	9.6 (7.6)	14.2 (10.4)	11.7 (7.4)	11.9 (8.7)	11.8 (8.8)
CDAI, mean (s.d.)	328 (63)	333 (62)	334 (60)	315 (54)	328 (59)	328 (60)
CRP (mg/l), mean (s.d.)	13.8 (12.6)	22.3 (34.8)	23.4 (30.8)	20.3 (26.3)	22.0 (30.4)	19.9 (27.3)
Fecal calprotectin (mg/kg), mean (s.d.)	1009 (782)	1274 (1305)	1135 (1098)	1325 (1799)	1244 (1421)	1186 (1294)

BMI, body mass index; CD, Crohn's disease; CDAI, Crohn's disease activity index; CRP, C-reactive protein.

Tableau n°8: Caractéristiques de patients de l'étude étudiant le brodalumab dans la maladie de Crohn.

Plan de l'étude :

130 patients ont été randomisés dans quatre groupes. 3 groupes ont reçu le brodalumab à différentes doses : 210mg (N=32), 350mg (N=33) ou 700mg (N=33) et le dernier groupe a reçu le traitement placebo (N=32). Les injections IV se sont déroulées au temps 0 puis à la 4e semaine. Les patients ont ensuite été suivi pendant 12 semaines au total durant lesquelles les données d'efficacité et de sécurité ont été relevées.

Evaluation et critères de jugements :

Le critère de jugement principal était la proportion de patients obtenant une rémission clinique, définie par un CDAI ≤ 150 points au bout de 6 semaines. Les autres critères de jugements secondaires étaient la proportion de patients obtenant une réponse clinique (définie par une diminution de ≥ 100 points du CDAI) à la 6^e semaine et la diminution moyenne du score à cette date.

La sécurité d'utilisation de l'anticorps monoclonal était évaluée à travers le relevé et l'analyse des effets indésirables se manifestant durant l'essai.

Résultats :

84 patients (56 sous brodalumab et 28 sous placebo) ont terminé l'étude mais les 130 patients randomisés ont été inclus dans l'analyse statistique des résultats réalisée en intention de traiter.

Ainsi, à la 6^e semaine de l'essai les taux de rémission des patients sous brodalumab était respectivement 3% (210mg), 15% (350mg) et 9% (700mg) contre 3% dans le groupe placebo avec lequel il n'y avait pas de différence significative. Le critère de jugement principal n'est pas atteint.

La figure n°20 représente l'évolution du CDAI au cours du temps pour les quatre groupes. La diminution du score est faible et il n'y a pas de différence entre les différentes courbes. À 6 semaine, la diminution moyenne du score était de -9 (210mg), -35 (350mg), -1 (700mg) pour les différents dosages du brodalumab et -28 points pour le placebo, sans différence significative.

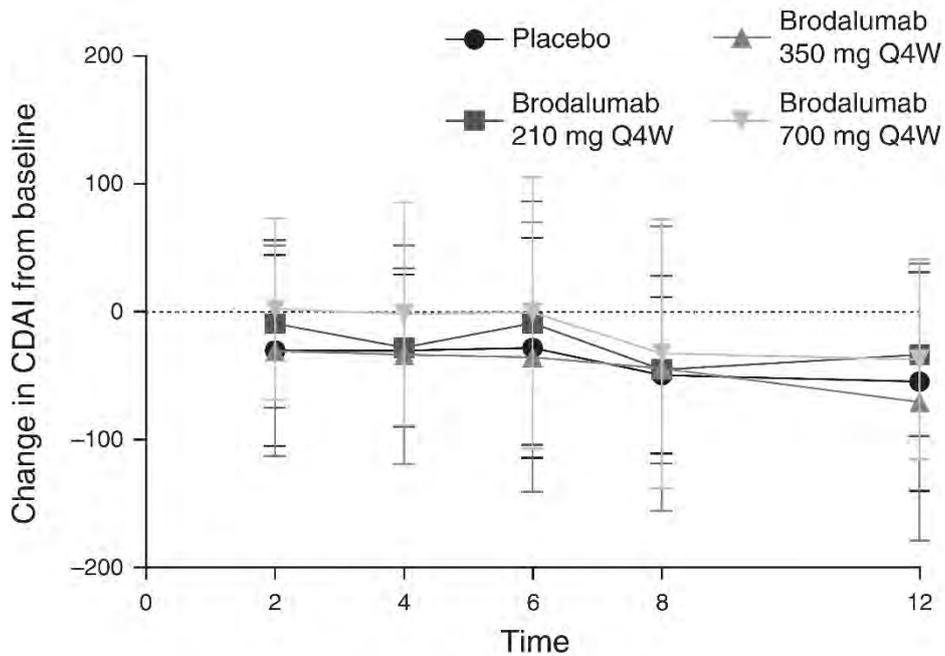


Figure n°20: Evolution du score CDAI en fonction du temps (80).

L'essai s'est terminé prématurément devant un nombre très important d'aggravation de maladie de Crohn dans les groupes traités par le brodalumab (30/98 patients) par rapport au placebo (3/32). Ont été comptés les patients présentant une progression de leur maladie pouvant avoir entraîné un abandon de l'étude ou des complications tels abcès et fistules anales (80). Les proportions de patients concernés dans chaque groupe sont détaillées dans la figure n°21. De plus l'odds ratio de l'aggravation de la maladie de Crohn dans tous les groupes brodalumab par rapport au placebo est de 6,64 (IC95 : 1,48 - 29,88).

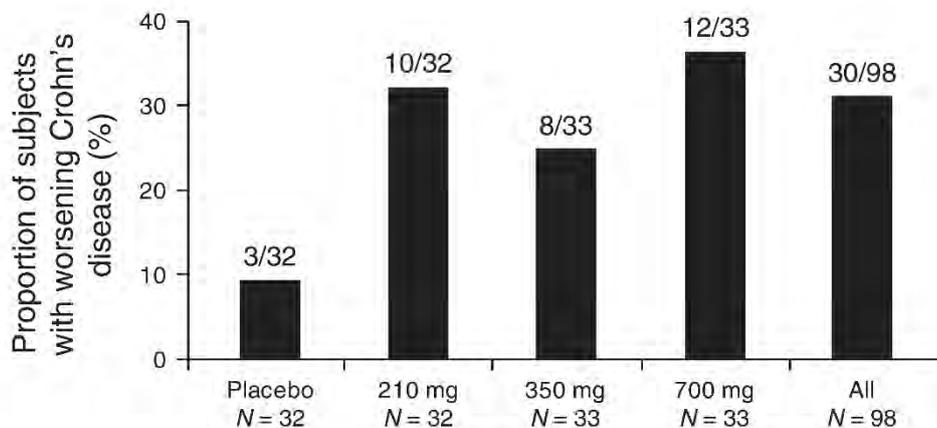


Figure n°21: Proportion de patients présentant une aggravation de leur maladie de Crohn dans les différents groupes (80).

Le tableau n°9 détaille les effets indésirables rencontrés au cours de l'essai. L'incidence était similaire dans tous les groupes, environ 81% avec le brodalumab et 78% avec le placebo. Les effets indésirables les plus fréquents ont été l'aggravation de la maladie de Crohn : 25% pour le brodalumab et 6,3% pour le placebo, de la fièvre, des nausées et des douleurs abdominales. Des épisodes infectieux sont survenus chez 34,4% et 35,4% des patients des groupes placebo et brodalumab respectivement.

	Placebo (N=32)	Brodalumab Q4W			All (N=96)
		210 mg (N=31)	350 mg (N=32)	700 mg (N=33)	
<i>Adverse events, n (%)</i>					
Any	25 (78.1)	23 (74.2)	27 (84.4)	28 (84.8)	78 (81.3)
Serious ^a	2 (6.3)	3 (9.7)	8 (25)	9 (27.3)	20 (20.8)
Fatal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to study discontinuation	0 (0.0)	4 (12.9)	3 (9.4)	3 (9.1)	10 (10.4)
Leading to investigational product discontinuation	1 (3.1)	3 (9.7)	3 (9.4)	3 (9.1)	9 (9.4)
CTCAE Grade 3, 4, or 5 ^b	5 (15.6)	6 (19.4)	7 (21.9)	10 (30.3)	23 (24.0)
<i>Common adverse events^c</i>					
Crohn's disease	2 (6.3)	7 (22.6)	8 (25.0)	9 (27.3)	24 (25.0)
Pyrexia	4 (12.5)	3 (9.7)	8 (25.0)	9 (27.3)	12 (12.5)
Nausea	2 (6.3)	1 (3.2)	3 (9.4)	4 (12.1)	8 (8.3)
Abdominal pain	3 (9.4)	3 (9.7)	4 (12.5)	0 (0.0)	7 (7.3)
Back pain	4 (12.5)	3 (9.7)	0 (0.0)	2 (6.1)	5 (5.2)
Headache	5 (15.6)	1 (3.2)	2 (6.3)	2 (6.1)	5 (5.2)
Insomnia	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (12.5)	1 (3.0)	5 (5.2)
Nasopharyngitis	0 (0.0)	4 (12.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.2)
Upper respiratory tract infection	5 (15.6)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (2.1)
<i>Adverse events of special interest</i>					
Infectious episodes	11 (34.4)	10 (32.3)	10 (31.3)	14 (42.4)	34 (35.4)
Infusion reaction	0 (0.0)	1 (3.2)	2 (6.3)	1 (3.0)	4 (4.2)
Neutropenia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Tableau n°9: Effets indésirables rencontrés durant l'étude avec le brodalumab

Ces deux essais cliniques se sont donc arrêtés prématurément devant l'inefficacité des anti-IL-17 et les cas d'aggravation de MICI chez certains patients. Ces résultats, décevants et surprenants ont amené, à l'abandon actuel d'autres essais ou perspectives d'utilisation de ces anticorps dans le traitement de fond des MICI.

III. D. Effets gastro-intestinaux paradoxaux des anti-IL-17.

Les anti-IL-17 offrent donc de bons résultats dans certaines pathologies inflammatoires chroniques que sont le psoriasis, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite. Néanmoins dans les MICI, ils n'ont pas donné les résultats escomptés. De plus, lors de leur utilisation en vie réelle dans leur indication, plusieurs cas de développement d'effets indésirables gastro-intestinaux s'apparentant ou étant relié à des MICI ont été rapportés. Sont présentés ici deux de ces observations.

III. D. 1. MALADIE DE CROHN DANS LE TRAITEMENT D'UN PSORIASIS EN PLAQUES PAR IXEKIZUMAB

Le patient est un homme âgé de 42 ans, d'origine caucasienne. Il souffre d'un psoriasis en plaques se manifestant au niveau palmoplantaire sans autres atteintes notamment au niveau articulaire. Durant les 15 dernières années, les poussées ont été traitées par l'association d'acitrétine et de ciclosporine systémique pendant deux à quatre semaines. Devant des symptômes réfractaires, ces traitements sont devenus plus réguliers avant le passage à des injections sous cutanées d'ixekizumab permettant un contrôle à long terme de la pathologie (81). Le patient avait pour antécédant un tabagisme évalué à 20 paquet-années sevré depuis 5 ans. Il avait aussi pour antécédant familial un probable diagnostic de MICI chez sa mère.

Deux jours après la fin de la période d'induction du traitement par ixekizumab de 12 semaines, le patient commence à développer plusieurs symptômes digestifs : douleurs abdominales basses à type de crampes, diarrhées non sanglantes associées à des ténesmes et urgences, notamment nocturnes. Il présente aussi pendant plusieurs jours de la fièvre et des frissons ne cédant pas sous paracétamol et ibuprofène. Le patient se présente aux urgences au 16^e jour des symptômes où sont retrouvés une CRP élevée à 280mg/L et des anomalies à l'imagerie : épaissement de la paroi allant du colon ascendant au colon descendant avec épargne du colon sigmoïde et du rectum (81). Au 19^e jour, il présente des saignements rectaux associés à du mucus. Il est finalement hospitalisé dans le service de gastro-entérologie.

Son hémoglobine avait chuté de 152 g/L à 134 g/L, sa CRP était montée à 291 mg/L et l'albumine était diminuée à 23 g/L.

Les cultures bactériennes et recherche de parasites sur échantillons de selles sont revenus négatifs, de même que les sérologies virales écartant une origine infectieuse. Les images de coloscopie étaient en faveur d'une colite de Crohn. Les analyses histologiques des diverses biopsies réalisées témoignaient également en ce sens.

Le patient a été traité par corticostéroïdes IV (méthylprednisolone 40mg/j) pendant 9 jours et alimenté par nutrition parentérale. Par la suite, un traitement anti-TNF α a été instauré avec de l'infliximab à 10mg/kg administré aux semaines 0, 1 et 5 puis toutes les 4 semaines pendant 4 mois. Les symptômes du patient se sont améliorés et les images endoscopiques se sont normalisées comme l'illustre la figure n°22. Lors de la dernière coloscopie, aucune trace d'inflammation chronique n'a été retrouvée favorisant l'hypothèse d'une colite aiguë d'origine médicamenteuse plutôt que d'une exacerbation d'une pathologie sous-jacente (81).

Néanmoins, le psoriasis du patient s'est dégradé pendant le traitement anti-TNF α . Celui-ci a été modifié par l'association de l'ustékinumab, inhibiteur des interleukines IL-12 et IL-23, et un inhibiteur de PDE4.

Lors de la publication de cette observation le patient était asymptomatique de sa colite et son taux de CRP était normal (4mg/L).



