

Le psoriasis : pathogénèse et traitement

Psoriasis : pathogenesis and treatment

M. Heenen

Service de Dermatologie, Hôpital Erasme, U.L.B.

RESUME

Les travaux de recherche les plus récents font du psoriasis une maladie immunologique induite par l'irruption dans la peau de lymphocytes T.

Ces lymphocytes sont activés par les cellules présentatrices de l'antigène et secrètent des cytokines capables de modifier le comportement des kératinocytes avec la formation d'un épiderme épaissi dont la différenciation cellulaire est modifiée et le renouvellement accéléré.

Les antigènes responsables de cette réaction immunologique sont encore inconnus.

Plusieurs traitements biologiques capables de bloquer l'une des étapes qui conduit à l'activation des lymphocytes et aux modifications épidermiques sont en cours d'évaluation.

Rev Med Brux 2003 ; 3 : 139-47

ABSTRACT

Psoriasis is a T-cell mediated disease. Its pathogenesis is linked to the activation of T-cells by antigen-presenting cells and secretion of cytokines able to modulate keratinocyte proliferation and differentiation.

Antigens involved in psoriasis triggering are unidentified.

Several new biological immunomodulatory treatments able to block T-cell activation and epidermal cells modifications are currently investigated.

Rev Med Brux 2003 ; 2 : 139-47

Key words : psoriasis, physiopathology, immunotherapy

INTRODUCTION

Le psoriasis est une affection érythémato-squameuse chronique de la peau qui atteint 2 % de la population.

Le recensement le plus récent a dénombré 10.200.000 habitants en Belgique.

On peut dès lors estimer qu'il y a environ 200.000 patients psoriasiques dans notre pays. Ce chiffre important doit toutefois être nuancé. Le psoriasis grave (dont les critères de diagnostic sont repris dans le Tableau 1) atteint seulement 30 % de ces patients. Seul ce dernier représente un véritable challenge thérapeutique¹.

Plusieurs études ont démontré l'impact du psoriasis sur la qualité de vie professionnelle et familiale^{2,3}. Il n'est donc pas étonnant qu'une proportion importante de patients psoriasiques souffrent d'une dépression qui explique probablement une tendance marquée à l'éthylisme chronique⁴.

L'impact négatif de cette pathologie cutanée chronique (Figure 1) est encore renforcé par la frustration

Tableau 1 : Critères de diagnostic du psoriasis grave. Un seul de ces critères est suffisant pour établir le diagnostic.

- Plus de 30 % de surface cutanée atteinte
- Nécessité de maintenir un traitement lourd pour maintenir la rémission
- Atteinte d'une zone cutanée invalidante (mains, pieds, visage, etc.)

des patients devant la lourdeur et l'inefficacité des traitements qui leur sont proposés⁵.

Le coût du traitement du psoriasis est impressionnant. On ne dispose pas de chiffres pour la Belgique. Aux Etats-Unis, on estime que le coût annuel des traitements ambulatoires se situe dans une fourchette qui oscille de 1,6 à 3,2 milliards de dollars⁶.

Tous ces éléments expliquent la recherche de traitements plus efficaces et mieux tolérés qui se poursuit sans relâche.

Le but de cette revue est de préciser le mode d'action des nombreux traitements en cours d'évalua-



Figure 1 : Psoriasis extrêmement invalidant des deux pouces avec perte de la tablette unguéale.

tion et de les situer par rapport aux traitements déjà existants.

CONCEPTIONS PATHOGENIQUES ACTUELLES DU PSORIASIS

Description de la lésion psoriasique

La lésion psoriasique se caractérise par un épiderme épaissi dont la différenciation cellulaire est anormale (Figure 2).

Les cellules proliférantes, normalement limitées à la couche basale, sont observées également dans les trois couches de cellules suprabasales. Cette extension du compartiment germinatif explique que l'épiderme psoriasique se renouvelle plus rapidement que l'épiderme normal⁷.

Différentes protéines de différenciation épidermique ont une localisation inhabituelle ou sont modifiées.

Les tonofilaments, qui jouent un rôle important dans la rigidité cellulaire, sont composés de polypeptides de poids moléculaire et de point isoélectrique différents : les cytokératines. Chaque tonofilament est formé de l'association d'une cytokératine basique et d'une cytokératine acide. La composition de ces cytokératines varie en fonction de la différenciation cellulaire. Les cellules de la couche basale contiennent des tonofilaments composés de cytokératines de faible poids moléculaire (les cytokératines K5, K14 et K15).

Les cellules suprabasales contiennent des cytokératines de poids moléculaire plus élevé (les cytokératines K1 et K10).

Dans le psoriasis, les cytokératines K15 et K1 sont quasiment absentes^{8,9}.

Par contre, les cytokératines K6, K16 et K17, non exprimées dans l'épiderme normal, sont présentes dans les couches suprabasales de la lésion psoriasique¹⁰.

L'involucrine est une protéine essentielle de l'enveloppe cornée, structure rigide située à la face profonde de la "membrane cellulaire" qui apparaît au moment de la formation de la cellule cornée. Dans le psoriasis, elle est présente dans le cytoplasme de toutes cellules suprabasales¹¹.

La filaggrine, composant essentiel des granules de la couche granuleuse, est absente dans la lésion psoriasique.

