

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 13/10/2025

Par M. CAELEN Matthieu

L'utilisation des anticorps anti-interleukine 23 dans les maladies auto-immunes.

Membres du jury :

Président : Monsieur Benoît FOLIGNÉ, Professeur des Universités, Bactériologie, Département de Pharmacie, Université de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Mme Julie DEMARET - Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier, Immunologie, CHU de Lille, Département de Pharmacie, Université de Lille

Assesseur : Mme Justine LEPOUTRE, Docteur en Pharmacie – Pharmacien d'officine, Pharmacie Kleber, Dunkerque

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 1/10

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie Document transversal	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
		Page 2/10

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie Document transversal	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
		Page 3/10

M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 4/10

Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie Document transversal	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
		Page 5/10

Maitres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 6/10

M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 7/10

Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 8/10

M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie Document transversal	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
		Page 9/10

M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 10/10

Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.



Remerciements

À Monsieur Foligné, professeur des universités en bactériologie-virologie, qui me fait l'honneur d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité et le temps consacré à mon travail.

À Madame Demaret, maîtresses de conférence en immunologie et praticienne hospitalière, qui m'a fait l'honneur d'être ma directrice de thèse, de me guider et de m'accompagner lors de la rédaction de thèse. Je vous remercie également pour m'avoir partagé le goût de l'immunologie lors des différents enseignements.

À Madame Lepoutre, pharmacienne d'officine titulaire. Je vous remercie pour m'avoir accordé votre confiance pour m'intégrer dans votre équipe lors de mes études et pour tout ce que vous m'avez appris sur le métier de pharmacien. Merci d'avoir accepté de faire parti de mon jury.

À mes parents et mes frères, merci pour votre soutien pendant toutes ces études. Vous avez toujours été présents pour m'encourager et me pousser à faire le maximum pour réussir.

À mes amis de fac, Maxence, Valentin et tous les autres avec qui j'ai passé de très bons moments en cours comme en dehors.

À Camille, ma chérie, qui m'a soutenu et supporté tout le long de mes études et de la rédaction de cette thèse.

Table des matières

Liste des figures et tableaux.....	17
Liste des annexes.....	19
Abréviations.....	20
Introduction.....	22
Partie 1 : Présentation de l'IL-23.....	23
I) Famille des IL-12.....	23
1) Présentation générale.....	23
2) Présentation des récepteurs et de la signalisation.....	24
3) Présentation des différents membres.....	26
1) IL-23.....	26
2) IL-12.....	28
1) Sécrétion et régulation.....	28
2) Rôle immunologique.....	28
3) IL-27.....	29
1) Sécrétion et régulation.....	29
2) Fonctions immunologiques.....	30
4) IL-35.....	31
1) Sécrétion et régulation.....	31
2) Fonctions immunologiques.....	32
5) IL-39.....	33
1) Sécrétion et régulation.....	33
2) Pathologies concernées par l'IL-39.....	33
Partie 2 : Pathologies concernées par l'IL-23.....	34
1) Le psoriasis.....	34
1) Épidémiologie.....	34
2) Les différentes formes de psoriasis.....	34
1) Le psoriasis en plaques.....	34
2) Le psoriasis en gouttes.....	35
3) Le psoriasis des ongles.....	36
4) Le psoriasis inversé.....	36
5) Le psoriasis pustuleux.....	37
6) Le psoriasis rhumatismal.....	37
3) Physiopathologie du psoriasis.....	38
1) Les causes du psoriasis.....	38
2) Rappels physiologiques de la peau.....	39

3) Processus immunologique du psoriasis.....	41
4) Importance de l'axe IL-23/IL-17.....	42
5) Arsenal thérapeutique.....	43
2) Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.....	45
1) Généralités et épidémiologie sur les MICI.....	45
2) La maladie de Crohn.....	46
1) Présentation clinique.....	46
2) Physiopathologie.....	46
a) Microbiote et barrière intestinale.....	47
b) Réponse immunitaire intestinale.....	47
3) Rôle de l'axe IL-23/IL-17.....	50
4) Arsenal thérapeutique	51
3) La rectocolite hémorragique.....	52
1) Présentation clinique.....	52
2) Physiopathologie.....	54
3) Rôle de l'axe IL-23/IL-17.....	55
4) Arsenal thérapeutique.....	56
Partie 3 : Les biothérapies anti-IL-23.....	57
1) Définition et production d'un anticorps monoclonal.....	57
2) Le premier anticorps anti-IL-23 : l'ustékinumab.....	59
1) Découverte et production.....	59
2) Mécanisme d'action.....	60
3) Médicaments commercialisés.....	60
4) Indications et posologies.....	61
3) Les anticorps anti-IL-23 sélectifs.....	62
1) Présentation générale des différents anticorps.....	62
2) Mécanisme d'action.....	63
3) Médicaments commercialisés en France.....	64
4) Indication et posologie.....	64
1) TREMFYA®.....	64
2) SKIRIZY®.....	65
3) ILUMETRI®.....	66
4) Évaluation de l'efficacité des anti-IL-23.....	66
1) Mesure de l'efficacité d'un traitement.....	66
1) Scores principaux pour la mesure dans le psoriasis.....	66
2) Scores principaux pour la mesure dans la MC.....	67
2) Études dans le psoriasis.....	68
1) Ustékinumab.....	68

2) Guselkumab.....	69
3) Risankizumab.....	70
4) Tildrakizumab.....	71
5) Comparaison entre les différents anti-IL-23.....	72
3) Études dans les MICI.....	73
1) Ustékinumab.....	73
2) Risankizumab.....	75
3) Mirikizumab.....	76
4) Avantages d'une inhibition sélective anti-IL-23.....	77
5) Effets indésirables des anti-IL-23.....	77
6) Immunogénécité.....	78
7) Précautions d'emploi.....	79
1) Infections.....	79
2) Vaccins.....	79
3) Grossesse et allaitement.....	80
8) Conditions de prescription, prix et remboursement.....	80
9) Mode d'administration.....	81
10) Rôle du pharmacien.....	85
Conclusion.....	86
Annexes.....	97