Nov 17, 2017 (Index)

Dec 7, 2017

Mar 6, 2018 (Last colonoscopy)

Nov 17 : Première coloscopie

Dec 7 : 4 jours après la deuxième injection d'Infliximab

Mar 6 : Dernière coloscopie

Figure n°22: Evolution des images endoscopiques du patient. Adapté de (81)

III. D. 2. RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE SOUS SECUKINUMAB POUR UNE SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE

Le patient est un homme de 42 ans avec pour principaux antécédents une spondylarthrite ankylosante et une uvéite antérieure. Il est positif pour le HLA-B27.

Au moment de l'observation, l'uvéite antérieure était asymptomatique depuis plusieurs années. Il présentait de forts symptômes de sa spondylarthrite avec des raideurs quotidiennes sévères et lombalgie thoraco-lombaire (82). Celle-ci était traitée par association de naproxène et méthotrexate. 6 semaines avant son hospitalisation, amenant à la publication de cette observation, le patient avait débuté un traitement par secukinumab et avait donc reçu cinq doses du traitement d'induction sans franche amélioration des symptômes de la spondylarthrite.

Ainsi, 10 jours précédant son arrivé aux urgences, le patient décrivait plus d'une vingtaine de selles molles non sanglantes par jour associées à des ténesmes, fièvre, frissons, sueurs nocturnes et perte de poids de plus de 2kg. Des symptômes similaires étaient déjà constatés par le patient depuis près de 2 ans : environ cinq selles par jours, parfois sanglantes et perte de poids de près de 10kg. Aucun bilan de maladie inflammatoire de l'intestin n'avait été réalisé jusqu'alors et ces signes étaient attribués à des hémorroïdes externes.

À son arrivée, sa température était de 39°C, le taux d'hémoglobine était de 106 g/L, la CRP était de 189mg/L, l'albumine à 32g/L et la calprotectine fécale à 359 µg/g. Les cultures d'échantillons de selles, de sang et les sérologies ont écartés les hypothèses infectieuses. Une sigmoïdoscopie, présentée dans la figure n°23, a alors montré d'une colite sévère avec des ulcérations profondes et une muqueuse friable sur le côlon transverse et sigmoïde (82). L'analyse histologique témoignait également d'anomalies des cryptes en faveur d'une rectocolite hémorragique.

Le patient a immédiatement été mis sous traitement corticoïde IV (méthylprednisolone 60mg/j). Les symptômes ne se sont que peu améliorés et le patient n'a pas bien toléré le passage vers de la prednisone orale. Finalement, un traitement anti-TNFα a été instauré un mois après la dernière injection de secukinumab. Une bonne amélioration clinique a été observée dès la deuxième dose d'infliximab (10mg/kg) sur trois reçue au total.

Ainsi, dans ce cas, l'hypothèse retenue chez ce patient est le déclenchement d'une poussée de rectocolite hémorragique sous-jacente non diagnostiquée par le secukinumab.

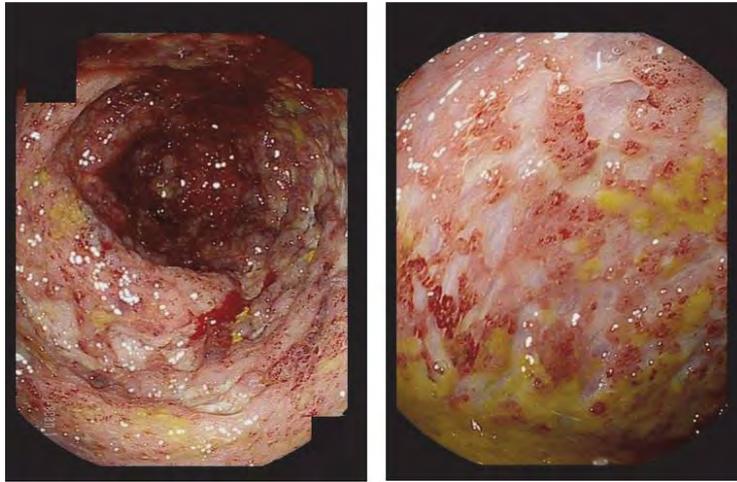


Figure n°23 : Images endoscopique à l'entrée du patient (82).

III. D. 3. ANTI-IL-17 DANS UN MODELE ANIMAL DE MICI

Les premières observations de ces effets contradictoires des anti-IL-17 remontent à des essais pré-cliniques sur des modèles animaux.

En 2003, les effets d'un anticorps monoclonal de rat ciblant l'IL-17 chez des souris atteintes de colite induite par DSS ont été évalué.

Des souris âgées de 6 à 8 semaines ont été alimentées avec de la nourriture contenant 2% de dextran sulfate sodium DSS. Ce dernier est un polymère de polysaccharide sulfaté. Son ingestion induit des lésions intestinales aiguës : diarrhées sanglantes, ulcérations, inflammation intestinale, perte de poids et raccourcissement de la longueur du côlon. Il a un effet toxique direct sur l'épithélium intestinal induisant le recrutement et l'activation de macrophages et de lymphocytes T (83). L'anticorps monoclonal a été administré en intrapéritonéal au même moment que l'introduction de DSS dans l'alimentation. Les injections ont été répétées toutes les 48H. Des injections d'IgG de rat ont aussi été réalisé comme contrôle. Les souris étaient sacrifiées au bout de 8 jours.

Plusieurs analyses ont été conduites : suivi de l'évolution du poids et de la longueur du côlon des souris, évaluation des lésions intestinales, évaluation de l'activité de la

maladie, analyse histologique et immunohistochimique ainsi que l'expression des cytokines des muqueuses par RT-PCR (84).

La figure n°24 représente les résultats obtenus sur la longueur du colon et l'activité de la maladie des souris selon différentes modalités de traitements. La sévérité de la colite a été évaluée par un score allant de 0 à 4 incluant divers paramètres : consistance des selles, présence de sang et variation du poids.

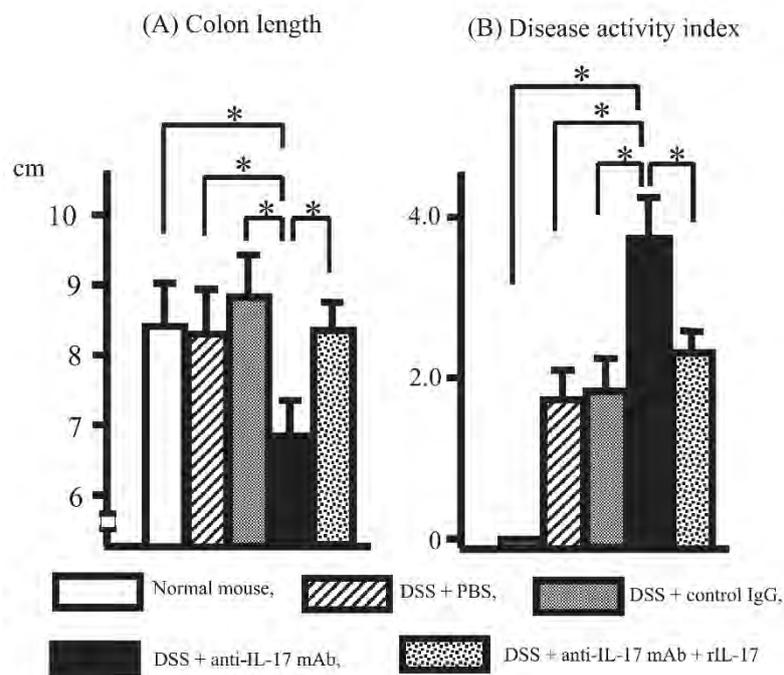


Figure n°24: Effets de l'anticorps monoclonal anti-IL-17 sur la longueur du côlon des souris et l'activité de la maladie. Adapté de (84)

Par rapport à des souris saines, la taille du côlon des souris traitées par anti-IL-17 était statistiquement réduite. Le résultat est le même pour l'activité de la maladie où le score était statistiquement plus élevé (soit activité plus importante de la colite) chez les souris traitées que chez les souris saines. L'administration d'IL-17 recombinant a également permis de réduire ces effets (84).

Les résultats de l'analyse par RT-PCR sont illustrés dans la figure n°25. En comparaison avec des souris saines, l'expression de cytokines pro-inflammatoires est augmentée chez les souris avec colite : TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-17 ainsi que IP-10 et RANTES qui ont des propriétés de chimioattraction. Néanmoins, l'introduction de l'anticorps monoclonal augmente encore un peu plus l'expression de celles-ci ; justifiant les observations précédentes.

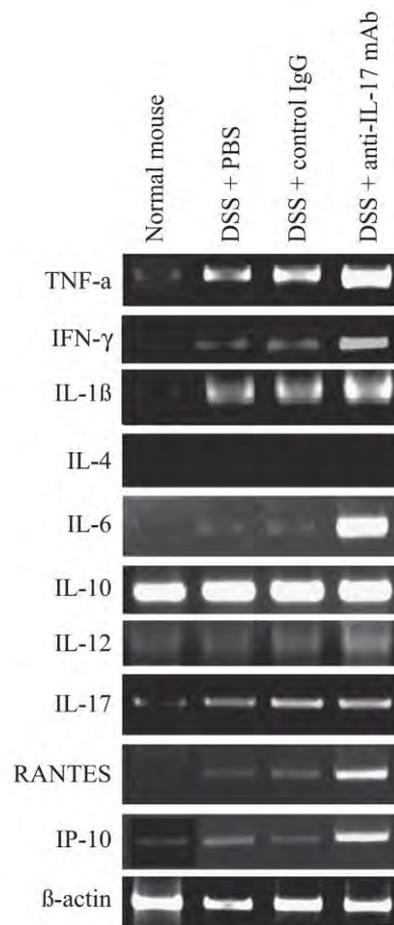


Figure n°25: Analyse RT-PCR de l'expression des cytokines de la muqueuse intestinale des souris (84).

Dans cette étude, les symptômes de colite induite par le DSS chez les souris se sont aggravés par l'administration d'anticorps monoclonal anti-IL-17. Ces résultats n'ont pas été retrouvés avec l'administration de l'IgG contrôle et se sont améliorés avec l'ajout d'IL-17 recombinant. Le développement important de la colite semble donc lié à un effet spécifique neutralisant de l'anti-IL-17 (84). Ces données suggèrent que l'augmentation de l'IL-17 est une réponse régulatrice envers la réponse inflammatoire induite par le DSS.

III. D. 4. COMPLEXITE DE LA VOIE DE L'IL-17

Ces éléments contradictoires mettent donc en évidence la complexité de la voie de l'IL-17 qui n'est à ce jour pas totalement décrite et comprise dans son intégralité.

Ainsi, selon le tissu considéré, la production d'IL-17 n'aurait pas les mêmes objectifs et effets. Le figure n°26 dépeint le rôle de l'IL-17 dans l'intestin et au niveau des articulations (85).

Au niveau articulaire, une surproduction d'IL-17 a des effets délétères : inflammation, érosion osseuse, dégradation du cartilage. Ces effets peuvent être transposés au niveau de la peau : inflammation, épaissement du derme, perte des fonctions protectrices etc... Au niveau intestinal, initialement, l'IL-17 a des effets physiologiques protecteurs notamment vis-à-vis des agents pathogènes : production de peptides anti-microbiens, maturation et recrutement de phagocytes (cf. § I.C.1). Il joue aussi un rôle dans la formation de la barrière intestinale en régulant l'expression des jonctions serrées et la sécrétion de mucine (84). Ainsi, l'inhibition de l'IL-17 altère ses fonctions de protections et sensibilise l'intestin à la prolifération de germes commensaux comme observé dans les MICI (Cf § II.D.2) ou d'autres infections. L'hypothèse de la prolifération de champignon, notamment *Candida albicans* a été avancée pour expliquer l'échec du secukinumab dans la maladie de Crohn (§ III.C.1) (86). Dans ce cas, l'augmentation de l'IL-17 dans les MICI aurait en fait un rôle protecteur contre l'inflammation (78).

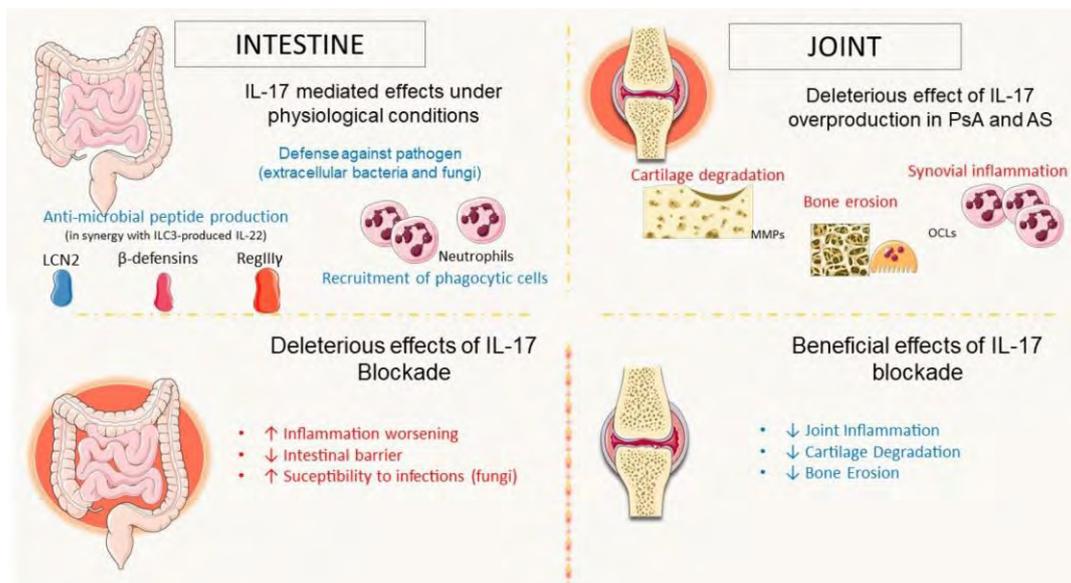


Figure n°26: Rôle de l'IL-17 dans l'intestin et les articulations et effets de son inhibition (85).