La couche cornée est normalement composée

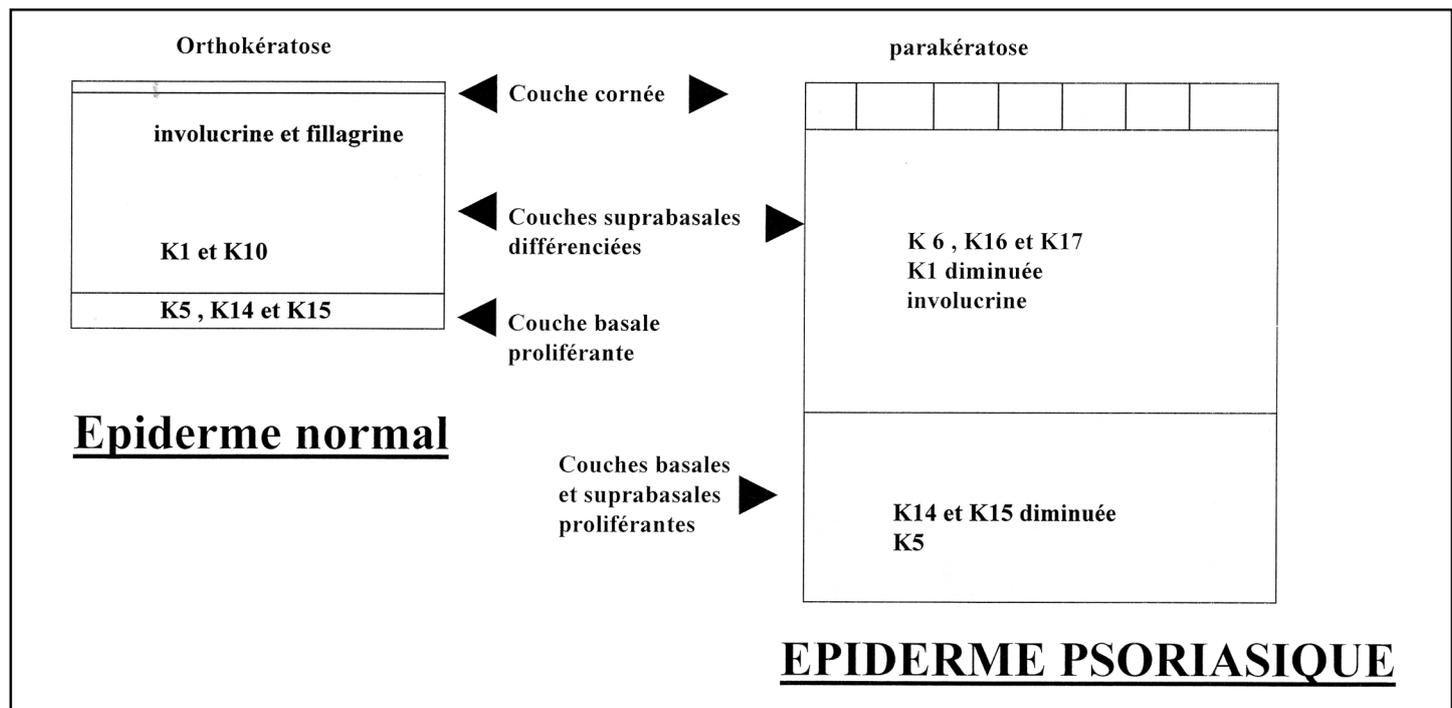


Figure 2 : Schéma des modifications observées dans l'épiderme psoriasique : extension du compartiment germinatif et altérations de la différenciation épidermique.

de cornéocytes dépourvus d'organites cellulaires. Dans le psoriasis, ces cornéocytes conservent leurs noyaux cellulaires (parakératose).

La lésion psoriasique se caractérise également par la présence d'un important infiltrat inflammatoire composé essentiellement de lymphocytes T et de quelques polynucléaires. Cet infiltrat est localisé autour de capillaires néoformés et persille l'épiderme.

Déclenchement de la lésion psoriasique

Le psoriasis est associé à une nature familiale. Les individus qui ont un jumeau monozygote souffrant de psoriasis ont 70 % de chance de développer la maladie au cours de leur vie.

Les études les plus récentes situent cette prédisposition au niveau du chromosome 6 au voisinage de la zone qui code pour les antigènes HLA de classe I et plus particulièrement l'antigène HLA-Cw6. Il faut cependant souligner que seulement 10 % des individus HLA-Cw6 positifs développent un psoriasis. Pour cette raison, la plupart des auteurs pensent que la maladie est polygénique¹².

Actuellement, sur la base du caractère familial, de l'association avec HLA-Cw6 et de l'âge d'apparition, on distingue un psoriasis de type I et un psoriasis de type II à l'instar de ce qui est admis depuis longtemps pour le diabète (Tableau 2)¹³. Le premier est habituellement plus sévère que le second.

Cependant, la prédisposition génétique ne suffit pas. Des facteurs de déclenchement sont nécessaires pour que la maladie apparaisse.

Certains sont connus depuis longtemps : traumatisme cutané, infection à streptocoques, stress aigu, prise de médicaments (β -bloquants, lithium, antimalariques, etc.). D'autres ont été ajoutés récemment (infection à VIH, injection de TNF- α ou d'interféron- α , etc.).

Pathogénèse de la lésion psoriasique

Auparavant, il était généralement admis que le psoriasis résultait d'anomalies épidermiques avec une accélération du renouvellement cellulaire et une différenciation cellulaire incomplète. Cette hypothèse a conduit certains auteurs à comparer le psoriasis au cancer et à proposer l'utilisation d'agents pharmacologiques antitumoraux comme le méthotrexate ou l'hydroxyurée. Ces traitements sont efficaces, mais pour d'autres raisons que celles supposées à cette époque.

Actuellement, l'accent est mis sur le rôle joué par la réaction inflammatoire¹⁴. Ce changement de paradigme résulte des découvertes importantes faites sur la nature de l'infiltrat inflammatoire dans la lésion psoriasique et des résultats thérapeutiques observés après l'administration des immunosuppresseurs comme la cyclosporine.