Liste des figures et tableaux

Tableau 1 : Membre de la famille des IL-12(4).....	23
Figure 1 : Représentation schématique des cinq membres de la famille des IL-12(4).....	23
Figure 2 : Représentation schématique de la famille des IL-12 et de leurs récepteurs associés (4).....	24
Figure 3 : Schéma du récepteur à l'IL-23 avec ses différents sites d'intérêt (5).....	25
Figure 4 : Schéma de la différenciation et de la prolifération des LT Th17. (6).....	26
Figure 5 : Schéma de l'action de l'IL-12 dans la différenciation LcT naïfs et LcT Th1 (9).....	29
Figure 6 : Schéma de la production et de la régulation de l'IL-27 (11).....	30
Figure 7 : Schéma des différentes actions anti-inflammatoires de l'IL-27 (11).....	31
Figure 8 : Schématisation des différents récepteurs de l'IL-35 (3).....	32
Figure 9 : Schéma de l'IL-39 et de sa voie de signalisation. (17).....	33
Figure 10 : Différentes formes de psoriasis en plaques : plaques éparses (B), plaques étendues (C), érythrodermie (D) et psoriasis du cuir chevelu.(20).....	35
Figure 11 : Psoriasis en gouttes (20).....	35
Figure 12 : Psoriasis des ongles avec simples « tâches d'huile » (G) ou dystrophie importante (H) (20).....	36
Figure 13 : Psoriasis inversé (20).....	36
Figure 14 : Psoriasis palmoplantaire (22).....	37
Figure 15 : Psoriasis rhumatismal (20).....	37
Figure 16 : Schéma de la peau et de ses cellules (26).....	39
Figure 17 : Éléments d'une peau inflammatoire (27).....	41
Figure 18 : Physiopathologie du psoriasis (30).....	42
Figure 19 : Arbre décisionnel dans le psoriasis en plaques(34).....	44
Figure 20 : Schéma d'une fistule péri-anale. (42).....	46
Figure 21 : Schéma comparatif du système immunitaire chez un patient sain et un patient atteint de maladie de Crohn (36).....	50
Figure 22 : Schéma de la signalisation IL-23/IL-17(50).....	51
Figure 23 : Arbre décisionnel dans la maladie de Crohn (51).....	52
Figure 24 : Schéma des différentes atteintes digestives de RCH (53).....	53
Figure 25 : Schéma de la physiopathologie de la RCH (56).....	55
Figure 26 : Schéma de l'axe IL-23/IL-17 dans la RCH (57).....	56
Figure 27 : Arbre décisionnel dans la rectocolite hémorragique (58).....	56
Figure 28 : Schéma simplifié d'un anticorps IgG (61).....	57
Figure 29 : Représentation schématique des différents types d'anticorps (63).....	59
Figure 30 : Frise chronologique des découvertes liées à l'IL-23 (71).....	63
Figure 31 : Schéma de la résistance via l'IL-23 aux anti-TNF (50).....	64
Figure 32 : Graphique représentant la proportion de patient atteignant un score PASI75 entre l'initiation du traitement et la semaine 40 (65).....	69
Figure 33 : Comparaison des meilleurs scores PASI atteints pour les différents anti-IL-23 dans les essais de phase III (70).....	72
Figure 34 : Score PASI moyen à la fin de la phase d'induction des différents traitements du psoriasis (99).....	73
Figure 35 : Graphique représentant le pourcentage de patients obtenant une réponse clinique ou une rémission clinique lors de la phase d'induction (101).....	74
Figure 36 : Graphique représentant les réponses aux objectifs primaires et secondaires d'IM-UNITI (101).....	75
Figure 37 : Comparaison des critères primaires et secondaires de l'étude SEQUENCE (105).....	76
Figure 38 : Stylo de TREMFYA®/STELARA® (69,74).....	82
Figure 39 : Stylo d'ILUMETRI® (76).....	83

Figure 40 : Stylo de SKYRIZI® (75).....	83
Figure 41 : Seringue de TREMFYA® (74)	83
Figure 42 : Cartouche de SKYRIZI® (75).....	85

Liste des annexes

<i>Annexe 1 : Questionnaire DLQI (77).....</i>	<i>97</i>
<i>Annexe 2 : Score CDAI (124).....</i>	<i>98</i>
<i>Annexe 3 : Score SES-CD (125).....</i>	<i>98</i>
<i>Annexe 4 : Score Mayo (126).....</i>	<i>99</i>

Abréviations

AAC : Autorisation d'Accès Compassionnel

ATC : Adénosine TriPhosphate

CDAI : Croh's Disease Activity Index

CLA : Cutaneous Lymphocyte Antigen

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

CRP : Protéine C-Réactive

DASRI : Déchets d'Activité de Soins à Risque Infectieux

DLQI : Dermatology Life Quality Index

EBI3 : Epstein-Barr virus-induced gene 3

EMA : European Medicines Agency

Fab : Fragment antigen-binding

Fc : Fragment crystallizable

Fv : variable Fragment

HAS : Haute Autorité de Santé

HGPRT : Hypoxanthine Guanine PhosphoRibosyl-Transférase

IFN : Interferon

Ig : Immunoglobuline

IGA : Investigator Global Assesment

IL : Interleukine

ILC : Innate Lymphoid Cells

JAK : Janus-Kinase

LPS : Lipopolysaccharide

LT : Lymphocyte T

MC : Maladie de Crohn

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

NK : Natural Killer

PASI : Psoriasis Area Severity Index

PNN : PolyNucléaire Neutrophile

PRO : Patient Reported Outcome

RCH : Rectocolique Hémorragique

SALT : Skin-Associated Lymphoid Tissue

SES-CD : Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease

SNP : Polymorphisme Nucléotidique Unique

sPGA : static Physician Global Assessment

STAT : Signal Transducer and Activators of Transcription

TCR : T Cell Receptor

TGF : Transforming Growth Factor

Th : T helper

TLR : Toll-Like Receptor

TLSP : LymphoPoïétine Stromale Thymique

TNF : Tumor Necrosis Factor

Treg : T régulateur

VEGF : Facteur de Croissance de l'Endothélium Vasculaire

Introduction

L'interleukine-23 (IL-23) est une cytokine jouant un rôle dans l'inflammation et donc les processus de défense immunitaire au quotidien. Néanmoins, chez certains patients, sa production est anormalement augmentée ce qui conduit à une dérégulation du système immunitaire et notamment de l'axe IL-23/IL-17. Cette dérégulation entraîne donc une inflammation chronique et une auto-immunité à l'origine de l'apparition de maladie auto-immunes telles que les différentes formes de psoriasis, certaines pathologies rhumatismales ou encore les maladies inflammatoires de l'intestin.

L'IL-23 fait partie de la famille des interleukines 12 comprenant les seules interleukines hétérodimériques.(1) Elle partage également une de ses sous-unités avec l'IL-12. Cela explique donc le mécanisme du premier anticorps visant l'IL-23 à avoir été commercialisé : l'ustékinumab (Stelara ©) qui est un anticorps anti IL-12/IL-23 en ciblant cette sous-unité commune. Par la suite, les recherches ont permis de mieux connaître la structure de ces différentes interleukines et donc de développer des anticorps spécifiques à l'IL-23. Ainsi, il existe aujourd'hui trois anticorps anti IL-23 sur le marché : le guselkumab (Tremfya ©), le tildrakizumab (Ilumetri ©) et le risankizumab (Skyrizi ©).