III. D. 5. ASPECTS PRATIQUES ET RECOMMANDATIONS

Devant ces constatations, les interrogations se sont portées sur un potentiel surrisque de développement de MICI ou colite lors de l'utilisation des anti-IL-17. Plusieurs revues et métaanalyses ont donc tenté d'estimer ce risque.

Schreiber et al. ont étudié le taux d'incidence de maladie inflammatoire de l'intestin avec le secukinumab dans ses trois indications : psoriasis, rhumatisme psoriasique et spondylarthrite ankylosante (87). 21 essais cliniques de phase 3 ou 4 ont été sélectionnés pour analyse ainsi que les données de pharmacovigilance post commercialisation. 7355 patients ont été inclus. Par indication, le taux d'incidence de MICI sur toute la période de traitement avec le secukinumab, quelques soit la dose, a été calculé et exprimé pour 100 patients-année. Les résultats obtenus sont retrouvés dans le tableau n°10. Selon les indications, le risque de développement de MICI allait de 0,1 à 0,4 pour 100 patients-année. 14 nouveaux cas de MICI se sont déclarés chez des patients traités pour psoriasis, 7 pour un rhumatisme psoriasique et 9 dans le traitement de spondylarthrite ankylosante.

Sur les données de sécurité post-commercialisation examinées entre Décembre 2014 et Juin 2017, 195 cas de MICI ont été rapportés.

	PsO Studies N=5181	PsA Studies N=1380	AS Studies N=794
Median exposure (min-max), days	505.0 (1-1825)	1067.5 (8-1827)	981.5 (1-1530)
Total exposure, PY	10 416.9	3866.9	1943.1
Incidence, identified by standard definition (preferred term)			
CD, EAIR per 100 PY (95% CI)	0.05 (0.02 to 0.11)	0.08 (0.02 to 0.23)	0.4 (0.2 to 0.8)
UC, EAIR per 100 PY (95% CI)	0.13 (0.07 to 0.23)	0.08 (0.02 to 0.23)	0.2 (0.1 to 0.5)
IBDU, EAIR per 100 PY (95% CI)	0.01 (0.00 to 0.05)	0.05 (0.01 to 0.19)	0.1 (0.0 to 0.3)

EAIR data are displayed to two decimals where N>1000; if N<1000, then data are displayed to one decimal.

AS, ankylosing spondylitis; CD, Crohn's disease; EAIR, exposure-adjusted incidence rate; IBD, inflammatory bowel disease; IBDU, IBD-unclassified; PY, patient-years; PsA, psoriatic arthritis; PsO, psoriasis; UC, ulcerative colitis.

Tableau n°10: Risque de développement de MICI sur toute la période de traitement avec le secukinumab quelques soit la dose pour 100 patients-année (87).

Burisch et al. ont quant à eux évalué le risque de MICI avec tous les anti-IL-17 actuellement sur le marché dans leurs différentes indications et l'on comparé avec le traitement placebo. 66 études ont été sélectionnées incluant au total 14 390 patients ayant reçu un anti-IL-17 en traitement d'induction et 19 380 patients pour un traitement d'induction et de maintenance. Par manque de détails dans certaines études

concernant les cas de colites, deux scénarios ont été utilisé pour les analyses statistiques. Dans le « pire scénario », les cas « douteux » des études étaient considérés comme des apparitions de MICI chez des patients sans antécédents, tandis que dans le « meilleur scénario » ces cas été considérés comme des exacerbations de cas déjà existants.

Le nombre de cas par indications et période de traitement relevé est retrouvé dans le tableau n°11. Lors du traitement d'induction, 12 cas de MICI ont été recensé tandis que 47 cas se sont déclarés sur toute la période de traitement.

Le risque de MICI avec anti-IL-17 n'était pas différent de celui avec traitement placebo. En induction, la différence de risque était de 0,0001% dans le meilleur scénario et de 0,0008% dans le pire scénario (IC 95% -0,0011, 0,0013 et -0,0005, 0,0022 respectivement). En traitement de maintenance, la différence de risque était de 0,0007 (IC 95% -0.0023, 0.0036) et 0.0022 (IC 95% -0.0010, 0.0055), respectivement dans le meilleur et pire scénario (88).

Short-term period	Crohn's disease					Ulcerative Colitis					Inflammatory bowel disease				
	new diagnosis		relapse		total	new diagnosis		relapse		total	new diagnosis		relapse		total
	Worst case	Best case	Worst case	Best case		Worst Case	Best case	Worst case	Best case		Worst case	Best case	Worst case	Best case	
All anti IL-17 (n = 14390)	7	2	1	6	8	4	1	0	3	4	11	3	1	9	12
Placebo (n = 4989)	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	2	1	0	1	2*
Active controls (n = 2514)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Entire treatment															
All anti IL-17 (n = 19380)	14	12	8	10	22	12	9	6	9	18	33	21	14	26	47 [†]
Placebo (n = 1405)	2	2	0	0	2	0	0	0	0	0	2	2	0	0	2
Active controls (n = 1672)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tableau n°11: Cas de MICI relevés selon les indications et les modalités de traitements (88).

Plus récemment, la revue de *Caron et al.* a étudié de manière plus générale le développement de symptômes gastro-intestinaux sous anti-IL-17. Elle a été conduite jusqu'en Mars 2021 pour examiner la prévalence et les caractéristiques des effets indésirables gastro-intestinaux chez les patients traités avec les inhibiteurs d'IL-17 (89). 106 essais cliniques s'étant déroulés entre 2012 et 2021 ont été inclus pour un total de 40 053 patients. Ainsi, 161 cas de MICI, exacerbations ou nouvellement diagnostiqué, ont été reportés, soit une incidence de 0,4%. D'autres effets indésirables gastro-intestinaux ont été retrouvés chez 3,7% des patients. Les plus fréquents étaient

des diarrhées (2,5%) puis nausées et vomissements (0,7%) et gastroentérites pour 0,2% d'entre eux (89).

La revue comportait aussi 61 études non contrôlés ou rétrospectives réalisées entre 2018 et 2021 regroupant 16 791 patients. 60 cas de MICI ont été relevés, soit 0,36%. Les autres effets indésirables gastro-intestinaux ont été : diarrhées (55 patients), nausées et vomissements (26 patients) et gastroentérite ou diverticulites (7 patients) (89).

Ainsi, ces analyses montrent que l'apparition de MICI lors d'un traitement par anti-IL-17 est faible et qu'il ne semble pas y avoir de surrisque. De plus, les patients ayant une indication pour un traitement par ces anticorps monoclonaux ont déjà des prédispositions particulières au développement de ces pathologies (18) (55).

Comme déjà évoqué, le développement de ces dernières est influencé par des facteurs environnementaux. Dans l'étude de *Schreiber et al.* une proportion non négligeable, entre 20 et 30%, des patients était fumeurs et 1/3 avait précédemment reçu un traitement par anti-TNF α pour lequel des cas de MICI ont également été rapportés (87).

Néanmoins, ces analyses sont limitées par l'hétérogénéité des études et des données incluses. Les critères d'inclusion, d'évaluation d'efficacité et de sécurité diffèrent d'une publication à l'autre. Certaines études ne mentionnent pas les MICI dans le relevé des effets indésirables, certains cas décrits sont évasifs et ne précisent pas par exemple si les patients ont obtenu un diagnostic établi de leurs symptômes (88). Une sous-déclaration est donc possible. De plus, les différences de dosage n'ont pas été prises en compte, limitant l'analyse d'effets indésirables non-dépendants (89). Enfin, la durée des études et des suivis sont relativement courtes, maximum 5 ans dans les publications présentées ici (88).

A l'heure actuelle, aucune recommandation officielle n'est parue sur l'utilisation des anti-IL-17 vis-à-vis de ces effets indésirables mais des recommandations générales ont été proposées. Comme le résume la figure n°27, avant l'instauration d'un anti-IL-17, la recherche d'une potentielle MICI doit être entrepris chez tous les patients : recherche d'antécédents personnels ou familiaux de MICI, recherche de

signes gastro-intestinaux actuels ou passés (85). Pour compléter la recherche clinique d'inflammation, un dosage de calprotectine fécale peut être fait. Un taux normal, défini comme inférieur à 250 µg/g autorise l'utilisation d'un anti-IL-17 sous surveillance de toute apparition de symptômes digestifs. Un taux élevé, supérieur à 250 µg/g, dirige vers une consultation par un gastroentérologue pour déterminer la nécessité d'examens complémentaires et faire le diagnostic de MICI. Si celle-ci est confirmée, les anti-IL-17 devraient être contre-indiqués en cas de pathologie active et une alternative thérapeutique devrait être envisagée en cas de maladie quiescente (85).

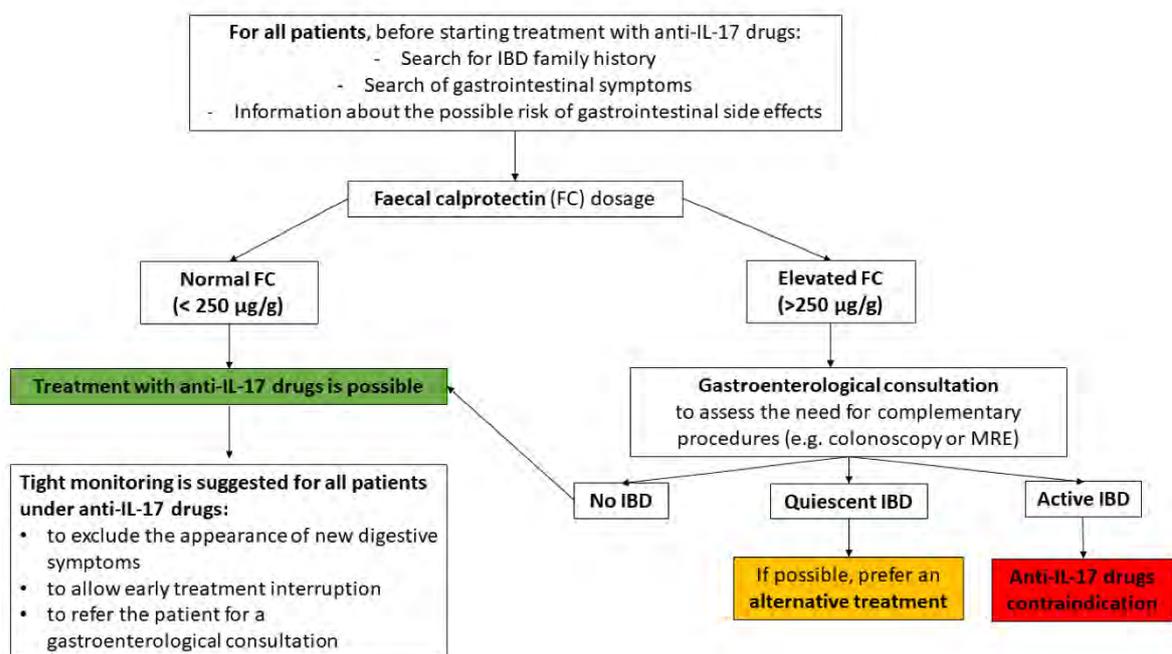


Figure n°27: Recommandations pratiques avant l'initiation d'un traitement par anti-IL-17 (85).

III. E. Apport de l'ustekinumab dans la maladie de Crohn.

Après l'échec du secukinumab et du brodalumab dans la maladie de Crohn, des études se sont portées sur un autre anticorps monoclonal : l'ustékinumab. Celui-ci possède une AMM depuis 2009 dans le traitement du psoriasis en plaques et du rhumatisme psoriasique. L'ustékinumab est un anticorps monoclonal IgG1 κ ciblant la sous-unité p40, constitutive à la fois de l'interleukine 12 et de l'interleukine 23 (cf figure n°28). Cette liaison empêche la fixation de ces cytokines sur leurs récepteurs. Ces dernières interviennent dans la différenciation des lymphocytes Th1 et Th17 respectivement (Cf. § I.B.4). Comme décrit précédemment, (Cf § II.D.2) ces deux types cellulaires participants à la physiopathologie de la maladie de Crohn, l'ustékinumab représente un outil thérapeutique intéressant (90).