Tableau 2 : Critères qui permettent de classer les patients dans un des deux types de psoriasis.

	Type I	Type II
Age moyen d'apparition	Avant 20 ans	Après 50 ans
Histoire familiale	Fréquente	Rare
Typage HLA	Association fréquente avec HLA Cw6	Pas d'association avec HLA Cw6
Evolution	Chronique	Poussées intermittentes

Le déclenchement de la lésion psoriasique résulte de l'irruption des lymphocytes T (porteurs de l'antigène CLA qui permet le "skin homing") dans la peau^{15,16}. Ces lymphocytes mis en présence d'une cellule présentatrice d'antigène porteuse d'un antigène adéquat vont être activés.

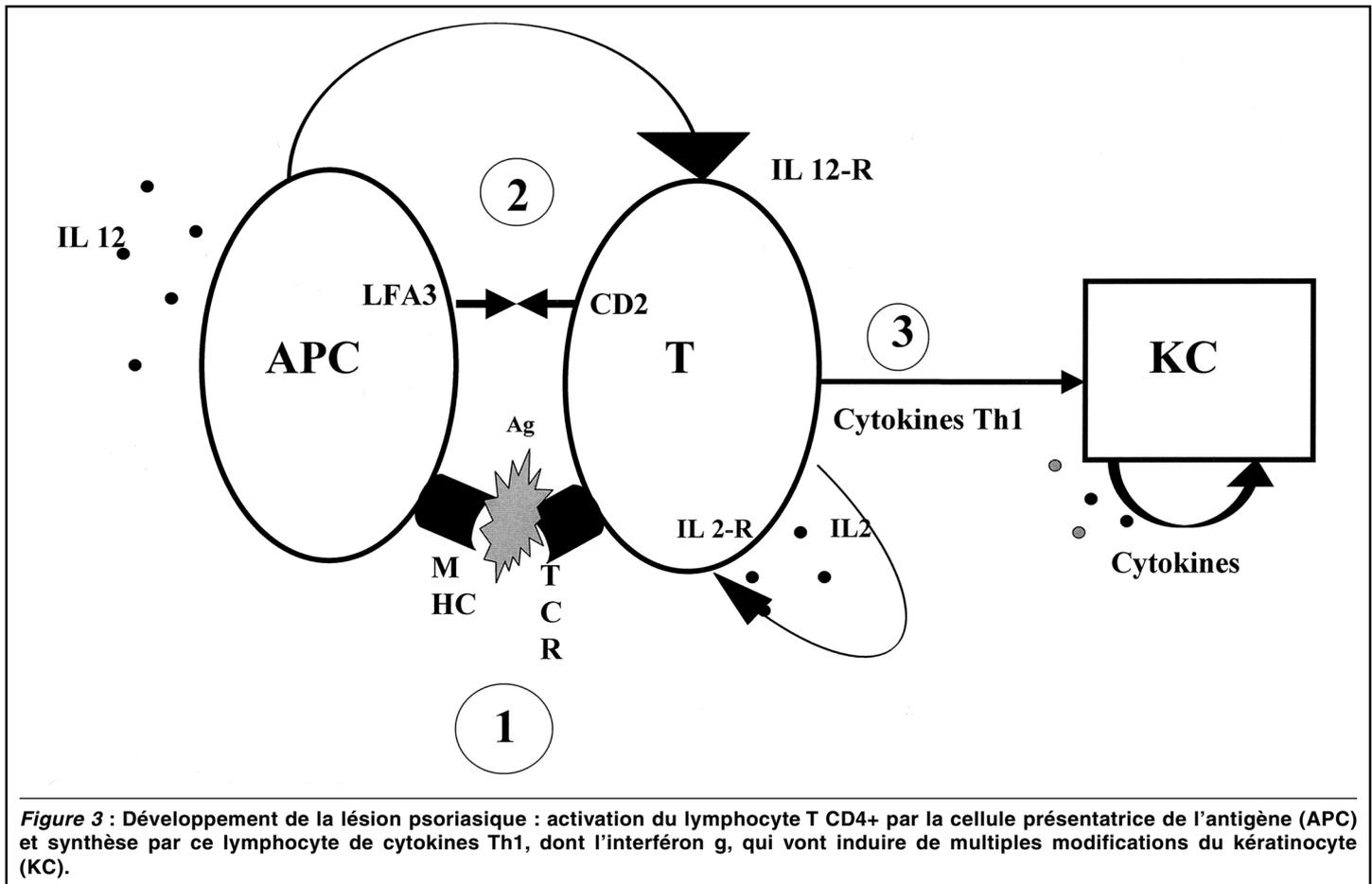
Plusieurs ligands exprimés à la surface des cellules présentatrices et des lymphocytes sont nécessaires à cette activation (Figure 3). Elle se produit en deux étapes. Au cours de la première, l'antigène est présenté via le complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) aux cellules T. La seconde implique l'activation de ligands spécifiques présents sur les cellules présentatrices de l'antigène et les cellules T (par exemple LFA3 et CD2). En l'absence du deuxième signal, le premier signal provoque non une activation des lymphocytes, mais une anergie.

Les lymphocytes activés libèrent des cytokines de type Th1 comme l'interféron- γ , le TNF- α , IL-2, IL-12 et IL-20¹⁷⁻¹⁹.