Au départ, seul l'ustékinumab était utilisé à la fois pour le psoriasis et les maladies inflammatoire chroniques de l'intestin (MICI) et les anti-IL-23 sélectifs n'étaient utilisés que dans le psoriasis. Néanmoins, avec les dernières recherches sur ces médicaments, l'élargissement vers les MICI se profile avec une autorisation de mise sur le marché (AMM) récente pour le risankizumab suite à son autorisation d'accès compassionnel (AAC). Cela pourra conduire à une plus forte prescription de ces médicaments et donc à une présence plus importante dans les officines.

Ainsi l'objectif de cette thèse sera de présenter ces biothérapies. Tout d'abord nous présenterons l'IL-23, puis nous verrons les pathologies dans lesquelles elle est impliquée avant de s'intéresser aux thérapies la ciblant en remettant en perspective ces anticorps dans leur contexte de prescription et en étudiant également l'avantage de l'inhibition unique de l'action de l'IL-23 comparée à l'inhibition double anti-IL-12 et IL-23 de l'ustékinumab. Enfin nous verrons aussi comment apporter un conseil vis-à-vis de l'utilisation de ces biothérapies à l'officine.

Partie 1 : Présentation de l'IL-23

I) Famille des IL-12

1) Présentation générale

Les interleukines sont divisées en familles en fonction de leurs particularités structurales. Ainsi l'IL-13 est regroupée avec les IL-12, IL-27 et IL-35 et IL-39 dans la famille dite des IL-12. La particularité de cette famille est sa structure hétérodimérique. Malgré la particularité commune structurale de ces cinq IL, chacune possède un rôle bien différent et contrôle des fonctions immunitaires distinctes. On note néanmoins une dichotomie entre au moins quatre de ces IL : l'IL-12 et l'IL-23 sont pro-inflammatoires alors que l'IL-27 et l'IL-35 sont anti-inflammatoires.(1) L'IL-39 ayant été découverte récemment les études n'ont pas encore montré de propriétés pro ou anti-inflammatoires.(2) Néanmoins on peut noter que cette famille régule le système immunitaire dans des contextes infectieux, auto-immuns ou dans les cancers. Cela s'explique par leur capacité à interagir avec les lymphocytes (LT) CD4⁺ naïfs et à moduler leur différenciation soit en Th1, Th17 ou Treg. (3)

Chaque IL est composée de deux chaînes : une chaîne α qui, selon l'IL, est soit p19, p28 ou p35 et d'une chaîne β qui peut être soit p40, soit EBI3 (Figure 1). Ces chaînes se combinent différemment pour former les cinq IL de la famille selon les combinaisons présentées dans le Tableau 1 :

		Chaîne α		
Chaîne β		p19	p28	p35
	p40	IL-23	/	IL-12
	EBI3	IL-39	IL-27	IL-35

Tableau 1 : Membre de la famille des IL-12(4)



Figure 1 : Représentation schématique des cinq membres de la famille des IL-12(4)

Par ailleurs, la chaîne α de ces interleukines possède comme structure un faisceau de 4 hélices α caractéristique de la superfamille des IL-6 dont fait partie la famille des IL-12. La chaîne β est structurellement semblable au récepteur soluble de IL-6R α (sIL-6R α). (1) (4)

2) Présentation des récepteurs et de la signalisation

De la même manière, les récepteurs correspondants à cette famille d'IL sont des complexes de deux récepteurs qui peuvent s'arranger de différentes manières pour interagir avec plusieurs IL différentes. Les différents récepteurs entrant dans la composition des complexes de récepteurs sont : gp130, IL-12R β 1, IL-12R β 2, IL-23R et WSX-1. Ainsi, chaque IL interagit avec un complexe de deux de ces récepteurs, à l'exception de l'IL-35 qui interagit avec quatre complexes de récepteurs différents. Ces interactions sont représentées de manière schématique dans la figure 2 :

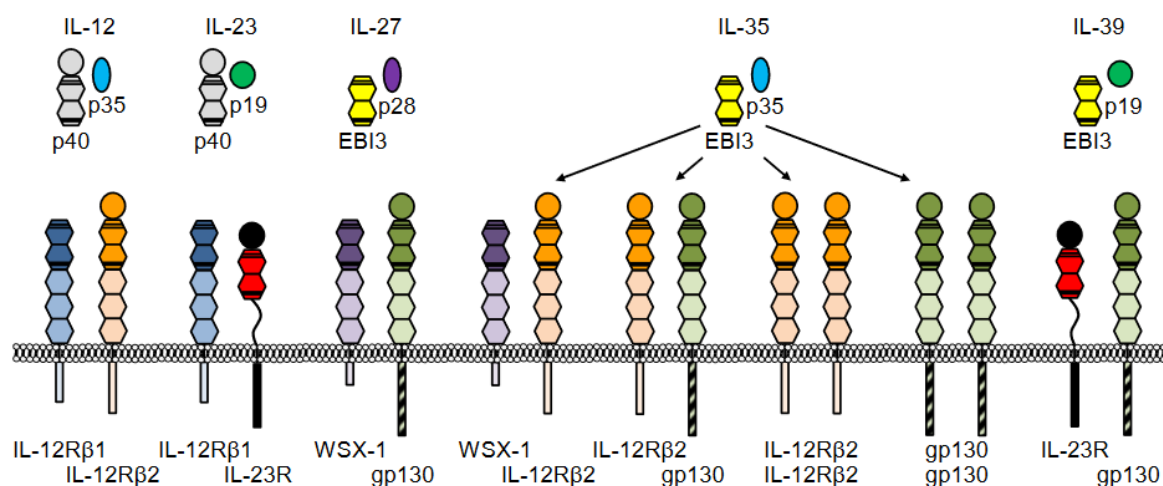


Figure 2 : Représentation schématique de la famille des IL-12 et de leurs récepteurs associés (4)

La signalisation entre les IL et leurs récepteurs se fait par la voie des JAK-STAT. Les JAK impliquées sont JAK2 et TYK2 et les STAT impliqués sont les STAT 1, 3 et 4. Ces tyrosines kinases sont essentielles au fonctionnement des liaisons IL – récepteurs étant donné que ces derniers n'ont aucune activité de kinase intrinsèque. Ainsi, le signal s'effectue de cette façon : la liaison d'un IL avec son récepteur va induire la dimérisation des récepteurs ce qui va activer la JAK. La JAK activée va phosphoryler les résidus tyrosine présents dans la queue cytoplasmique des récepteurs ce qui va permettre l'activation des STATs et enfin, la différenciation des LT naïfs. (4)