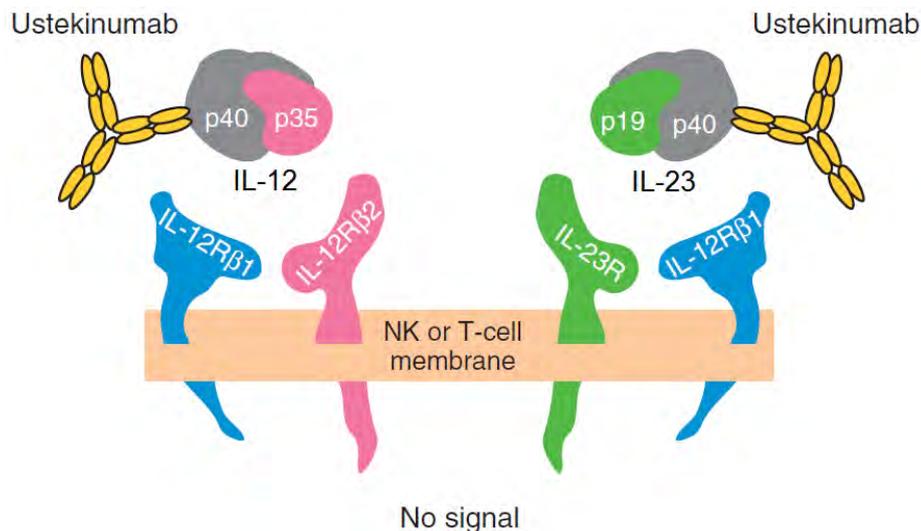


Figure n°28 : Mécanisme d'action de l'ustekinumab (90).

UNITI-1, UNITI-2 et IM-UNITI sont un ensemble d'études de phase 3 étudiant l'efficacité de l'ustékinumab dans la maladie de Crohn. UNITI-1 et UNITI-2 sont deux études d'induction de traitement se déroulant sur 8 semaines. IM-UNITI est une étude sur le traitement de maintien faisant suite aux études d'induction et durant 44 semaines. Sur l'ensemble de ces essais, les patients étaient donc suivis pendant 52 semaines. Ceux-ci ont tous été conduits en double aveugle et contrôlé contre placebo sur une période allant de Juillet 2011 à Juin 2015.

Participants aux études :

Dans ces trois études, les patients étaient âgés de 18 ans ou plus et atteints de maladie de Crohn depuis au moins 3 mois. Des marqueurs objectifs d'activité de la maladie étaient nécessaires : CRP > 3mg/L, calprotectine fécale > 250mg/kg ou images endoscopiques évocatrices. Leur score CDAI devait se situer entre 220 et 450, définissant une maladie d'activité modérée à sévère.

Dans UNITI-1, les patients inclus étaient des non-répondeurs à au moins un traitement anti-TNF α . Les non-répondeurs sont définis par une non-réponse primaire, une perte de réponse ou des effets indésirables trop importants nécessitant l'arrêt du traitement. Dans UNITI-2, les patients inclus devaient être en échec de traitement ou avoir des effets indésirables inacceptables avec un traitement conventionnel des soit immunosuppresseurs (azathioprine, mercaptopurine, méthotrexate) et/ou des glucocorticoïdes (91).

Les patients souffrants de complications intestinales requérant une chirurgie, d'infections ou d'antécédents de cancer étaient exclus de ces essais.

III. E. 1. ETUDES UNITI-1 ET UNITI-2

Plan des études :

A la semaine 0, 741 et 628 patients (respectivement dans UNITI-1 et UNITI-2) ont été randomisés dans un ratio 1 :1 :1. Dans chacun d'eux, un groupe de patients recevait 130mg d'ustékinumab, un groupe recevait 6mg/kg d'ustékinumab et un dernier groupe recevait un traitement placebo. L'administration de l'anticorps était une injection intra-veineuse unique puis les patients étaient suivis pendant 8 semaines.

Evaluation et critères de jugements :

Le critère de jugement principal de ces essais de traitement d'induction était la proportion de patients obtenant une réponse clinique à la 6^e semaine. La réponse clinique correspond à une diminution d'au moins 100 points du score CDAI de base ou un score total inférieur à 150. D'autres critères de jugements secondaires ont été fixés notamment la proportion de patients obtenant la rémission à 8 semaine (soit un

score CDAI < 150), la réponse clinique à 8 semaines ou les patients présentant une diminution de 70 points du CDAI de base entre la 3^e et la 6^e semaine.

Ainsi, aux semaines 0, 3, 6 et 8, le score CDAI, les effets indésirables, le relevé des traitements concomitants et les taux de CRP ont été évalués. De plus, des prélèvements sériques ont été effectués pour doser l'ustékinumab et analyser l'apparition d'anticorps anti-ustékinumab.

Résultats :

708 patients ont terminé les 8 semaines de l'étude UNITI-1 et 605 patients pour l'étude UNITI-2. Les données de l'ensemble des patients initialement randomisés ont été utilisées pour l'analyse des résultats d'efficacité réalisée en intention de traiter.

La figure n°29 représente les taux de patients obtenant une réponse clinique aux semaines 3, 6 et 8 dans les trois groupes pour les deux études d'induction. Dans UNITI-1, à la 6^e semaine de suivi, 34,3% et 33,7% des patients ont obtenu une réponse clinique dans les groupes 130 mg et 6 mg/kg respectivement contre 21,5% dans le groupe placebo. Dans UNITI-2, 51,7% et 55,5% des patients ont obtenu une réponse clinique à la 6^e semaine respectivement pour les groupes 130 mg et 6mg/kg contre 28,7% dans le groupe placebo. Dans les groupes traités, la proportion de patients avec réponse clinique est plus importante et statistiquement significative par rapport au groupe placebo. L'ustékinumab remplit le critère de jugement principal des études d'induction (91).

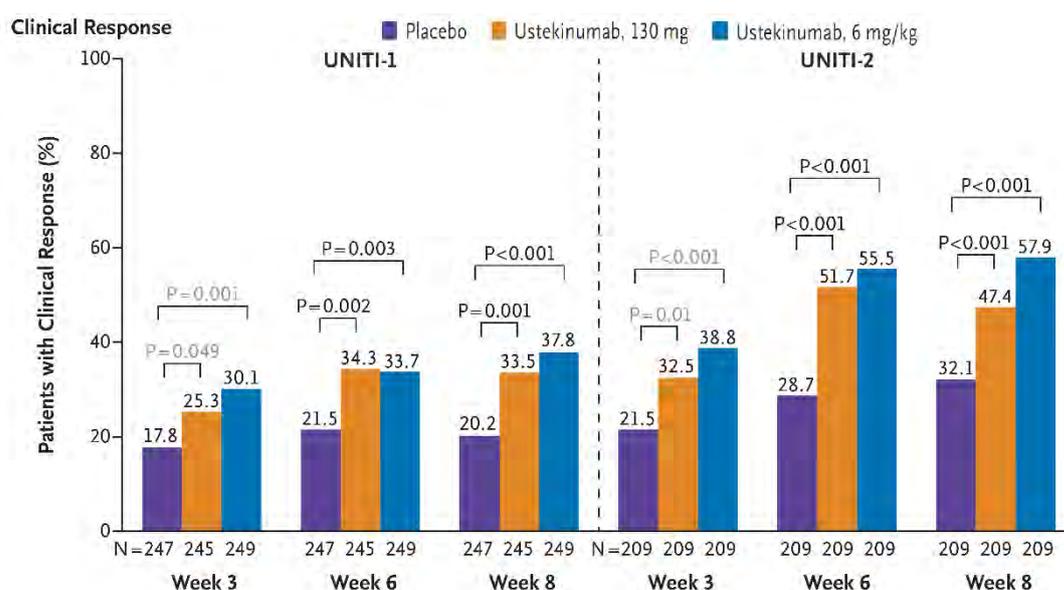


Figure n°29 : Réponse clinique dans les études UNITI-1 et UNITI-2 (91).

Le taux de patient obtenant la rémission clinique à la 8^e semaine, critère de jugement secondaire, est également supérieur dans les groupes traités par rapport au placebo. Dans UNITI-1, 15,9% et 20,9% des patients traités par 130 mg ou 6 mg/kg sont en rémission à 8 semaines contre 7,3% avec le placebo. Dans UNITI-2 la rémission est constatée chez 30,6% et 40,2% des patients sous 130 mg et 6 mg/kg d'ustékinumab contre 19,6% des patients sous placebo (cf figure n°30).

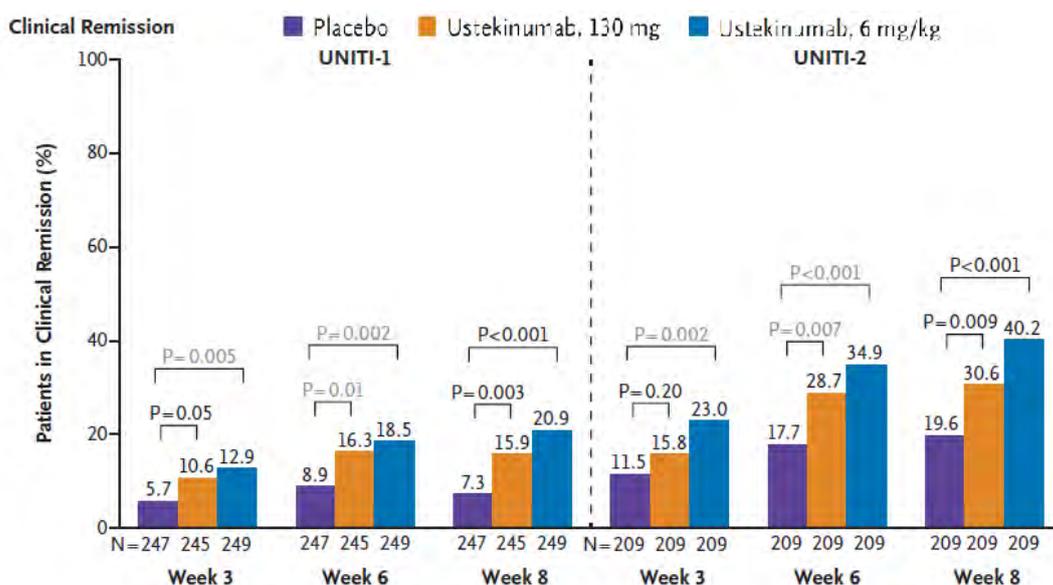


Figure n°30 : Rémission clinique dans les études UNITI-1 et UNITI-2 (91).

III. E. 2. ETUDE IM-UNITI

Plan de l'étude :

Les patients ayant obtenu une réponse clinique dans les études d'induction ont ensuite pu être randomisé dans l'étude IM-UNITI pour étudier l'efficacité de l'ustékinumab en traitement de maintenance. Au total, 397 patients ont été randomisés dans trois groupes de ratio 1 :1 :1. Le premier groupe a reçu 90 mg d'ustékinumab toutes les 8 semaines, le deuxième groupe a reçu 90 mg toutes les 12 semaines et le dernier groupe a reçu le traitement placebo. L'anticorps monoclonal était administré par voie sous-cutanée. Pour maintenir l'aveugle, l'ustékinumab ou le placebo étaient injectés toutes les 4 semaines à tous les patients de la 8^e à la 40^e semaine de l'essai.

Evaluation et critères de jugements :

Le critère de jugement principal était la proportion de patients obtenant la rémission à la 44^e semaine. Les critères de jugements secondaires comprenaient notamment : la réponse clinique à 44 semaines, maintenance de la rémission chez les patients l'ayant obtenu dans les études d'induction, rémission sans glucocorticoïdes (91). De la même manière que dans UNITI-1 et UNITI-2, le score CDAI, les effets indésirables, le relevé des traitements concomitants et les taux de CRP ont été évalué toutes les 4 semaines. Les dosages d'ustékinumab sérique et d'anticorps anti-ustékinuamb ont été aussi poursuivi.

Résultats :

La figure n°31 résume les résultats obtenus pour les différents critères de jugements au bout de 44 semaine.

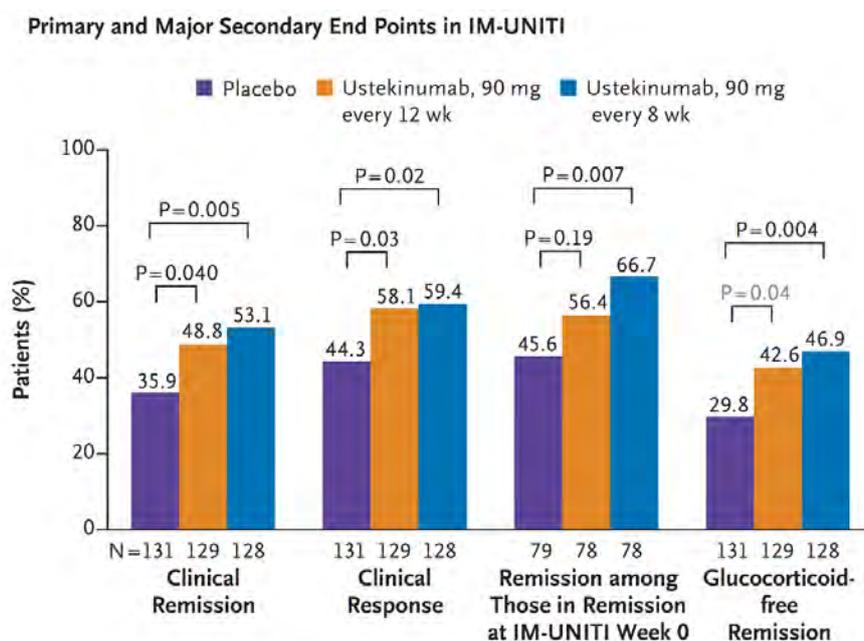


Figure n°31 : Résultats obtenus des principaux critères de jugement pour IM-UNITI (91)

Le pourcentage de patient en rémission était significativement plus important dans les groupes traités (53,1% et 48,8% pour 90 mg toutes les 8 semaines et 12 semaines respectivement) que dans le groupe placebo (35,9%). La réponse clinique était également plus importante : 59,4% et 58,1% pour 90 mg/8 semaines et 90 mg/12 semaines respectivement contre 44,3% avec le placebo. De plus, l'ustékinumab

administré toutes les 8 semaines, permet de maintenir la rémission clinique chez les patients l'ayant atteinte précédemment par rapport au traitement placebo (66,7% contre 45,6%, p=0,007). En revanche, une administration toutes les 12 semaines ne donne pas de différence significative avec le traitement placebo dans le maintien de la rémission (56,4% contre 45,6%, p=0,19).