Ces cytokines modifient le comportement des kératinocytes :

- Induction d'ICAM-1, des molécules HLA de classe II, de CD40 et de CD60 à la surface des kératinocytes. Ces molécules permettent le recrutement des lymphocytes T dans l'épiderme et leur activation^{20,21}.
- Expression de Bcl-x dans le cytoplasme des cellules épidermiques²⁰. Cette protéine empêche la mort cellulaire programmée ou apoptose des kératinocytes et induit une extension du compartiment proliférant qui explique l'accélération du renouvellement de l'épiderme psoriasique⁷.
- Synthèse d'IL-15 par les kératinocytes, ce qui renforce l'action de Bcl-x sur l'apoptose des kératinocytes²².
- Synthèse d'IL-8 qui induit l'afflux de polynucléaires dans l'épiderme²³.
- Synthèse de facteurs de croissance comme l'epidermal growth factor et l'insulin-like growth factor^{24,25}.

La nature des lymphocytes T activés présents dans la lésion psoriasique fait encore l'objet de discussion. La plupart des auteurs admettent aujourd'hui qu'il



s'agit de lymphocytes T CD4+ à mémoire. Ces lymphocytes T CD4+ attirent et activent les lymphocytes T CD8+ qui se concentrent dans l'épiderme et qui sécrètent à leur tour des cytokines de type Th1²⁶.

Des travaux récents ont identifié une petite proportion de lymphocytes qui expriment les marqueurs des lymphocytes Natural Killer (NK) et un récepteur T²⁷. Ces lymphocytes NK-T sont peu cytotoxiques mais produisent de grandes quantités d'interféron- γ après liaison de leurs récepteurs aux molécules HLA de classe I ou à CD1d, une molécule proche des antigènes HLA de classe I dont la présence a été identifiée sur la surface des kératinocytes psoriasiques²⁸. Le rôle exact de ces lymphocytes NK-T est encore à déterminer : induction directe de la lésion par modification du comportement des kératinocytes ou influence indirecte par la stimulation des lymphocytes T CD4+.

La nature de la stimulation antigénique qui déclenche l'afflux des lymphocytes T dans la peau et induit la lésion psoriasique est encore inconnue.

Plusieurs hypothèses, peut-être complémentaires sont proposées.

Les toxines streptococciques et staphylococciques, en se liant aux molécules HLA de classe II, stimuleraient les lymphocytes T (mécanisme de type superantigénique)²⁹.

La cytokératine 17, absente de l'épiderme nor-

mal, est exprimée par les kératinocytes psoriasiques et peut être induite par l'injection d'interféron- γ ³⁰. Cette protéine contient une séquence polypeptidique commune avec la protéine M du streptocoque. Elle pourrait dès lors jouer un rôle de néoantigène susceptible de stimuler des lymphocytes autoréactifs.

En conclusion, les mécanismes en jeu dans la pathogenèse du psoriasis sont très proches de ceux proposés pour les affections auto-immunitaires. Ils sont à l'origine d'une nouvelle stratégie thérapeutique basée sur le contrôle de la réaction inflammatoire et de ses conséquences sur le métabolisme cutané.

NOUVELLES APPROCHES THERAPEUTIQUES DU PSORIASIS

Plusieurs immunodépresseurs sont utilisés dans le traitement du psoriasis ou sont en cours d'évaluation³² (Tableau 3). Ces substances sont actives mais n'induisent pas une rémission de longue durée. Elles sont par ailleurs responsables d'une immunodépression systémique susceptible de favoriser le développement d'infections et de tumeurs. Le risque de tumeurs cutanées est particulièrement élevé chez des patients qui souvent ont reçu des doses importantes de rayons ultraviolets dans le cadre de leur traitement.

De nouvelles molécules dont le mode d'action est plus proche de la pathogenèse du psoriasis sont en cours d'évaluation.

Ces molécules appartiennent à une des trois

Tableau 3 : Substances immunosuppressives testées en dermatologie et proposées en particulier dans le traitement du psoriasis.

Cyclosporine
Taccrolimus (FK 506)
Sirolimus (Rapamycine)
Ascomycine
Acide fumarique et esters
Mycophénolate mofetil
Leflunomide

catégories suivantes :

- Celle des anticorps dirigés contre un des récepteurs impliqués dans l'activation des lymphocytes. La plupart des anticorps actuellement à l'essai sont dits "humanisés" c'est-à-dire que des acides aminés d'un squelette de molécule humaine sont remplacés par des séquences réceptrices spécifiques obtenues au départ de monoclonaux de souris. Plus rarement, des anticorps chimériques obtenus par la fusion d'anticorps humains et d'anticorps de souris sont utilisés. Enfin dans quelques cas, des anticorps humains ont pu être obtenus à l'aide de souris modifiées génétiquement.
- Celle des protéines de fusion obtenues par la fusion d'une des régions constantes d'une IgG humaine avec une des séquences peptidiques spécifiques de l'activation d'un récepteur.
- Celle des cytokines obtenues par génie génétique et capables de modifier la réaction inflammatoire.

Seules les molécules qui ont fait la preuve d'une certaine efficacité au cours d'études cliniques bien conduites (phases II et III) seront envisagées dans cette revue (Tableau 4).

Molécules capables de bloquer la présentation de l'antigène et l'activation des lymphocytes T

En théorie l'élimination de l'antigène devrait gué-

rir le psoriasis, mais l'identité exacte du ou des antigènes en cause est inconnue.

Il est cependant possible de bloquer l'activation des lymphocytes T. Celle-ci est obtenue par la mise en action de deux voies complémentaires (Figure 4).

Blocage de l'activation du récepteur T (ou stimulation primaire)

Ce blocage peut être obtenu par l'inactivation des protéines CD3 ou CD4 situées à la surface des lymphocytes T CD4+ dans le complexe du TCR.

Un anticorps monoclonal humanisé de souris (OKT4A) a été testé en perfusion chez des patients psoriasiques avec des résultats peu satisfaisants³³.