Si l'on s'intéresse de plus près au récepteur de l'IL-23, on constate qu'il est

composé de l'IL-12R β 1 et du IL-23R (Figure 2). De plus, c'est STAT3 qui est majoritaire dans la signalisation de cette cytokine. De ces deux récepteurs, seul l'IL-23R transmet le signal à STAT3. À l'inverse, l'IL-12R β 1 ne comporte aucune tyrosine permettant l'activation de STAT3.(4,5) Ce récepteur est donc considéré comme un récepteur aidant à lier le ligand. Sur l'IL-12R β , on retrouve deux motifs qui servent à la fixation des JAK (JAK2 et TYK2 dans la signalisation de l'IL-23) : Box1 qui est nécessaire à la fixation des JAK sur le complexe de récepteurs et Box2 qui permet l'activation complète des JAK. Sur l'IL-23R on retrouve également un site qui permet la fixation de JAK2 et qui est obligatoire à la transmission du signal. Ce site correspond à la séquence d'acides aminés E455 à E479. Un second site a été identifié indispensable à la transmission du signal mais non nécessaire à la fixation de JAK2 : la séquence I403 à E417. En résumé, comme on peut le voir sur le schéma ci-dessous, la signalisation se fait grâce à l'association de deux récepteurs : l'IL-12R β 1 qui sert de récepteur aidant (HR : helping receptor) qui permet la fixation des JAK et d'un récepteur qui va transmettre le signal (ST : signal transducer) à proprement parler : l'IL-23R. Sur ce dernier on retrouve deux zones : une qui va permettre la fixation des JAK (JAS : Janus Kinase Association Site - I403 à E417) et une pour recruter les STATs (SRS : STAT recruitment site - E455 à E479).

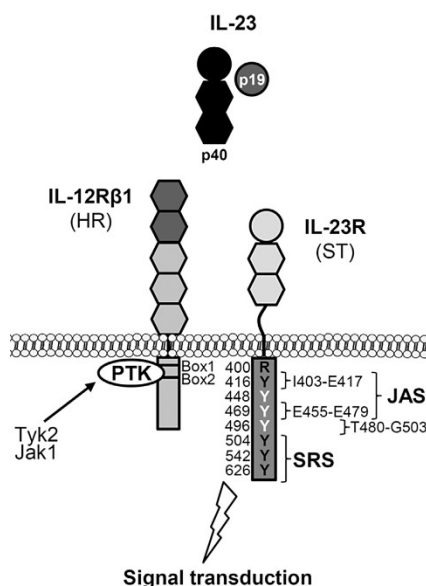


Figure 3 : Schéma du récepteur à l'IL-23 avec ses différents sites d'intérêt (5)

Une fois les STATs recrutés, l'IL-23 va également permettre l'hétérodimérisation entre STAT3 et STAT4 à l'origine d'une action pro-inflammatoire grâce à la production d'autres cytokines et la polarisation des lymphocytes en Th17.(3)

3) Présentation des différents membres

1) IL-23

L'IL-23 est la deuxième interleukine de la famille à avoir été découverte, dix ans après l'IL-12. Comme indiqué précédemment, l'IL-23 est composée de deux sous-unités (IL-23p40 et IL-23p19). La production simultanée de ces deux sous-unités dans la même cellule conduit à leur liaison par la création de ponts disulfures. Les cellules sécrétant l'IL-23 sont principalement les cellules présentatrices d'antigène (CPA) activées de la peau et des muqueuses : les lymphocytes B, les macrophages, les monocytes et les cellules dendritiques. La sécrétion par ces cellules se fait à la suite de la fixation des ligands des pathogènes microbiens avec les récepteurs Toll-like (TLR) des CPA. De plus, cette sécrétion est améliorée par des interactions entre CD40 et CD40L. (1,3) La production d'IL-23 permet ainsi à l'organisme de se défendre contre ces pathogènes par l'activation de l'axe IL-23/IL-17. Cet axe débute par la différenciation des lymphocytes T naïfs en LT Th17 par l'action entre autres de l'IL-6 et du TGF- β (Figure 4). Cette étape est importante car les LT naïfs ne possèdent pas l'IL-23R ce qui explique pourquoi l'IL-23 ne peut pas à elle seule permettre la différenciation en Th17. C'est donc ces autres cytokines qui vont induire l'expression de l'IL-23R. Une fois les Th17 activés, l'IL-23 va pouvoir jouer son rôle : stabiliser et permettre l'augmentation du nombre de LT Th17 qui vont à leur tour produire des cytokines pro-inflammatoires dont principalement l'IL-17, l'IL-22 et le TNF. Ce sont ces cytokines qui vont participer à la défense contre les agents bactériens ou fongiques. (1,3,6)

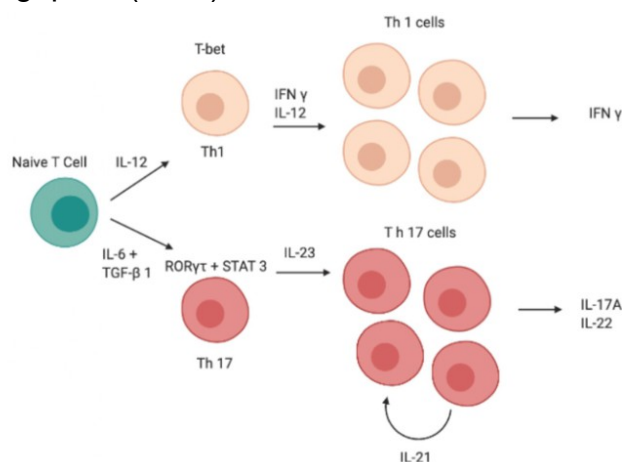


Figure 4 : Schéma de la différenciation et de la prolifération des LT Th17. (6)

Au niveau intestinal, les bactéries commensales stimulent la différenciation des LT Th17 via l'IL-23. Ce mécanisme permet de garder un niveau d'immunité

permanent au niveau d'une zone sensible aux pathogènes. De plus, il est observé qu'un taux important de LT Th17 associé à la présence des bactéries commensales vont stimuler la production d'IL-25 par les cellules épithéliales intestinales. L'IL-25 agit directement sur les macrophages intestinaux pour inhiber l'expression d'IL-23 induite par les TLR. Ce mécanisme permet de conserver une homéostasie des processus inflammatoires au niveau intestinal et de permettre en parallèle la défense contre les micro-organismes et d'empêcher une hyper-inflammation. (3,7,8)

L'IL-23 joue également un rôle ambivalent dans l'immunité tumorale avec des propriétés à la fois pro- et anti-tumorales. Premièrement, son côté pro-tumoral a été démontré en 2006 par Langowski et al. : le blocage de la production d'IL-23 chez la souris conduisait à une augmentation de lymphocytes T cytotoxiques qui permettaient de protéger les souris du cancer. De plus, on observe que lorsque les cellules cancéreuses produisent de l'IL-6, du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et/ou de CCL22, ces molécules recrutent des macrophages associés à la tumeur qui produisent de l'IL-23. L'intérêt de l'IL-23 pour les cellules cancéreuses réside dans la différenciation et la production des Th17 et donc d'IL-17. Cette dernière va activer le facteur NFκB qui régule les gènes responsables du recrutement des macrophages associés aux tumeurs. De plus l'IL-17 induit la production des facteurs angiogéniques tels que le VEGF ou la prostaglandine E2 (PGE₂) qui permettent à la tumeur de se développer. On observe donc un effet pro-tumoral qui est surtout dû à un effet suppressif de l'immunité anti-tumorale en maintenant un taux élevé de LT Th17 et donc de IL-17 propice aux tumeurs.