En ce qui concerne la sécurité de l'ustékinumab, le taux de patient développant des effets indésirables est semblable dans les trois essais. Le profil d'effets indésirables était lui aussi similaire. Les effets les plus fréquemment rencontrés étaient des maux de tête, arthralgie, rhinopharyngite et douleurs abdominales. Le résumé des effets indésirables rencontrés est retrouvé dans le tableau n°12.

Event	UNITI-1			UNITI-2			IM-UNITI		
	Placebo	Ustekinumab		Placebo	Ustekinumab		Placebo	Ustekinumab	
	(N=245)	130 mg (N=246)	6 mg/kg (N=249)	(N=208)	130 mg (N=212)	6 mg/kg (N=207)	(N=133)	90 mg/12 wk (N=132)	90 mg/8 wk (N=131)
	<i>number (percent)</i>								
Any adverse event	159 (64.9)	159 (64.6)	164 (65.9)	113 (54.3)	106 (50.0)	115 (55.6)	111 (83.5)	106 (80.3)	107 (81.7)
Common adverse events*									
Arthralgia	18 (7.3)	26 (10.6)	15 (6.0)	4 (1.9)	8 (3.8)	9 (4.3)	19 (14.3)	22 (16.7)	18 (13.7)
Headache	22 (9.0)	20 (8.1)	20 (8.0)	14 (6.7)	20 (9.4)	10 (4.8)	15 (11.3)	15 (11.4)	16 (12.2)
Nausea	18 (7.3)	20 (8.1)	13 (5.2)	5 (2.4)	7 (3.3)	11 (5.3)	9 (6.8)	10 (7.6)	4 (3.1)
Pyrexia	15 (6.1)	14 (5.7)	15 (6.0)	10 (4.8)	6 (2.8)	11 (5.3)	10 (7.5)	11 (8.3)	8 (6.1)
Nasopharyngitis	13 (5.3)	12 (4.9)	11 (4.4)	10 (4.8)	10 (4.7)	14 (6.8)	10 (7.5)	17 (12.9)	14 (10.7)
Abdominal pain	13 (5.3)	9 (3.7)	13 (5.2)	7 (3.4)	5 (2.4)	10 (4.8)	16 (12.0)	13 (9.8)	11 (8.4)
Crohn's disease event	24 (9.8)	13 (5.3)	6 (2.4)	10 (4.8)	8 (3.8)	7 (3.4)	19 (14.3)	16 (12.1)	16 (12.2)
Fatigue	13 (5.3)	6 (2.4)	9 (3.6)	4 (1.9)	3 (1.4)	4 (1.9)	6 (4.5)	8 (6.1)	6 (4.6)
Infections†									
Any	58 (23.7)	57 (23.2)	64 (25.7)	48 (23.1)	31 (14.6)	45 (21.7)	66 (49.6)	61 (46.2)	63 (48.1)
Serious	3 (1.2)	3 (1.2)	7 (2.8)	3 (1.4)	3 (1.4)	1 (0.5)	3 (2.3)	7 (5.3)	3 (2.3)
Serious adverse events	15 (6.1)	12 (4.9)	18 (7.2)	12 (5.8)	10 (4.7)	6 (2.9)	20 (15.0)	16 (12.1)	13 (9.9)
Adverse events associated with infusion or injection-site reactions‡	5 (2.0)	11 (4.5)	9 (3.6)	6 (2.9)	5 (2.4)	3 (1.4)	1 (0.8)	3 (2.3)	9 (6.9)

Tableau n°12 : Effets indésirables rencontrés dans UNITI-1, UNITI-2 et IM-UNITI (91).

Dans les essais d'induction, deux patients ont développé des anticorps anti-ustékinumab neutralisants. Dans IM-UNITI, ces anticorps ont été retrouvés 2,3% des patients. Leur présence n'a pas entraîné de perte d'efficacité mais leur faible incidence ne permet pas de déterminer leurs réels effets (91).

Ainsi, ces trois études de phase 3 ont permis de démontrer l'efficacité de l'ustékinumab dans le traitement de la maladie de Crohn aussi bien dans l'induction de la rémission que dans le maintien d'une maladie peu active. Les résultats ont été notamment positifs chez des patients non répondeurs aux anti-TNF α , offrant ainsi une nouvelle option thérapeutique. L'ustékinumab a donc obtenu l'AMM dans le traitement de la maladie de Crohn en Mai 2017.

Ainsi, contrairement aux anti-IL-17, l'ustekinumab peut aussi bien être utilisé dans le traitement du psoriasis et du rhumatisme psoriasique que des MICI sans engendrer d'aggravation ou de troubles digestifs importants. En ciblant l'IL-12 et l'IL-23, l'ustekinumab agit sur différentes composantes de la réponse immunitaire dérégulées dans les MICI : activation des lymphocytes NK, différenciation et maturation des lymphocytes Th1 et Th17 (Cf figure 12 § II. D. 2). De plus, selon des résultats de travaux sur des modèles animaux, Whibley et Gaffen donne l'hypothèse qu'en intervenant en amont de l'axe IL-23/IL-17, une production d'IL-17 indépendante de l'IL-23 serait toujours active au niveau intestinal (92). L'IL-17 pourrait remplir ses fonctions protectrices de maintien de l'intégrité de la barrière intestinale (92).

IV. Les anti-IL-17 à l'officine

IV. A. Spécialités disponibles

IV. A. 1. PRESENTATION

DCI	Nom commercial	Seringue	Formes	
			Stylo	Solution
Secukinumab	Cosentyx®	150 mg	150 mg	150 mg
		300 mg	300 mg	
Ixékizumab	Taltz®	80 mg	80 mg	
Brodalumab	Kyntheum®	210 mg		
Ustekinumab	Stelara®	45 mg		45 mg
		90 mg		130 mg

Tableau n°13 : Anti-IL-17 actuellement disponibles

Actuellement, en 2021, trois inhibiteurs d'interleukine 17 disposent d'une AMM en France dans différentes indications. Le **secukinumab** a obtenu une AMM en Janvier 2015, l'**ixekuzimab** en Avril 2016 et le **brodalumab** en Juillet 2017. L'**ustekinumab**, inhibiteur des interleukines 12 et 23 a obtenu une première AMM dès 2009. Leurs dosages et formes disponibles sont retrouvés dans le tableau n°13.

IV. A. 2. INDICATIONS

Le secukinumab possède les indications suivantes :

- ✓ Traitement du **psoriasis en plaques** modéré à sévère chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent de plus de 6 ans qui nécessitent un traitement systémique.
- ✓ Traitement du **rhumatisme psoriasique** actif chez l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs) antérieurs a été inadéquate ; seul ou en association avec le méthotrexate.
- ✓ Traitement de la **spondylarthrite ankylosante** active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.
- ✓ Traitement de la **spondylarthrite axiale non radiographique** active avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de CRP et/ou

des signes visibles à l'imagerie, chez des adultes ayant répondu de manière inadéquate aux AINS (73).

L'ixekizumab peut être retrouvé dans :

- ✓ Traitement du **psoriasis en plaques** modéré à sévère chez l'adulte, l'enfant à partir de 6 ans et ayant un poids corporel d'au moins 25 kg et l'adolescent qui nécessitent un traitement systémique.
- ✓ Traitement du **rhumatisme psoriasique** actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) ; seul ou en association avec le méthotrexate.
- ✓ Traitement de la **spondylarthrite ankylosante** active chez les patients adultes, en cas de réponse inadéquate à un traitement conventionnel.
- ✓ Traitement de la **spondylarthrite axiale non radiographique** active chez les patients adultes, avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de CRP et/ou de signes visibles à l'imagerie en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (93).

Le brodalumab est indiqué dans :

- ✓ Traitement du **psoriasis en plaques** modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique (79).

L'ustekinumab est utilisé dans :

- ✓ Traitement du **psoriasis en plaques** modéré à sévère chez l'adulte ou l'enfant qui n'a pas répondu, ou qui présente une contre-indication, ou qui est intolérant aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate (MTX) ou la puvathérapie (psoralène et UVA).
- ✓ Traitement du **rhumatisme psoriasique** actif chez l'adulte, seul ou en association avec le méthotrexate, lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal non-biologique (DMARD) a été inadéquate.
- ✓ Traitement de la **maladie de Crohn** active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une

intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF α , ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements.

- ✓ Traitement de la **rectocolite hémorragique** active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par un agent biologique, ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements

Ainsi, les anti-IL-17 ne sont pas des traitements de première intention quel que soit l'indication considérée. Dans le psoriasis, ils sont réservés à des formes chroniques et sévères. Elles sont définies par un échec à au moins deux traitements systémiques parmi le méthotrexate, l'acitrétine ou la ciclosporine dans le cas d'un psoriasis étendu avec retentissement psychosocial important (94). Dans le rhumatisme psoriasique, ils sont employés en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux traitements de fond conventionnels (methotrexate, leflunomide, sulfasalazine). Leur place n'est pas précisée par rapport à celle des anti-TNF α ; ces derniers restant à privilégier selon la Commission de la Transparence au vue de leur ancienneté (95). - Enfin, dans la spondylarthrite axiale non radiographique et la spondylarthrite ankylosante, ils sont placés en seconde intention après échec des anti-TNF α chez les patients ne répondant pas aux AINS (96).

IV. A. 3. ASPECTS REGLEMENTAIRES

Ces biothérapies sont des médicaments appartenant à la liste 1 des substances vénéneuses et bénéficient d'un Service Medical Rendu (SMR) important ou modéré selon leurs indications. Leur taux de remboursement est de 65%.

Ces anticorps monoclonaux sont à prescription médicale restreinte (97) :

- Prescription initiale hospitalière annuelle
- Prescription réservée à certains spécialistes :
 - En dermatologie
 - En rhumatologie
 - En pédiatrie
 - En médecine interne
 - En hépato-gastroentérologie (pour l'ustekinumab)
- Médicaments d'exception

IV. B. Aspects pratiques

IV. B. 1. CONSERVATION

Ces spécialités doivent être conservées entre 2°C et 8°C avant administration et ne doivent pas être congelés. Avant leur utilisation, elles peuvent être maintenus en dehors d'un réfrigérateur à température ambiante sans dépasser 25° à 30° pendant quelques jours : 4 jours pour le Cosentyx®, 5 jours pour le Taltz®, 14 jours pour le Kyntheum® et jusqu'à 30 jours pour le Stelara®.

IV. B. 2. POSOLOGIES

Les posologies employées découlent de celles utilisées dans les essais cliniques et diffèrent d'un anti-IL-17 à l'autre ainsi que selon l'indication donnée.

Pour le secukinumab Cosentyx®, la posologie est la même quelque soit l'indication. Le traitement d'initiation débute par une injection au temps 0 puis aux semaines 1, 2, 3 et 4. Ces injections deviennent ensuite mensuelle dans le traitement d'entretien. Une dose de 300 mg est utilisée dans le psoriasis et le rhumatisme psoriasique tandis que 150 mg permettra de traiter les formes de spondylarthrite (cf. figure n°32). Dans le psoriasis de l'enfant, la dose dépend du poids corporel : 75 mg pour < de 50kg et 150 mg pour > de 50kg.

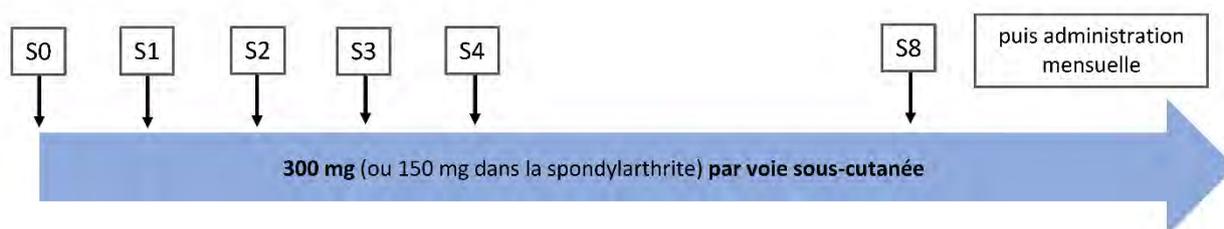


Figure n°32 : Posologies du Cosentyx®

Le traitement du psoriasis par le Taltz® débute par une injection de 160 mg au temps 0 suivie d'injection de 80 mg aux semaines 2, 4, 6, 8, 10 et 12. Cette dernière dose d'entretien est ensuite poursuivie tout les mois. Chez l'enfant, la dose dépend du poids : entre 25 et 50kg, 80 mg sont utilisés à l'initiation puis 40 mg pour les administrations suivantes. (cf. figure n°33).