Un anticorps dirigé contre CD3 (Hum291) est en cours d'évaluation et apparaît plus prometteur³⁴.

Blocage de la co-stimulation du lymphocyte T

Plusieurs molécules susceptibles de bloquer la stimulation accessoire ou co-stimulation sont en développement.

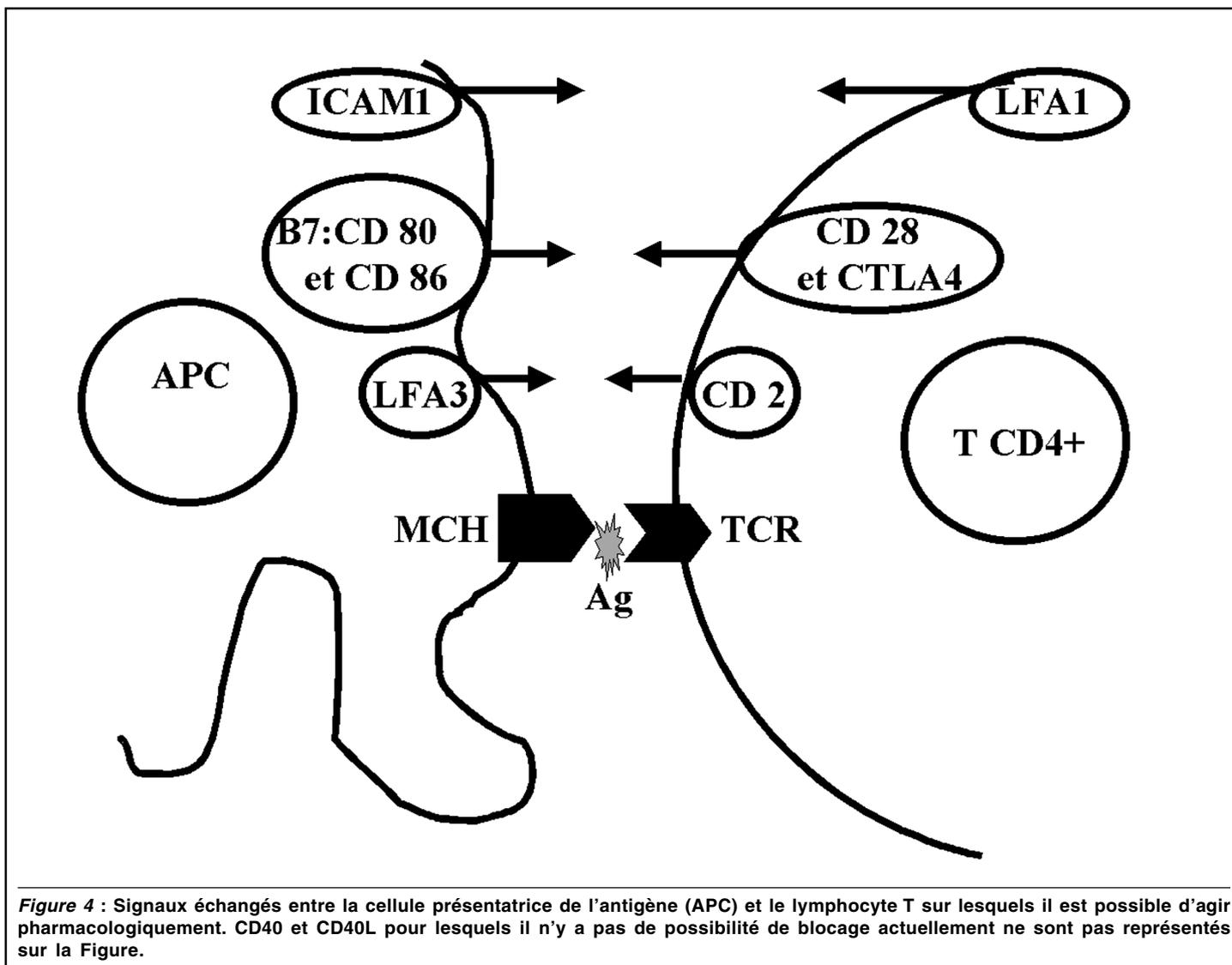
L'alefacept³⁵ est une protéine de fusion qui associe la portion Fc de l'IgG1 humaine et l'antigène LFA3 situé sur les cellules présentatrices de l'antigène. Cette molécule bloque l'interaction entre LFA3 et le récepteur CD2 situé sur le lymphocyte T et empêche son activation.

De façon inattendue, elle induit sélectivement l'apoptose des cellules T à mémoire. La diminution de ces lymphocytes dépend de la dose administrée et est réversible à l'arrêt du traitement.

L'alefacept, administré dans les premières études en perfusion intraveineuse, est actuellement disponible en ampoules injectables par voie intramusculaire. A la dose de 15 mg, il agit en quelques semaines à raison d'une injection par semaine et induit des rémissions de longue durée (jusqu'à 17 mois). Les effets secondaires sont minimes et se limitent à des symptômes grippaux chez 5 à 15 % des patients.

Tableau 4 : Nouvelles molécules immunomodulatrices testées dans le psoriasis.