À l'inverse, un effet activateur de l'immunité anti-tumorale a pu être observé grâce à l'IL-23 en boostant les fonctions des cellules immunitaires dans l'environnement tumoral. Par exemple, l'IL-23 augmente l'expression de son récepteur sur les cellules lymphoïdes innées de type 3, les granulocytes et les cellules NK qui exercent à leur tour leur effet pro-inflammatoire via la production de cytokines et leurs fonctions cytotoxiques. On constate donc un effet sur la régulation tumorale de l'IL-23 qui va varier en fonction du contexte. (2)

2) IL-12

1) Sécrétion et régulation

L'IL-12 est la première cytokine découverte et donc celle qui a donné son nom à la famille des IL-12. Elle est également sécrétée par les macrophages et les cellules dendritiques à la suite d'une stimulation par des organismes pathogènes. Lors de la production de ses deux chaînes, il est à noter que la chaîne lourde (IL-12p40) est produite en large excès comparé à l'IL-12p35.(3,9,10) La production de l'IL-12 est donc induite par les micro-organismes qui vont se lier aux TLR des cellules immunitaires. D'autres cytokines (l'IFN- γ , l'IL-4 ou encore l'IL-13) vont également augmenter la production d'IL-12 par ces cellules. Enfin un dernier signal pour la production de l'IL-12 est l'interaction directe entre les lymphocytes T et les CPA via la voie CD40-CD40L. À l'inverse, il existe des inhibiteurs de la sécrétion de l'IL-12 : l'IL-10 est la principale cytokine jouant ce rôle. Elle bloque la transcription des deux gènes codant pour l'IL-12. L'IL-10 joue donc un rôle crucial en contrôlant le pouvoir inflammatoire de l'IL-12 : il est montré chez la souris déficiente en IL-10 une mort due à une réponse inflammatoire non contrôlée en réponse à un pathogène. (9)

2) Rôle immunologique

Le rôle principal de l'IL-12 est de réguler la réponse immunitaire entre les lymphocytes Th1 et Th2. La réponse Th1 se caractérise par les sécrétions d'IL-2, TNF α et IFN γ et intervient essentiellement dans les réactions de type cellulaire alors que la réponse Th2 est responsable d'une sécrétion d'IL-4, IL-5, IL-10 et joue un rôle important dans la réponse immunitaire humorale. L'IL-12 va promouvoir une réponse Th1 de trois manières (Figure 5).

-Premièrement, lors de la première rencontre avec l'antigène, elle oriente la différenciation des LT naïfs en LT Th1 qui sont capables de produire de l'IFN- γ .

-Deuxièmement, elle sert de co-stimulus aux LT Th1 pré-existants pour la sécrétion d'IFN- γ .

-Enfin, elle stimule le développement de la population de LT Th1 à partir de la population de LT mémoires dormant.

Ainsi, via l'IL-12, on observe une réponse Th1 et donc une forte sécrétion d'IFN- γ . (9,10) Une réponse Th1 est considérée comme une réponse contre les micro-organismes intracellulaires tels que les bactéries et les champignons. Enfin, l'IL-12 stimule également la production d'IFN- γ par les cellules NK.

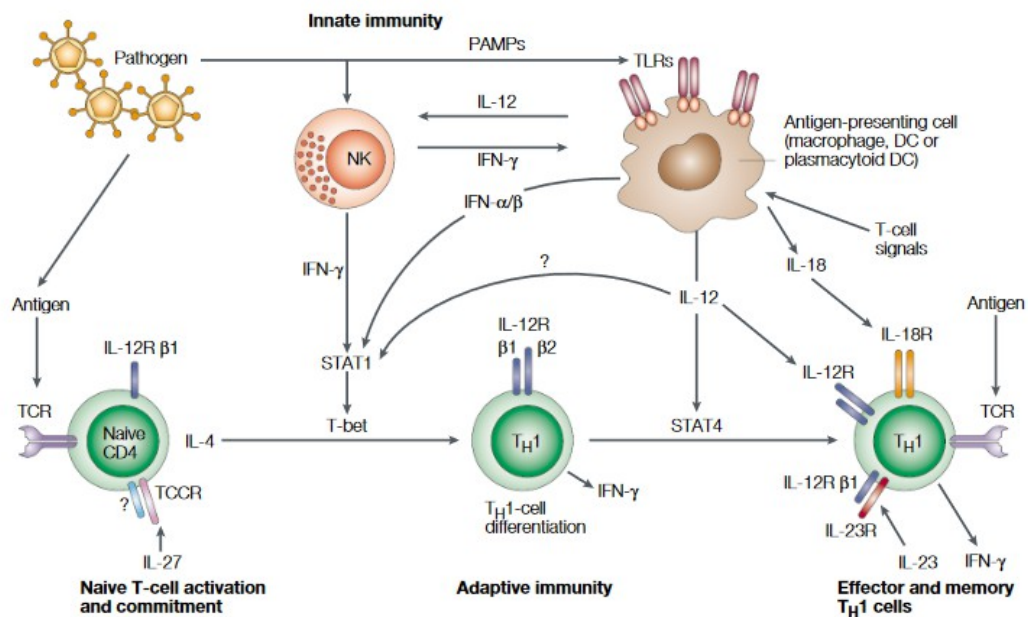


Figure 5 : Schéma de l'action de l'IL-12 dans la différenciation LcT naïfs et LcT Th1 (9)

3) IL-27

1) Sécrétion et régulation

Le troisième membre de cette famille est l'IL-27. Elle est également sécrétée par les cellules présentatrices d'antigène mais d'autres types de cellules également : les cellules plasmiques, endothéliales et épithéliales sécrètent aussi l'IL-27. La sécrétion s'effectue à la suite de plusieurs signaux possibles (Figure 6) : tout d'abord un stimulus microbien via les TLR peut conduire à la production d'IL-27. L'autre signal passe via les récepteurs CD40 et 4-1BBL de la famille du TNF. Ces deux signaux conduisent tout d'abord à la formation de NfκB qui débute la transcription de l'IL-27. Cette transcription est stimulée par la suite via les INF de type I et II qui vont engager STAT 1 pour agir en synergie avec le NfκB et augmenter la production d'IL-27. La production d'IL-27 est inhibée par deux moyens: d'une part la libération d'ATP par les cellules mortes voisines qui se lie aux récepteurs purinergiques (P2R) et d'autre part la liaison de la fraction C5a du complément à son récepteur C5aR. Cela peut laisser penser que lorsqu'une lésion se répare, la quantité de cellules mortes diminue et l'activation du complément est réduite ce qui permet la production d'IL-27 pour aider à diminuer l'inflammation local. (11)