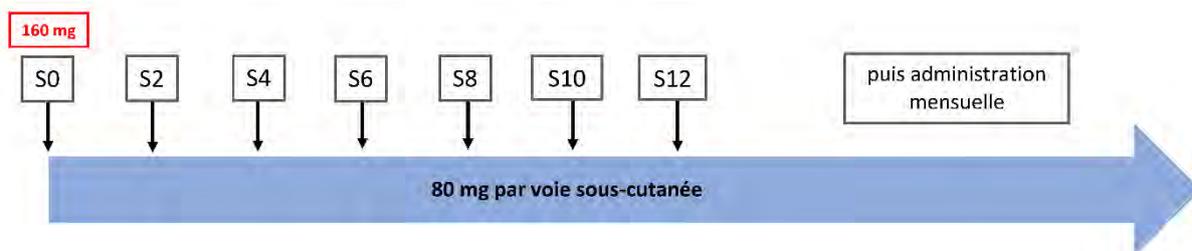


Figure n°33 : Posologie du Taltz® dans le psoriasis

Pour les pathologies articulaires, la dose initiale de 160 mg est suivie d'injection à 80 mg toutes les 4 semaines. (cf. figure n°34).

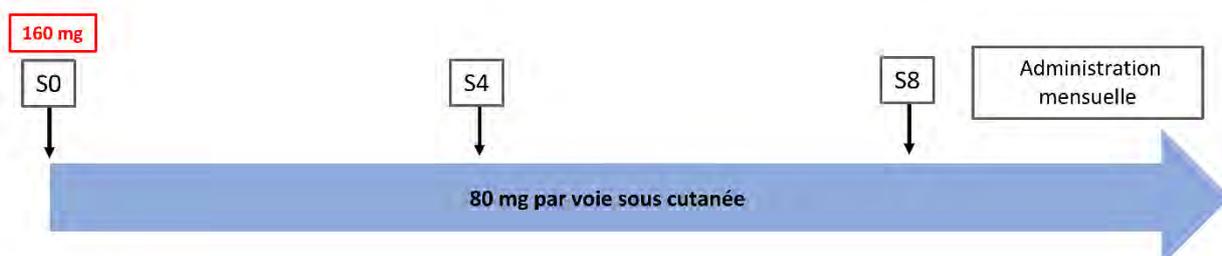


Figure n°34 : Posologie du Taltz® dans le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite

Enfin, dans le psoriasis en plaques traité à l'aide du Kyntheum®, 210 mg de brodalumab est administré initialement aux semaines 0, 1 et 2 puis répété toutes les deux semaines. (cf. figure n°35).

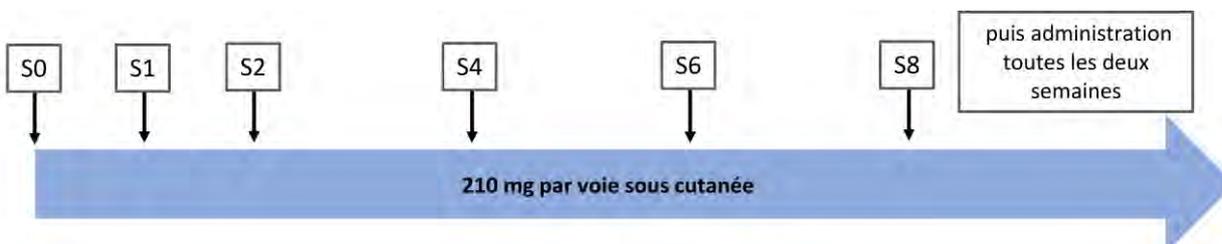


Figure n°35 : Posologie du Kyntheum®

L'ustekinumab Stelara® utilisé dans le psoriasis ou le rhumatisme psoriasique est d'abord administré à une dose de 45 mg par voie sous-cutanée. Cette même injection est répétée au bout de 4 semaines. Les injections suivantes se font toutes les 12 semaines, au même dosage. Pour les patients pesant plus de 100 kg, une dose de 90 mg est recommandée. Chez les enfants, le schéma posologique est le même mais la dose dépend alors du poids corporel (98).

Dans le traitement de la maladie de Crohn ou de la rectocolite hémorragique, la première dose dépend du poids corporel et est administrée par voie intra-veineuse en

perfusion d'au moins une heure. Les injections suivantes de 90 mg sont réalisées par voie sous-cutanée débutant 8 semaine après l'injection IV. Ensuite, les administrations peuvent s'espacer de 8 à 12 semaine selon la réponse clinique (98). Ces schémas posologiques sont résumés dans la figure n°36.

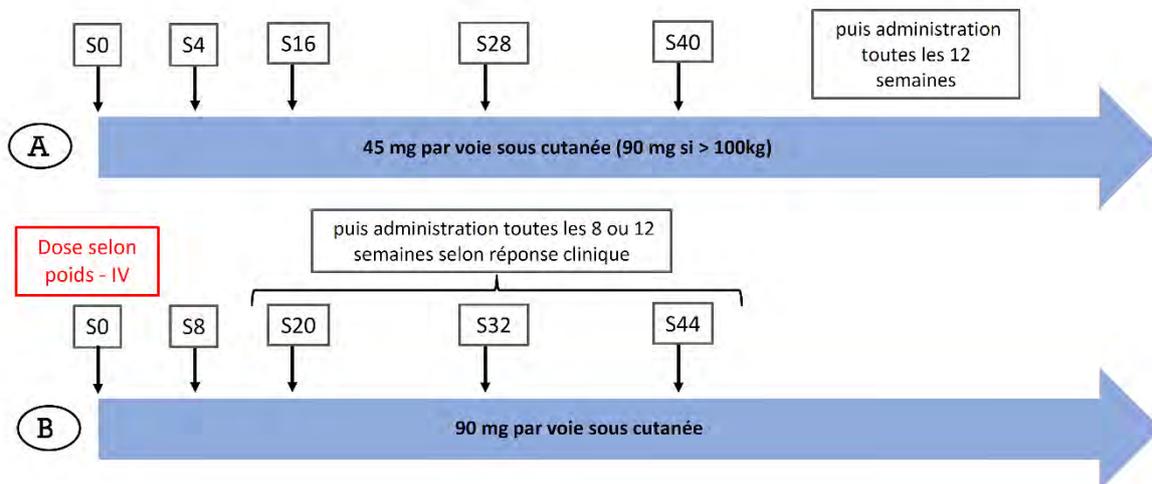


Figure n°36 : Posologies du Stelara® dans le psoriasis, le rhumatisme psoriasique (A) et les MICI (B)

IV. B. 3. MODE D'ADMINISTRATION

Ce paragraphe aborde quelques points principaux, communs à l'utilisation des différentes spécialités disponibles d'anti-IL-17.

Préparation préalable :

Le dispositif d'administration (stylo ou seringue) doit être sorti du réfrigérateur 30 minutes avant l'injection pour l'amener à température ambiante. Celui-ci ne doit pas être agité. Le patient doit se munir en plus du médicament d'une compresse imbibée d'alcool, d'un coton et collecteur d'objet piquant ou coupant (boîte DASRI).

Le patient doit ensuite vérifier :

- l'intégrité du dispositif. Celui-ci ne doit pas être utilisé s'il semble abîmé.
- que la date de péremption n'est pas dépassée.
- l'aspect du médicament : le liquide est incolore à jaune pâle ; quelques petites bulles d'air peuvent être présentes. Si le liquide est trouble, marron et/ou contient des particules, le médicament ne doit pas être injecté.

Ces spécialités peuvent être injectées à différents endroits : l'abdomen, en respectant un contour de 2,5 cm autour du nombril, la cuisse ou l'arrière du bras qui nécessitera l'intervention d'une tierce personne pour réaliser l'injection. (Fig. 37)

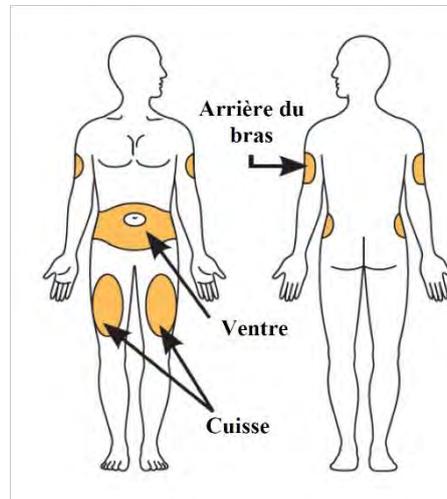


Figure n°37 : Sites d'injection possibles

De plus, les injections ne doivent pas être réalisées sur une peau lésée : présence d'érythème, hématome, cicatrices, vergetures ou plaque de psoriasis.

Utilisation des stylos :

Les spécialités Cosentyx® et Taltz® existent sous forme de stylo injecteur, qui après une formation préalable, peut-être plus facile à utiliser qu'une seringue.

La présentation des deux stylos diffère légèrement entre les deux spécialités. (Fig.38)

Les deux dispositifs présentent un capuchon de protection à retirer avant l'injection.

Le Taltz® contient en plus une bague de sécurité et un bouton d'injection.

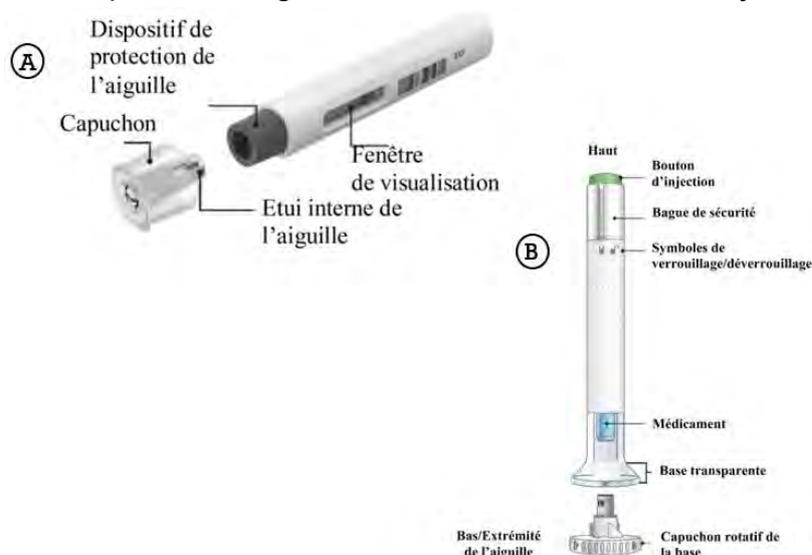


Figure n°38 : Stylos Cosentyx® (A) et Taltz® (B)

Pour réaliser l'injection :

- désinfecter de la zone d'injection avec une compresse imbibée d'alcool
- retirer le capuchon de protection
- placer le stylo contre la peau avec un angle de 90°.
- activer le stylo (*soit par pression ferme pour le Cosentyx® soit en tournant la bague de sécurité en position déverrouillée et en appuyant sur le bouton pour le Taltz®*)

☞ Un premier clic de début d'injection retentit. Un deuxième clic doit se faire entendre une dizaine de seconde plus tard marquant la fin de l'injection. Le stylo peut alors être retiré et jeté dans le collecteur.

Utilisation des seringues :

Les trois spécialités sont disponibles sous forme de seringues injectables, nécessitant une formation préalable du patient ou de l'aidant réalisant les injections.

Les seringues se présentent de la même manière. (Fig. 39)

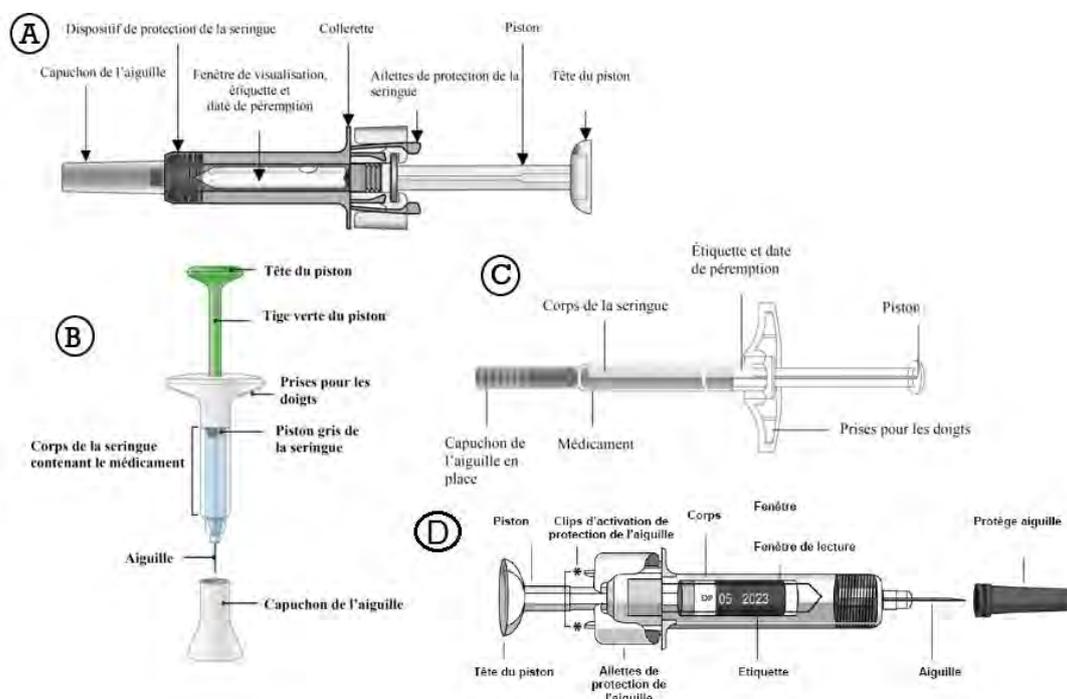


Figure n°39 : Seringues Cosentyx® (A), Taltz® (B), Kyntheum® (C) et Stelara® (D)

Pour réaliser l'injection :

- désinfecter de la zone d'injection avec une compresse imbibée d'alcool
- retirer le capuchon de l'aiguille et le jeter dans le collecteur
- pincer la peau du site d'injection pour créer une surface d'environ 5 centimètres de large
- insérer la seringue dans la peau avec un angle d'environ 45°
- pousser sur le piston fermement et lentement
- retirer la seringue de la peau et la jeter dans le collecteur

Conseils supplémentaires :

- Se laver les mains avant l'injection
- Alternier les localisations à chaque injection.
- Après injection, appuyer avec un coton sur la zone pendant une dizaine de seconde sans frotter pour éviter le développement d'hématome.
- Le patient peut demander un collecteur DASRI auprès de son pharmacien sur présentation de l'ordonnance. Une fois plein, le collecteur doit être rapporté, fermé dans un point de collecte.