Nom de la molécule	Description	Administration
OKT4A	Anticorps humanisé dirigé contre CD4	I.V.
Alefacept	Protéine de fusion dirigée contre CD2	I.M.
Hu1124	Anticorps humanisé dirigé contre CD11a	S.C.
IDEC-114	Anticorps monoclonal dirigé contre CD80	I.V.
CTLA4Ig	Protéine de fusion qui associe une portion extra cellulaire de CTLA4Ig	I.V.
Daclizumab	Anticorps monoclonal dirigé contre IL2-R	I.V.
DAB389-IL2	Protéine de fusion qui associe la toxine diphtérique à IL2	I.V.
Etanercept	Protéine de fusion qui inhibe le TNF- α	S.C.
Infliximab	Anticorps monoclonal chimérique dirigé contre TNF- α	I.V.
ABX-IL8	Anticorps monoclonal dirigé contre IL-8	I.V.
IL4	Cytokine Th2 qui inhibe l'INF- γ	S.C.
IL10	Cytokine immunomodulatrice qui oriente la réaction vers le phénotype Th2	I.V.



Hu 1124³⁶ est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la sous-unité CD11a du récepteur LFA1 situé sur le lymphocyte T. Cette molécule, dont le ligand principal est ICAM1, molécule d'adhésion cellulaire exprimée à la surface des cellules présentatrices des antigènes, joue un rôle important dans l'activation des lymphocytes. ICAM1 peut être également exprimé à la surface des cellules endothéliales, des fibroblastes, des monocytes et des kératinocytes par l'exposition de ces cellules à IL2, au TNF- α et à l'INF- γ . L'inhibition de LFA1 empêche l'adhésion des lymphocytes à ces cellules et donc entrave leur mobilité.

Administré une fois par semaine en injection sous-cutanée, ce traitement induit une rémission en 12 semaines. Toutefois, un grand nombre de patients ont observé un rebond de leur maladie peu de temps après l'arrêt du traitement.

IDEC-114³⁷ est un anticorps monoclonal dirigé contre CD80, protéine exprimée à la surface des cellules présentatrices des antigènes et qui avec la protéine CD86 forme le complexe B7. Ce complexe normalement se lie aux protéines CD28 et CTLA4 situées à la surface des lymphocytes T.

La première interaction (CD80-CD28) est un se-

cond signal dans l'activation des lymphocytes T. La seconde (CD80-CTLA4) induit une dépression de la réaction immunitaire.

La molécule qui jusqu'à présent a surtout été expérimentée dans l'arthrite psoriasique semble modérément active dans le psoriasis cutané. Une étude de phase II est en cours.

CTLA4Ig³⁸ est une protéine de fusion qui combine le domaine extracellulaire du récepteur CTLA4 situé sur le lymphocyte T avec une séquence lourde d'une IgG humaine. L'anticorps se lie aux protéines CD80 et CD86 (molécules B7) et empêche leur interaction avec CD28.

L'administration de cet anticorps en perfusion intraveineuse a permis d'observer une réduction des lésions cutanées de 50 % chez la moitié des patients traités.

Inhibition des signaux qui induisent la prolifération des lymphocytes

La troisième étape de l'activation des lymphocytes est la libération de l'IL-2 et sa fixation à son récepteur (IL 2-R). Cette fixation induit la prolifération des

lymphocytes T activés.

Le daclizumab³⁹ est un anticorps monoclonal dirigé contre une des sous-unités d'IL2-R qui a été utilisé avec succès dans la prévention du rejet des allogreffes rénales.

Un essai en perfusion intraveineuse dans 19 cas de psoriasis a montré des résultats encourageants sans beaucoup d'effets secondaires.

L'action thérapeutique semble cependant dépendre d'un blocage persistant d'IL2-R et dès lors une rémission durable ne semble pas possible.

Le DAB389-IL2⁴⁰ est une protéine de fusion dans laquelle la portion de la toxine diphtérique qui se lie à la cellule a été remplacée par l'IL2.

La molécule se lie spécifiquement aux lymphocytes T activés par le biais d'IL2-R. La molécule ensuite internalisée, libère la toxine diphtérique et tue la cellule.

Les résultats cliniques sont peu encourageants : la réduction de l'éruption cutanée est modeste et les effets secondaires (température et frissons) mal tolérés.

L'interleukine-12 a les mêmes effets que IL-2⁴¹. Des anticorps dirigés contre cette cytokine sont déjà expérimentés dans diverses affections auto-immunes.

Leur essai dans le psoriasis est en cours.

Inhibition des cytokines de type Th1

L'activation des lymphocytes T libère des cytokines de type Th1 : l'IL2, l'INF- γ , le TNF- α , l'IL-8.

L'IL-2 a été envisagée plus haut.

Deux molécules capables d'inhiber le TNF- α sont en cours d'évaluation.

L'etanercept⁴² est une molécule recombinante qui associe le fragment Fc d'une IgG humaine et un fragment extracellulaire du récepteur du TNF- α . En occupant le site de liaison du récepteur, l'etanercept empêche l'action physiologique du TNF- α .

Administré par voie sous-cutanée, l'etanercept à la dose de 25 mg deux fois par semaine améliore significativement l'arthrite psoriasique et le psoriasis cutané sans effets secondaires majeurs.

L'infliximab⁴³ est un anticorps monoclonal chimérique qui a une grande spécificité pour le TNF- α . Administré en perfusion I.V. (5 ou 10 mg), la molécule a donné d'excellents résultats dans le psoriasis en plaques.

Etanercept et infliximab sont tous les deux bien tolérés.

ABX-IL8⁴⁴ est un anticorps humain dirigé contre IL8 qui a été testé dans le psoriasis en plaques grave. La molécule a été administrée cinq fois à trois semaines d'intervalle en perfusion intraveineuse à raison de 12 puis 6 mg.

Les résultats ont été plutôt décevants : seulement 20 % des patients ont répondu aux doses les plus fortes.

Des céphalées ont été observées dans 12 % des cas.

Modulation du profil des cytokines secrétées par le lymphocyte T

L'administration de cytokines Th2 comme IL-4, IL-10 et IL-11 a été tentée dans l'espoir de moduler la différenciation des lymphocytes T et d'empêcher la synthèse de cytokines de type Th1.