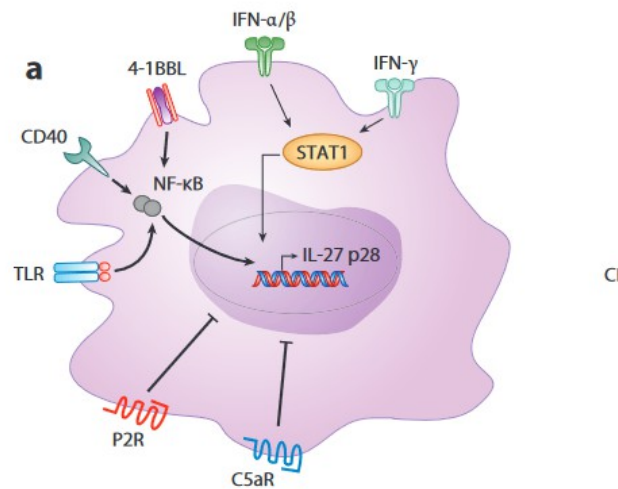


Figure 6 : Schéma de la production et de la régulation de l'IL-27 (11)

2) Fonctions immunologiques

À l'inverse des deux interleukines précédentes, l'IL-27 présente une activité plutôt anti-inflammatoire (Figure 7). Tout d'abord, l'IL-27 induit de nombreux phénotypes de lymphocytes T produisant de l'IL-10, connue pour son rôle de limitateur de l'inflammation induite par des pathogènes. De plus, l'IL-27 permet l'expansion et la survie des LT régulateurs : l'IL-27 est nécessaire pour le développement du phénotype T-bet⁺, CXCR3⁺ Treg au niveau des sites inflammatoires. Ce phénotype produit de l'IL-10 et supprime donc les réponses effectrices spécifiques inflammatoires. L'IL-27 augmente également l'expression des récepteurs inhibiteurs PD-1 et CTLA-4 par les Treg. D'autre part, l'IL-27 bloque les réponses Th2 et Th17, en bloquant respectivement l'expression de GATA3 qui est un facteur clé de la réponse Th2 et l'expression de RORα et de RORγt qui permettent le développement Th17. Enfin, l'IL-17 possède aussi une action directe sur les cellules dendritiques en diminuant leur capacité à présenter les antigènes et en augmentant leur expression de PD-L1. Ces deux actions diminuent donc fortement l'activation des lymphocytes T. (11)

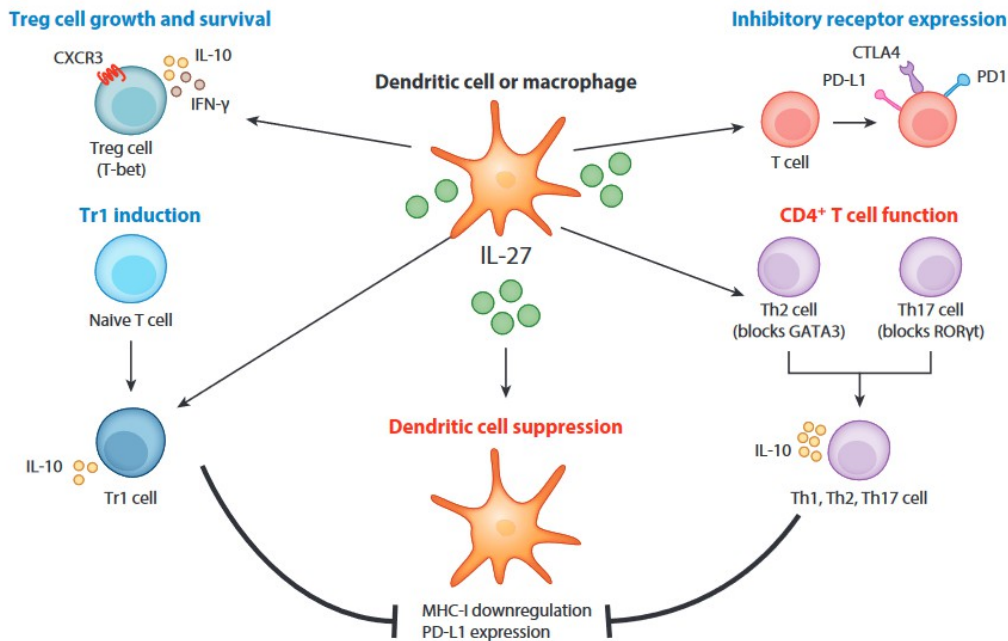


Figure 7 : Schéma des différentes actions anti-inflammatoires de l'IL-27 (11)

4) IL-35

1) Sécrétion et régulation

L'IL-35 est sécrétée majoritairement par les lymphocytes Treg qui expriment à la fois Ebi3 et p35, ses deux chaînes. Il est à noter que les Treg n'expriment aucune autre chaîne α de la famille des IL-12 et ne peuvent donc produire aucune autre cytokine de cette famille. La production d'IL-35 se fait suite à l'activation des Treg par stimulation des récepteurs aux des lymphocytes T (TCRs). Il existe deux types de Treg : les Treg naturels (nTreg) qui sont formés dans le thymus et les Treg inducibles (iTreg) qui se forment en périphéries suite au contact avec un antigène. Il existe plusieurs sous types de iTreg dont iTr35 qui exprime l'IL-35.(12) La présence de cellules T effectrices est également nécessaire à la production de l'IL-35 car elles augmentent fortement l'expression des gènes des deux chaînes. À l'inverse, on note une régulation négative de cette expression en l'absence des cellules T effectrices. (12,13) Par ailleurs, la particularité de l'IL-35 se situe au niveau de son récepteur qui se compose des sous-unités IL-12R β 2 et gp130. L'IL-35 peut donc se lier soit à un hétérodimère des deux chaînes soit à un homodimère d'une chaîne ou de l'autre. La

liaison à l'hétérodimère entraîne l'activation des JAK-STAT avec les STAT 1 et 4 . En revanche, si l'IL-35 se lie à un homodimère de son récepteur, seule une des deux STAT sera activée, respectivement la STAT 1 pour l'homodimère gp130/gp130 et la STAT 4 pour l'homodimère IL-12R β 2/ IL-12R β 2. L'IL-35 peut se lier également avec un autre récepteur : l'IL-12R β 2/WSX-1 pour une action au niveau des lymphocytes B via la voie STAT1 et 3 (Figure 8). (3,12–14)