IV. C. Surveillance et conseils à l'officine

IV. C. 1. BILAN PRE-THERAPEUTIQUE

Avant l'instauration d'un traitement par anti-IL-17, le medecin doit un réaliser un bilan à la recherche de potentielles contre-indications :

- Signes infectieux - aigus ou chroniques. Une tuberculose sera notamment recherchée. Une infection active contre-indique le traitement par anti-IL-17 et un traitement antituberculeux sera envisagé devant une infection latente avant l'initiation du traitement. Des infections virales de l'hépatite B, C ou le VIH seront aussi recherchées.

- ☞ Le calendrier vaccinal doit être mis à jours avant le début du traitement. Ainsi, les vaccins vivants ne doivent pas être administrés de manière concomittante aux anti-IL-17 (*BCG, ROR, Varicelle, Zona, Fièvre jaune*) (99).
 - Signes digestifs et antécédants personnels ou familiaux de MICI. Une consultation chez un gastro-entérologue et des explorations digestives pourront être envisagées pour confirmer un diagnostic de MICI et son activité. Devant l'apparition de signes et symptômes ou exacerbation de MICI, l'administration d'anti-IL-17 doit être arrêtée pour initier une prise en charge médicale appropriée. La présence d'une MICI contre-indique l'utilisation des anti-IL-17 et un traitement alternatif sera préférentiellement envisagé.
- ☞ Si aucune alternative n'est possible, la poussée de MICI doit être contrôlée avant l'initiation ou la reprise de l'anti-IL-17 avec une surveillance médicale étroite (100).

IV. C. 2. REPONSE CLINIQUE

Pour les différentes indications, la réponse clinique est généralement obtenue au bout de 16 semaines environ. Pour les patients n'ayant pas répondu après ce délai, un arrêt du traitement doit être envisagé. Pour les patients avec réponse partielle, le traitement peut être poursuivi en vue d'obtenir une amélioration supplémentaire au-delà de cette période (73,79,93). Selon un avis d'experts, le traitement par anti-IL-17 doit être administré de manière continue pour éviter les rechutes pouvant être fréquentes ; quel que soit l'indication. De plus, un espacement ou diminution progressive des doses peut être prévu chez des patients ayant une rémission prolongée (101).

IV. C. 3. EFFETS INDESIRABLES D'INTERETS

Les anti-IL-17 sont des agents immunosuppresseurs pouvant être à l'origine d'effets indésirables liés à leur mécanisme d'action et propriétés. Le pharmacien rappelle au patient lors de la délivrance ces principaux effets et la conduite à tenir.

Les effets indésirables principaux identifiés à partir des essais cliniques et des données post-commercialisations sont :

- **Réactions au site d'injection**, principalement des érythèmes, douleur et ecchymoses légers à modérés, spontanément résolutifs.

- **Infections**, qui touchent le plus souvent les voies aériennes supérieures tels rhinopharyngites, sinusites, gripes. Une augmentation des cas de candidoses cutanées et muqueuses (buccales, génitales, oesophagiennes) et d'infections à dermatophytes (pied d'athlète, pityriasis versicolor) a aussi été constatée (73) (79) (93).
- ☞ La plupart de ces infections sont d'intensité légère à modérée et répondent aux traitements habituels sans l'interruption du traitement. Néanmoins, la nécessité de consulter un médecin en cas de signes d'infection (fièvre, frissons, vertiges, hypotensions...) doit être rappelé et souligné au patient.
- ☞ Il convient de rappeler au patient l'importance de la mise à jour du calendrier vaccinal. De plus, notamment en période épidémique, le respect des gestes barrières reste un bon moyen de prévention : se laver les mains régulièrement, tousser ou éternuer dans son coude, utiliser des mouchoirs à usage unique puis les jeter, respecter une distance d'un mètre avec les autres, limiter les contacts ou porter un masque.
- **Signes digestifs**, pouvant prendre la formes de nausées, diarrhée, douleurs abdominales.
- ☞ Ces symptômes peuvent inaugurer une maladie inflammatoire chronique de l'intestin. Ceux-ci doivent également faire l'objet d'une consultation médicale. Le pharmacien doit être attentif à l'évocation de ces signes ou à une demande spontanée de conseil pour maux de ventre divers ou hémorroïdes par exemple. Il doit rediriger le patient vers son médecin en cas de contexte évocateur (antécédants, symptômes rebelles ou récidivants, associés à des signes infectieux ou amaigrissement)
- **Neutropénie et thrombopénie** (peu fréquents)

Conclusion

Les anti-IL-17 sont des biomédicaments indiqués dans le traitement de pathologies inflammatoires chroniques disponibles en officine depuis quelques années seulement.

Dans les essais cliniques sur le psoriasis en plaques, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite, les anti-IL-17 ont permis d'obtenir des réponses cliniques satisfaisantes et durables. Ils font aujourd'hui parti de l'arsenal thérapeutique du traitement de ces maladies. Ils sont réservés en dernières intentions dans des situations d'échecs à plusieurs lignes de traitement notamment d'autres biothérapies comme les anti-TNF α . En revanche, dans les MICI, plus spécifiquement dans la maladie de Crohn, les anti-IL-17 n'ont aucune efficacité et peuvent engendrer des exacerbations et aggravations. De plus, des cas de développement de colites ou de MICI chez des patients traités par anti-IL-17 ont été observés. A l'heure actuelle, aucun surrisque de MICI lors d'un traitement par anti-IL-17 n'a été corroboré par les métaanalyses effectuées. Ces constatations mettent néanmoins en évidence un rôle de régulation de l'inflammation par l'IL-17 au niveau intestinal.

D'autres études ont permis d'identifier l'ustekinumab, anticorps anti-IL-12/IL-23, comme étant une bonne alternative thérapeutique au traitement des MICI plus particulièrement chez les patients non répondeurs aux anti-TNF α . Grâce à son mécanisme d'action lui conférant des effets sur plusieurs populations lymphocytaires, Th1 et Th17, l'ustekinumab est aussi efficace dans le psoriasis et le rhumatisme psoriasique. Il peut donc ainsi être aussi utilisé dans des cas d'intolérance ou de contre-indication aux anti-IL-17.

De par leur mécanisme d'action, les anti-IL-17 sont des immunomodulateurs. Leur emploi nécessite un bilan pré-thérapeutique préalable auprès du médecin spécialiste à la recherche d'infections et d'antécédents de MICI entre autres. Le pharmacien veille à la bonne conservation et utilisation des dispositifs d'administrations et réexplique si besoin la posologie et le rythme des injections. Il reste attentif à l'apparition de tous effets indésirables. Il rappelle la conduite à tenir et les moyens de préventions de ceux-ci.

Bibliographie

1. Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature*. oct 2007;449(7164):819-26.
2. Bonilla FA, Oettgen HC. Adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol*. févr 2010;125(2 Suppl 2):S33-40.
3. Romagnani S. T-cell subsets (Th1 versus Th2). *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1 juill 2000;85(1):9-21.
4. Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T, Hume DA. Interferon- γ : an overview of signals, mechanisms and functions. *J Leukoc Biol*. 2004;75(2):163-89.
5. Tindemans I, Serafini N, Di Santo JP, Hendriks RW. GATA-3 Function in Innate and Adaptive Immunity. *Immunity*. 21 août 2014;41(2):191-206.
6. Siri A, Boysson H de, Boursier G. Actualité sur les lymphocytes T régulateurs CD4+. *médecine/sciences*. 1 juin 2012;28(6-7):646-51.
7. Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, Murphy CA, Joyce B, Seymour B, et al. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature*. févr 2003;421(6924):744-8.
8. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, Mattson J, Basham B, Sedgwick JD, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med*. 18 janv 2005;201(2):233-40.
9. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:485-517.
10. Nurieva R, Yang XO, Martinez G, Zhang Y, Panopoulos AD, Ma L, et al. Essential autocrine regulation by IL-21 in the generation of inflammatory T cells. *Nature*. juill 2007;448(7152):480-3.
11. McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 Family of Cytokines in Health and Disease. *Immunity*. 16 avr 2019;50(4):892-906.
12. Beringer A, Noack M, Miossec P. IL-17 in Chronic Inflammation: From Discovery to Targeting. *Trends Mol Med*. mars 2016;22(3):230-41.
13. Fort MM, Cheung J, Yen D, Li J, Zurawski SM, Lo S, et al. IL-25 Induces IL-4, IL-5, and IL-13 and Th2-Associated Pathologies In Vivo. *Immunity*. 1 déc 2001;15(6):985-95.
14. Kleinschek MA, Owyang AM, Joyce-Shaikh B, Langrish CL, Chen Y, Gorman DM, et al. IL-25 regulates Th17 function in autoimmune inflammation. *J Exp Med*. 2 janv 2007;204(1):161-70.
15. Psoriasis [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 7 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/psoriasis>
16. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 23 mars 2019;20(6).
17. Ji Y-Z, Liu S-R. Koebner phenomenon leading to the formation of new psoriatic lesions: evidences and mechanisms. *Biosci Rep*. 20 déc 2019;39(12):BSR20193266.
18. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA*. 19 mai 2020;323(19):1945-60.

19. Tsoi LC, Stuart PE, Tian C, Gudjonsson JE, Das S, Zawistowski M, et al. Large scale meta-analysis characterizes genetic architecture for common psoriasis associated variants. *Nat Commun.* 24 mai 2017;8(1):15382.
20. Lerman JB, Joshi AA, Chaturvedi A, Aberra TM, Dey AK, Rodante JA, et al. Coronary Plaque Characterization in Psoriasis Reveals High-Risk Features That Improve After Treatment in a Prospective Observational Study. *Circulation.* 18 juill 2017;136(3):263-76.
21. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol.* 1 avr 2013;68(4):654-62.
22. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and Major Adverse Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Am Heart Assoc.* 2(2):e000062.
23. Dalgard FJ, Gieler U, Tomas-Aragones L, Lien L, Poot F, Jemec GBE, et al. The Psychological Burden of Skin Diseases: A Cross-Sectional Multicenter Study among Dermatological Out-Patients in 13 European Countries. *J Invest Dermatol.* 1 avr 2015;135(4):984-91.
24. Alwan W, Nestle FO. Pathogenesis and treatment of psoriasis: exploiting pathophysiological pathways for precision medicine. *Clin Exp Rheumatol.* oct 2015;33(5 Suppl 93):S2-6.
25. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:227-55.
26. Morizane S, Yamasaki K, Mühleisen B, Kotol PF, Murakami M, Aoyama Y, et al. Cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 in psoriasis enables keratinocyte reactivity against TLR9 ligands. *J Invest Dermatol.* janv 2012;132(1):135-43.
27. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CEM, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res.* janv 2011;303(1):1-10.
28. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19(3):210-6.
29. Golbari NM, van der Walt JM, Blauvelt A, Ryan C, van de Kerkhof P, Kimball AB. Psoriasis severity: commonly used clinical thresholds may not adequately convey patient impact. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* févr 2021;35(2):417-21.
30. Ogawa E, Sato Y, Minagawa A, Okuyama R. Pathogenesis of psoriasis and development of treatment. *J Dermatol.* mars 2018;45(3):264-72.
31. Lee CS, Koo J. A review of acitretin, a systemic retinoid for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 8 août 2005 [cité 28 mars 2021]; Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/14656566.6.10.1725>
32. Papp K, Reich K, Leonardi CL, Kircik L, Chimenti S, Langley RGB, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). *J Am Acad Dermatol.* 1 juill 2015;73(1):37-49.
33. Amatore F, Villani A-P, Tauber M, Viguier M, Guillot B, Psoriasis Research Group of the French Society of Dermatology (Groupe de Recherche sur le Psoriasis de la Société Française de Dermatologie). French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* mars 2019;33(3):464-83.