IL-4 a été administrée à des patients psoriasiques avec succès⁴⁵. L'inconvénient principal du traitement est qu'il doit être administré tous les jours en injection sous-cutanée pendant plusieurs semaines.

IL-10 et IL-11^{46,47} ont été testées dans des études de phase I/II et bien que ces deux cytokines soient douées d'une certaine efficacité, les résultats semblent moins prometteurs (doses élevées pour obtenir un effet inconstant, nécessité d'injections quotidiennes et effets secondaires non négligeables).

CONCLUSION

Plusieurs traitements systémiques du psoriasis grave ont été proposés depuis 30 ans : méthotrexate, PUVA-thérapie et ses variantes et les rétinoïdes.

Tous agissent en contrôlant le renouvellement des cellules épidermiques et accessoirement en déprimant l'immunité.

Récemment, des immunodépresseurs (cyclosporine, rapamycine, sirolimus) ont été utilisés avec succès. Ces molécules permettent le blanchissement du psoriasis mais leur arrêt conduit très rapidement à une récurrence.

Des progrès importants dans notre connaissance de la pathogenèse du psoriasis ont permis l'élaboration de traitements plus spécifiques. Ces traitements agissent sur la chaîne moléculaire qui déclenche une réaction immunologique dont la cause est par ailleurs encore mystérieuse. Leurs résultats sont encore mitigés à l'exception de l'alefacept, seule molécule qui a subi l'épreuve d'une phase III et qui permet l'obtention d'une rémission durable.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lomholt G : Psoriasis : prevalence, spontaneous course and genetics : census study of the prevalence of skin disease on the Faroe Islands. Copenhagen, GEC GAD, 1963
2. Finlay AY, Coles EC : The effect of psoriasis on the quality of life of 369 patients. *Br J Dermatol* 1995 ; 132 : 236-44
3. Fortune DG, Main CJ, O'Sullivan TM, Griffiths CE : Quality of life in patients with psoriasis : the contribution of clinical variables and psoriatic-specific stress. *Br J Dermatol* 1997 ; 137 : 755-60
4. Devremi-Ozguven H, Kundakci TN, Kumbasar H, Boyat A : The depression, anxiety, life satisfaction and affective levels in psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000 ; 14 : 267-71
5. Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T : Results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol* 2001 ; 137 : 280-4
6. Sander HM, Morris LF, Phillips CM, Harrison PE, Menter A : The annual cost of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 28 : 422-5
7. Laporte M, Galand P, Fokan D, De Graef C, Heenen M : Apoptosis in established and healing psoriasis. *Dermatology* 2000 ; 200 : 314-6
8. Ishida-Yamamoto A, Senshu T, Takahashi H, Akiyama K, Nomura K, Iizuka H : Decreased deiminated keratin K1 in psoriatic hyperproliferative epidermis. *J Invest Dermatol* 2000 ; 114 : 701-5
9. Porter R, Lunny DP, Ogden P et al : K15 expression implies lateral differentiation within stratified epithelial basal cells. *Lab Invest* 2000 ; 80 : 1701-10
10. Leigh IM, Navsaria H, Purkis PE et al : Keratins (K16 and K17) as markers of keratinocyte hyperproliferation in psoriasis *in vivo* and *in vitro*. *Br J Dermatol* 1995 ; 133 : 501-11
11. Bernard BA, Asselineau D, Schaffar-Deshayes L et al : Abnormal sequence of expression of differentiation markers in psoriatic epidermis : inversion of two steps in the differentiation program ? *J Invest Dermatol* 1988 ; 90 : 801-5
12. Elder JT, Rajan RP, Henseler T et al : The genetics of psoriasis 2001. *Arch Dermatol* 2001 ; 137 : 1447-54
13. Henseler T, Christophers E : Psoriasis of early and late onset : characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1985 ; 13 : 450-6
14. Nickoloff BJ : The immunologic and genetic basis of psoriasis. *Arch Dermatol* 1999 ; 135 : 1104-10
15. Nickoloff BJ, Wrone-Smith T, Bonish B, Porcelli SA : Response of murine and normal human skin to injection of allogeneic blood-derived psoriatic immunocytes. *Arch Dermatol* 2000 ; 135 : 546-52
16. Davidson SC, Balledson A, Allen MH, Barker JNWN : Early migration of cutaneous lymphocyte-associated (CLA) positive T cells evolving into psoriatic plaques. *Exp Dermatol* 2001 ; 10 : 280-5
17. Austin LM, Ozawa M, Kikuchi T, Walters IB, Krueger JG : The majority of epidermal T cells in psoriasis vulgaris lesions can produce type I cytokines, interferon-gamma, interleukin-2, and tumor necrosis factor alpha, defining TCI (cytotoxic T lymphocytes) and TH1 effector populations : a type 1 differentiation bias is also measured in circulating blood T cells in psoriatic patients. *J Invest Dermatol* 1999 ; 113 : 752-9
18. de Rie MA : Interleukin 12 and psoriasis. *Dermatology* 1999 ; 199 : 101
19. Blumberg H, Conklin E, WengFeng X et al : Interleukin 20 : discovery, receptor identification, and role in epidermal function. *Cell* 2001 ; 104 : 9-19
20. Wrone-Smith T, Johnson T, Nelson B et al : Discordant expression of Bcl-x and Bcl2 by keratinocytes *in vitro* and psoriatic keratinocytes *in vivo*. *Am J Pathol* 1995 ; 146 : 1079-88
21. Skov L, Chan LS, Fox DA et al : Lesional psoriatic T cells contain the capacity to induce a T cell activation molecule CDw60 on normal keratinocytes. *Am J Pathol* 1997 ; 150 : 675-83
22. Rückert R, Asadullah K, Seifert M et al : Inhibition of keratinocyte apoptosis by IL15 : a new parameter in the pathogenesis of psoriasis ? *J Immunol* 2000 ; 165 : 2240-50
23. Sticherling M, Bornscheuer E, Schroder JM, Christophers E : Localization of neutrophil-activating-peptide-1/interleukin-8 immunoreactivity in normal and psoriatic skin. *J Invest Dermatol* 1991 ; 96 : 26-30
24. Nanney LB, Stoschek CM, Magid M, King LE Jr : Altered epidermal growth factor binding and receptor distribution in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1986 ; 86 : 260-5
25. Wraight CJ, White PJ, McKean SC et al : Reversal of epidermal hyperproliferation in psoriasis by insulin-like growth factor I receptor antisense oligonucleotides. *Nat Biotechnol* 2000 ; 18 : 521-6
26. Nickoloff BJ, Wrone-Smith T : Injection of prepsoriatic skin with CD4+ T cells induces psoriasis. *Am J Pathol* 1999 ; 155 : 145-58
27. Nickoloff BJ, Wrone-Smith T, Bonish B, Porcelli SA : Response of murine and normal human skin to injection of allogeneic blood-derived psoriatic immunocytes. Detection of T cells expressing receptors typically present on Natural killer Cells, including CD94, CD158 and CD161. *Arch Dermatol* 1999 ; 135 : 546-52
28. Bonish B, Jullien D, Dutronc Y et al : Overexpression of CD1d by keratinocytes in psoriasis and CD1d-Dependent IFN- γ production by NK-T cells. *J Immunol* 2000 ; 65 : 4076-85
29. Travers JB, Hamid QA, Norris DA et al : Epidermal HLA-DR and the enhancement of cutaneous reactivity to superantigenic toxins in psoriasis. *J Clin Invest* 1999 ; 104 : 1181-9
30. Gudmundsdottir AS, Sigmundsdottir H, Sigurgeisson B, Good MF, Valdimarsson H, Jonsdottir I : Is an epitope on keratin 17 a major target for autoreactive T lymphocytes in psoriasis ? *Clin Exp Immunol* 1999 ; 117 : 580-6
31. Krueger JG : The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biological agents. *J Am Acad Dermatol* 2002 ; 46 : 1-23
32. Asadullah K, Volk HD, Sterry W : Novel immunotherapies for psoriasis. *Trends Immunol* 2002 ; 23 : 47-53
33. Gottlieb AB, Lebwohl M, Shirin S et al : Anti-CD4 monoclonal antibody treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris : results of a pilot, multicentre, multiple-dose placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2000 ; 43 : 595-604
34. Chau LA, Tso JY, Melrose J, Madrenas J : HuM 290 5 (Nuvion), a humanized Fc receptor-non binding antibody agonist CD3, energizes peripheral blood T cells as partial antagonist of the T cell receptor. *Transplantation* 2001 ; 71 : 941-50
35. Ellis CN, Krueger GG : Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T cells. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 248-55