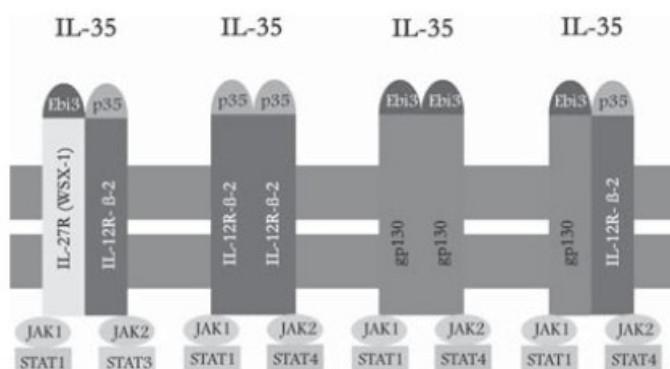


Figure 8 : Schématisation des différents récepteurs de l'IL-35 (3)

2) Fonctions immunologiques

L'IL-35 possède des propriétés fortement immunosuppressives en bloquant la prolifération des lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺. Ce blocage s'effectue par l'arrêt en phase G1 de leur cycle cellulaire ; sans faire intervenir d'apoptose. De plus, L'IL-35 bloque également les réponses de type Th17 en empêchant la différenciation des LT CD4⁺ en LT Th17 effecteurs. Au vu de cette activité immunosuppressive, l'IL-35 est impliquée dans de nombreuses pathologies inflammatoires, les maladies coronariennes et certains cancers. Par exemple, chez les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë, le développement de la maladie est associé à un taux plasmatique élevé d'IL-35. L'IL-35 peut aussi participer à une tolérance infectieuse : l'IL-35 peut causer la différenciation de LT CD4⁺ Foxp3⁻ en iT35 qui vont à leur tour produire de l'IL-35. Cette production d'iTr35 se fait localement dans plusieurs maladies ou cancers où un taux élevé d'iTr35 est retrouvé alors qu'un taux négligeable est mesuré dans la rate. Les iT35 bloquent la prolifération de lymphocytes IL-35 dépendante permettant l'installation d'une tumeur ou d'une infection. (1,3,12,15)

5) IL-39

1) Sécrétion et régulation

La dernière IL à avoir intégré la famille des IL-12 est l'IL-39, il existe donc encore beaucoup d'inconnues à son sujet. Les deux sous-unités de l'IL-39 sont sécrétées par les lymphocytes B activés par les lipopolysaccharides (LPS) et leur sécrétion est en lien direct avec la durée de la stimulation par les LPS. De plus, lors de l'inhibition des lymphocytes B par l'IFN- γ on note une nette diminution du taux d'IL-39. Les cellules dendritiques et les macrophages sont également capables de sécréter de l'IL-39. Celle-ci agit au travers du récepteur IL-23R/gp130 et via la voie JAK-STAT (les JAK impliquées étant encore non identifiées) afin de phosphoryler STAT1 et STAT3 (Figure 9). (16,17)

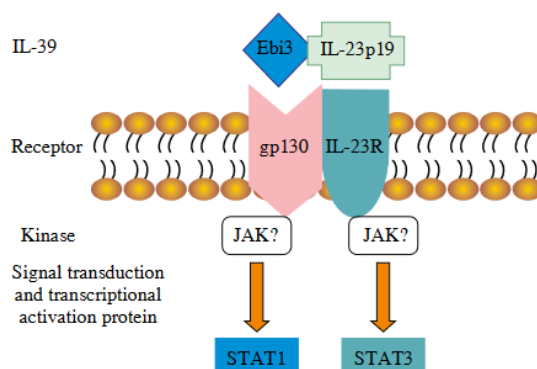


Figure 9 : Schéma de l'IL-39 et de sa voie de signalisation. (17)

2) Pathologies concernées par l'IL-39

L'IL-39 est une cytokine à priori pro-inflammatoire mais dont les modes d'action ne sont pas encore totalement élucidés. Néanmoins on retrouve des corrélations entre certaines maladies et un taux augmenté d'IL-39. La première pathologie où ce lien a été noté est le lupus : il a été démontré une augmentation de la population de lymphocytes B produisant de l'IL-39 d'une part et une diminution de la sévérité des symptômes lors de l'inhibition d'IL-39 d'autre part. D'autres études montrent des liens entre l'IL-39 et certains cancers (pancréas, poumon), d'autres maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde) et d'autres pathologies (maladies du foie, syndrome coronarien aigu). (2,16–19)

Partie 2 : Pathologies concernées par l'IL-23

1) Le psoriasis

1) Épidémiologie

Le psoriasis est une maladie chronique, non contagieuse et caractérisée par une auto-immunité trop importante. Elle touche principalement la peau mais peut également toucher les articulations. Les symptômes les plus fréquents sont des plaques lésionnelles rouges recouvertes de squames blanches et sèches associées à des démangeaisons et des irritations. Ces plaques sont souvent situées au niveau des zones de frottements telles que les genoux, les coudes mais aussi le cuir chevelu. Dû à l'aspect disgracieux de ces plaques, le psoriasis peut engendrer une exclusion sociale et possède donc un aspect psychologique important.

Cette maladie a pour causes une part génétique avec une prédisposition à en être atteint si les parents le sont déjà, et d'autre part une inflammation chronique de la peau qui dérégule la production des cellules de l'épiderme : les kératinocytes. Ceux-ci vont se renouveler précocement ce qui conduit donc à une hyperkératinisation de la peau.

En Europe, environ 2% de la population présente un psoriasis, avec 70 à 80% des patients avec une forme légère. En effet, le psoriasis se décline sous plusieurs formes que nous allons détailler. (20–22)

2) Les différentes formes de psoriasis

1) Le psoriasis en plaques

Le psoriasis en plaques, ou psoriasis vulgaire, est la forme la plus courante de psoriasis, représentant environ 90% des cas. Les lésions sont ici bien démarquées, sous forme de plaques érythémateuses recouvertes par des squames blanchâtres (Figure 10). Elles sont souvent situées de manière symétrique, sur les genoux ou les coudes. Les plaques peuvent être éparées ou couvrir de grandes zones. Dans les cas les plus extrêmes et les plus graves, le psoriasis peut couvrir le corps entier : c'est l'érythrodermie. Ce cas de figure peut entraîner une dérégulation de la thermorégulation de la peau conduisant à une hypothermie, des changements métaboliques (anémie, hypoalbuminémie) et un risque cardiaque. L'érythrodermie

est donc une complication rare mais grave du psoriasis et représente une urgence. (20–22)

Par ailleurs le psoriasis en plaques se manifeste également au niveau du cuir chevelu chez 75 à 90% des patients. Les lésions sont semblables à celles sur le corps avec des squames bien sèches qui ne collent pas les cheveux. Ce type de psoriasis peut être accompagné d'une alopecie. (20)