34. Torres AE, Lyons AB, Hamzavi IH, Lim HW. Role of phototherapy in the era of biologics. *J Am Acad Dermatol*. févr 2021;84(2):479-85.
35. Hawkes JE, Yan BY, Chan TC, Krueger JG. Discovery of the IL-23/IL-17 Signaling Pathway and the Treatment of Psoriasis. *J Immunol Baltim Md 1950*. 15 sept 2018;201(6):1605-13.
36. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *The Lancet*. 17 mai 2008;371(9625):1665-74.
37. Galezowski A, Maccari F, Hadj-Rabia S, Sigal M-L, Phan A, Lahfa M, et al. Rhumatisme psoriasique en France, du nourrisson à la personne âgée : données de deux études transversales multicentriques. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 janv 2018;145(1):13-20.
38. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A population-based study. *Arthritis Care Res*. 2009;61(2):233-9.
39. Kaeley GS, Eder L, Aydin SZ, Gutierrez M, Bakewell C. Dactylitis: A hallmark of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. oct 2018;48(2):263-73.
40. Kaeley GS, Eder L, Aydin SZ, Gutierrez M, Bakewell C. Enthesitis: A hallmark of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. août 2018;48(1):35-43.
41. Ocampo D V, Gladman D. Psoriatic arthritis. *F1000Research*. 2019;8.
42. Kaine J, Song X, Kim G, Hur P, Palmer JB. Higher Incidence Rates of Comorbidities in Patients with Psoriatic Arthritis Compared with the General Population Using U.S. Administrative Claims Data. *J Manag Care Spec Pharm*. janv 2019;25(1):122-32.
43. Coates LC, Helliwell PS. Psoriatic arthritis: state of the art review. *Clin Med*. févr 2017;17(1):65-70.
44. de Vlam K, Gottlieb AB, Mease PJ. Current concepts in psoriatic arthritis: pathogenesis and management. *Acta Derm Venereol*. nov 2014;94(6):627-34.
45. Boutet M-A, Nerviani A, Gallo Afflitto G, Pitzalis C. Role of the IL-23/IL-17 Axis in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: The Clinical Importance of Its Divergence in Skin and Joints. *Int J Mol Sci*. févr 2018;19(2):530.
46. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet Lond Engl*. 2 juin 2018;391(10136):2273-84.
47. Prati C, Verhoeven F, Chouk M, Wendling D. Traitement de fond et traitement ciblé du rhumatisme psoriasique. *Rev Rhum Monogr*. 1 sept 2020;87(4):310-9.
48. Schemoul J, Poulain C, Claudepierre P. Treatment strategies for psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine*. oct 2018;85(5):537-44.
49. Fox RI, Herrmann ML, Frangou CG, Wahl GM, Morris RE, Strand V, et al. Mechanism of Action for Leflunomide in Rheumatoid Arthritis. *Clin Immunol*. 1 déc 1999;93(3):198-208.
50. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: A multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50(6):1939-50.

51. Behrens F, Finkenwirth C, Pavelka K, Štolfa J, Šipek-Dolnicar A, Thaçi D, et al. Leflunomide in psoriatic arthritis: Results from a large European prospective observational study. *Arthritis Care Res.* 2013;65(3):464-70.
52. Chao R, Kavanaugh A. Psoriatic Arthritis: Newer and Older Therapies. *Curr Rheumatol Rep.* 21 déc 2019;21(12):75.
53. OTEZLA (apremilast), immunosuppresseur inhibiteur de PDE4 [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 27 juin 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2585408/fr/otezla-apremilast-immunosuppresseur-inhibiteur-de-pde4
54. Watad A, Bridgwood C, Russell T, Marzo-Ortega H, Cuthbert R, McGonagle D. The Early Phases of Ankylosing Spondylitis: Emerging Insights From Clinical and Basic Science. *Front Immunol.* 2018;9:2668.
55. Garcia-Montoya L, Gul H, Emery P. Recent advances in ankylosing spondylitis: understanding the disease and management. *F1000Research.* 2018;7.
56. Wenker KJ, Quint JM. Ankylosing Spondylitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cité 2 janv 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470173/>
57. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet Lond Engl.* 1 juill 2017;390(10089):73-84.
58. Taurog, Chhabra, Colbert. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis | NEJM [Internet]. 2016 [cité 9 juill 2021]. Disponible sur: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1406182?casa_token=ynFc2W0641sAAAAA:mLx9utZuwzXJUX8vXUpauD3msLV_fIP6n6SIFAROpY7SG9nmalXxuYfwwXh-P1nLbeKHwcHHRuJZjMU
59. Chen B, Li J, He C, Li D, Tong W, Zou Y, et al. Role of HLA-B27 in the pathogenesis of ankylosing spondylitis (Review). *Mol Med Rep.* avr 2017;15(4):1943-51.
60. Torres J, Mehandru S, Colombel J-F, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *The Lancet.* 29 avr 2017;389(10080):1741-55.
61. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis. *Lancet Lond Engl.* 29 avr 2017;389(10080):1756-70.
62. Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, Argollo M, Panaccione R, Spinelli A, et al. Crohn's disease. *Nat Rev Dis Primer.* 2 avr 2020;6(1):1-19.
63. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 28 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/maladies-inflammatoires-chroniques-intestin-mici/>
64. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 1 nov 2006;81(11):1462-71.
65. Antoni L, Nuding S, Wehkamp J, Stange EF. Intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol WJG.* 7 févr 2014;20(5):1165-79.
66. DeRoche TC, Xiao S-Y, Liu X. Histological evaluation in ulcerative colitis. *Gastroenterol Rep.* 1 août 2014;2(3):178-92.

67. Gordon IO, Bettenworth D, Bokemeyer A, Srivastava A, Rosty C, de Hertogh G, et al. Histopathology Scoring Systems of Stenosis Associated With Small Bowel Crohn's Disease: A Systematic Review. *Gastroenterology*. 1 janv 2020;158(1):137-150.e1.
68. de Souza HSP, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. janv 2016;13(1):13-27.
69. Manichanh C, Borrueal N, Casellas F, Guarner F. The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. oct 2012;9(10):599-608.
70. Xu C-T, Meng S-Y, Pan B-R. Drug therapy for ulcerative colitis. *World J Gastroenterol WJG*. 15 août 2004;10(16):2311-7.
71. Feuerstein JD, Moss AC, Farraye FA. Ulcerative Colitis. *Mayo Clin Proc*. juill 2019;94(7):1357-73.
72. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis | *NEJM*. *N Engl J Med [Internet]*. 26 sept 2019 [cité 6 août 2021]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1900750>
73. Fiche info - COSENTYX 150 mg, solution injectable en seringue préremplie - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 30 déc 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63549069>
74. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CEM, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 24 juill 2014;371(4):326-38.
75. TALTZ – Spondyloarthritis axiale (ixékizumab) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 26 août 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3211088/fr/taltz-spondyloarthritis-axiale-ixekizumab
76. Heijde D van der, Wei JC-C, Dougados M, Mease P, Deodhar A, Maksymowych WP, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *The Lancet*. 8 déc 2018;392(10163):2441-51.
77. Adegbola SO, Sahnun K, Warusavitarne J, Hart A, Tozer P. Anti-TNF Therapy in Crohn's Disease. *Int J Mol Sci*. août 2018;19(8):2244.
78. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, Vandemeulebroecke M, Reinisch W, Higgins PDR, et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut*. 1 déc 2012;61(12):1693-700.
79. Fiche info - KYNTHEUM 210 mg, solution injectable en seringue préremplie - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 30 déc 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65620419#>
80. Targan SR, Feagan B, Vermeire S, Panaccione R, Melmed GY, Landers C, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study of Brodalumab in Patients With Moderate-to-Severe Crohn's Disease. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. nov 2016;111(11):1599-607.
81. Smith MK, Pai J, Panaccione R, Beck P, Ferraz JG, Jijon H. Crohn's-like disease in a patient exposed to anti-Interleukin-17 blockade (Ixekizumab) for the treatment of chronic plaque psoriasis: a case report. *BMC Gastroenterol*. 5 sept 2019;19(1):162.

82. Ehrlich D, Jamaluddin N, Pisegna J, Padua D. A Challenging Case of Severe Ulcerative Colitis following the Initiation of Secukinumab for Ankylosing Spondylitis. *Case Rep Gastrointest Med.* 2018;2018:9679287.
83. Mizoguchi A. Animal Models of Inflammatory Bowel Disease. In: Conn PM, éditeur. *Progress in Molecular Biology and Translational Science* [Internet]. Academic Press; 2012 [cité 11 sept 2021]. p. 263-320. (*Animal Models of Molecular Pathology*; vol. 105). Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123945969000093>
84. Ogawa A, Andoh A, Araki Y, Bamba T, Fujiyama Y. Neutralization of interleukin-17 aggravates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Clin Immunol.* 1 janv 2004;110(1):55-62.
85. Fauny M, Moulin D, D'Amico F, Netter P, Petitpain N, Arnone D, et al. Paradoxical gastrointestinal effects of interleukin-17 blockers. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(9):1132-8.
86. Colombel JF, Sendid B, Jouault T, Poulain D. Secukinumab failure in Crohn's disease: the yeast connection? *Gut.* mai 2013;62(5):800-1.
87. Schreiber S, Colombel J-F, Feagan BG, Reich K, Deodhar AA, McInnes IB, et al. Incidence rates of inflammatory bowel disease in patients with psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis treated with secukinumab: a retrospective analysis of pooled data from 21 clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 1 avr 2019;78(4):473-9.
88. Burisch J, Eigner W, Schreiber S, Aletaha D, Weninger W, Trauner M, et al. Risk for development of inflammatory bowel disease under inhibition of interleukin 17: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE.* 27 mai 2020;15(5):e0233781.
89. Caron B, Jouzeau J-Y, Miossec P, Petitpain N, Gillet P, Netter P, et al. Gastroenterological safety of IL-17 inhibitors: a systematic literature review. *Expert Opin Drug Saf.* 26 juill 2021;0(0):1-17.
90. Benson JM, Sachs CW, Treacy G, Zhou H, Pendley CE, Brodmerkel CM, et al. Therapeutic targeting of the IL-12/23 pathways: generation and characterization of ustekinumab. *Nat Biotechnol.* juill 2011;29(7):615-24.
91. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 17 nov 2016;375(20):1946-60.
92. Whibley N, Gaffen SL. Gut-Busters: IL-17 Ain't Afraid of No IL-23. *Immunity.* 20 oct 2015;43(4):620-2.
93. Fiche info - TALTZ 80 mg, solution injectable en seringue pré-remplie - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 30 déc 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60241034#>
94. KYNTHEUM (brodalumab), immunosuppresseur inhibiteur d'interleukines [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 9 oct 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2842284/fr/kyntheum-brodalumab-immunosuppresseur-inhibiteur-d-interleukines
95. COSENTYX (sécukinumab), immunosuppresseur anti-interleukine 17 A [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 9 oct 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2633888/fr/cosentyx-secukinumab-immunosuppresseur-anti-interleukine-17-a
96. TALTZ – Spondyloarthrite axiale (ixékizumab) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 9 oct 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3211088/fr/taltz-spondyloarthrite-axiale-ixekizumab

97. Meddispar - Accueil [Internet]. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/>
98. Fiche info - STELARA 90 mg, solution injectable en seringue préremplie - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 23 oct 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66170398#>
99. Devulder D. Brodalumab (Kyntheum®) [Internet]. Association France Psoriasis. 2020 [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://francepsoriasis.org/lassociation/documentation/traitement-du-psoriasis/brodalumab-kyntheum/>
100. Pham T, Richez C, Morel J, Tournadre A, Sellam J, Jullien D. CRI-net - Fiches pratiques : Prise en charge pratique des patients sous Anti-interleukine 17; Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition de maladie inflammatoire chronique de l'intestin ? [Internet]. 2020 [cité 7 oct 2021]. Disponible sur: http://cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/antiIL17_nov2020/Anti_IL17_mici.pdf
101. Pham T, Richez C, Morel J, Tournadre A, Sellam J, Jullien D. CRI-net - Fiches pratiques : Prise en charge pratique des patients sous Anti-interleukine 17; Comment suivre et optimiser le traitement d'un patient sous anti-IL17 ? [Internet]. 2020 [cité 7 oct 2021]. Disponible sur: http://cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/antiIL17_nov2020/Anti_IL17_Suivi_Optimisation.pdf

AUTEUR : BOURDILLEAU Laure

TITRE : **Recommandations et utilisation des anti-IL-17**

DIRECTEUR DE THESE : Dr COLACIOS Céline

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : **Faculté des sciences pharmaceutiques TOULOUSE**
le 16/12/2021

Résumé :

Les anti-IL-17 sont des anticorps monoclonaux indiqués dans le psoriasis, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite. Trois molécules sont actuellement disponibles à l'officine : secukinumab, ixekizumab et brodalumab. Dans les essais cliniques, ils ont montré une bonne efficacité dans les indications précédentes mais dans le traitement des MICI, l'ustekinumab leur est préféré. Leur utilisation ne semble pas engendrer de surrisque de développer une pathologie inflammatoire de l'intestin. En tant qu'immunomodulateurs, leur initiation demande un bilan pré-thérapeutique pour écarter des infections ou des antécédents de MICI les contre-indiquant. Le pharmacien rappelle les modalités de conservation et aide le patient dans les rythmes d'administration. Il reste attentif à la survenue d'effets indésirables : réaction au site d'injection, infections ORL ou signes digestifs.

Recommendations and use of anti-IL-17

Abstract :

Anti-IL-17 are monoclonal antibodies indicated in psoriasis, psoriatic arthritis and spondylitis. Currently, three molecules are available at the pharmacy: secukinumab, ixekizumab and brodalumab. In clinical trials, they have shown good efficacy in the previous indications, but in the treatment of IBD, ustekinumab is preferred. Their use does not appear to increase the risk of developing inflammatory bowel disease. As immunomodulators, their initiation requires a pre-treatment assessment to rule out contraindication such as infections or a history of IBD. The pharmacist reminds the storage modality and helps the patient with the administration rhythms. He remains careful to the appearance of adverse effects: reaction at the injection site, ENT infections or digestive signs.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE: Pharmacie

Mots-clés : Anti-IL-17, Recommandations, anti-TNF α , Psoriasis, MICI

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR : Faculté des Sciences pharmaceutiques, 35 chemin des Maraichers, 31 062 TOULOUSE Cedex 9