36. Papp K, Bissonnette R, Krueger GG et al : The treatment of moderate to severe psoriasis with a new anti-CD11a monoclonal antibody. *J Am Acad Dermatol* 2001 ; 45 : 665-74
37. Schopf RE : IDEC-114. *Curr Opin Invest Drugs* 2001 ; 2 : 635-8
38. Abrams JR, Lebwohl MG, Guzzo CA et al : CTLA4 Ig-mediated blockade costimulation in patients with psoriasis vulgaris. *J Clin Invest* 1999 ; 103 : 1245-52
39. Krueger JG, Walters IB, Miyawaza M et al : Successful *in vivo* blockade of CD25 (high affinity interleukin 2 receptor) on T cells by administration of humanized anti-Tac antibody to patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2000 ; 43 : 448-58
40. Martin A, Guttierrez E, Muglia J et al : A multicenter dose-escalation trial with denileukin difitox (ONTAK, DAB389 IL-2) in severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2001 ; 45 : 871-81
41. de Rie MA : Interleukin 12 and psoriasis. *Dermatology* 1999 ; 199 : 101
42. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, Vanderstoep A, Finck B, Burge DJ : Eterncept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis : a randomised trial. *Lancet* 2000 ; 356 : 385-90
43. Chaudri U, Romano P, Doodley LT, Baker DG, Gottlieb AB : Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque psoriasis : a randomised study. *Lancet* 2001 ; 357 : 1842-7
44. Lohner TME, Krueger GG, Gottlieb A, Beutner K, Levy R, Wiesenhutter C : Clinical trial of a fully human anti-IL8 for the treatment of psoriasis (abstract). *Br J Dermatol* 1999 ; 141 : 989
45. Goreshi K, Thomas G, Breit S, Biedermann T, Prinz J, Sander C : Interleukin 4 induced immune deviation as therapy for psoriasis (abstract). *J Invest Dermatol* 2001 ; 117 : 456
46. Asadullah K, Döcke W, Ebling M et al : Interleukin 10 treatment of psoriasis. Clinical results of a phase 2 trial. *Arch Dermatol* 1999 ; 135 : 187-92
47. Trepicchio WL, Ozawa M, Walters IB et al : Interleukin 11 therapy selectively down regulate type 1 cytokine proinflammatory pathways in psoriatic lesions. *J Clin Invest* 1999 ; 104 : 1527-37

Correspondance et tirés à part :

M. HEENEN
Hôpital Erasme
Service de Dermatologie
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles

Travail reçu le 25 avril 2002 ; accepté dans sa version définitive le 19 novembre 2002.