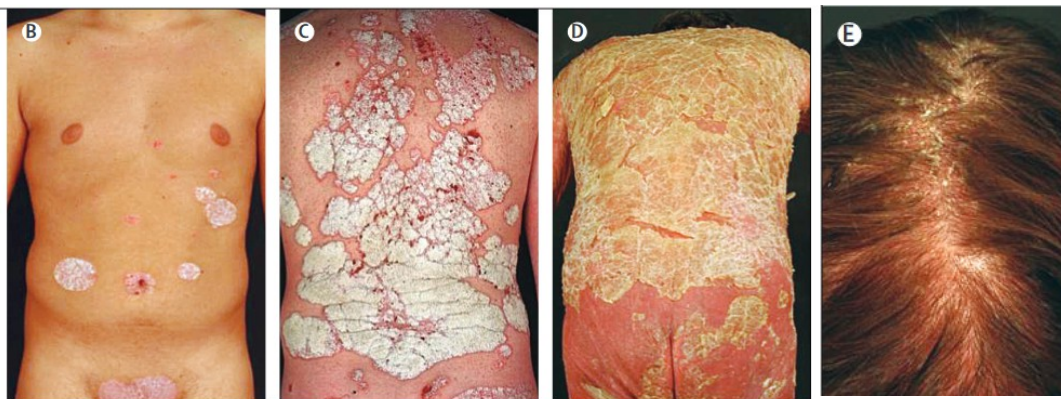


Figure 10 : Différentes formes de psoriasis en plaques : plaques éparses (B), plaques étendues (C), érythrodermie (D) et psoriasis du cuir chevelu. (20)

2) Le psoriasis en gouttes

Ce type de psoriasis apparaît souvent chez les enfants suite à une infection du tractus respiratoire par un streptocoque β -hémolytique (tonsillite, pharyngite). Ce psoriasis se présente sous formes de nombreuses papules faisant entre 2 et 10 millimètres, le plus souvent sur le tronc mais également sur les membres ou la tête (Figure 11). En général, ces lésions sont spontanément résolutives et ne prédisent pas toujours un psoriasis en plaques chronique par la suite : environ 30% des enfants ayant eu un psoriasis en gouttes développeront un psoriasis chronique à l'âge adulte.



Figure 11 : Psoriasis en gouttes (20)

3) Le psoriasis des ongles

Le psoriasis des ongles se manifeste par des dépressions ponctuées et des décolorations de la matrice unguéale (Figure 12). Les décolorations sont souvent des tâches jaune-orangées surnommées « tâches d'huiles » sous l'ongle. L'ongle peut également s'épaissir et devenir dystrophique ou alors se détacher de la base ou des côtés de l'ongle. Ce type de psoriasis est assez fréquent chez les patients atteints de psoriasis (de 50% pour un psoriasis en plaques à 90% en cas de rhumatisme psoriasique). Il peut être assez bénin s'il ne s'agit que de colorations voire handicapant en cas de dystrophie importante de l'ongle. (20–22)

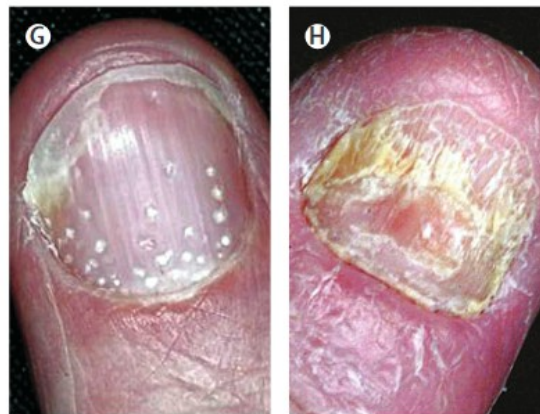


Figure 12 : Psoriasis des ongles avec simples « tâches d'huile » (G) ou dystrophie importante (H) (20)

4) Le psoriasis inversé

À l'inverse d'un psoriasis en plaques, le psoriasis inversé touche les zones de plis (creux des genoux, des bras). Les lésions présentées sont rouges, brillantes et bien démarquées (Figure 13). Il n'y a pas de squames à cause des frictions et de l'humidité dans ces zones. (20,22)



Figure 13 : Psoriasis inversé (20)

5) Le psoriasis pustuleux

Le psoriasis pustuleux se caractérise par des pustules blancs stériles. Il peut être généralisé avec de nombreux pustules qui peuvent s'unir pour former de grandes étendues de plaques, une peau rouge inflammatoire et de la fièvre. Il peut se déclencher suite à l'arrêt brusque d'un traitement systémique, une infection ou un traitement topique trop fort. Il s'agit d'une urgence à traiter.

L'autre forme de psoriasis pustuleux est une forme localisée le plus souvent aux paumes de mains et aux plantes de pieds. C'est le psoriasis palmoplantaire (Figure 14). Les pustules sont blancs-jaunâtres et peuvent tourner vers un brun sombre. En dessous de ces pustules on retrouve un érythème associé à des squames. (20–22)



Figure 14 : Psoriasis palmoplantaire (22)

6) Le psoriasis rhumatismal

Le psoriasis peut aussi se découvrir au travers de rhumatismes sans avoir de lésions associées. Ces douleurs sont dues à des arthrites inflammatoires séronégatives et touchent principalement les articulations interphalangiennes distales des doigts et orteils. Il se présente comme tous les rhumatismes par des rougeurs, des douleurs, un gonflement et une chaleur au niveau de l'articulation (Figure 15). (21)



Figure 15 : Psoriasis rhumatismal (20)

3) Physiopathologie du psoriasis.

1) Les causes du psoriasis

Le psoriasis est une maladie multi-factorielle avec de nombreux éléments à prendre en compte : ses causes sont à la fois génétiques et environnementales à l'origine d'une réponse immunitaire trop importante.

D'un point de vue génétique, 9 régions génomiques comportant de nombreux gènes du psoriasis ont été étudiées. Cette étude a mis en évidence qu'un locus d'une de ces régions est particulièrement sensible et nommé PSORS1 (Psoriasis Susceptibility 1). Il est situé sur le chromosome 6p21 et est impliqué dans l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I et donc la présentation des antigènes. Il est associé à une apparition plus précoce d'un psoriasis ainsi qu'à une maladie plus sévère et instable. PSORS1 compte aussi pour 35 à 50% de la transmission génétique du psoriasis. On notera par ailleurs l'implication d'autres gènes codant par exemple pour l'IL-23 ou son récepteur, l'IL-12 ou encore des gènes impliqués dans la présentation des antigènes. (23,24)

Une des causes principales du psoriasis est l'agression mécanique que va subir la peau. Ces agressions sont connues sous le nom de phénomène de Koebner, défini par l'apparition d'une dermatose suite à un traumatisme. Ce traumatisme peut être de différentes natures : grattage, piqûre, brûlure, coupure etc... La durée entre le traumatisme et l'apparition du psoriasis est en moyenne de 10 à 20 jours mais peut parfois varier entre une très courte durée (3 jours) jusqu'à une réponse très tardive (2 ans). Ce délai reflète le degré de sensibilité du patient au phénomène de Koebner. La réponse du patient face à ce phénomène peut être divisée en quatre catégories :

-Réponse au Koebner maximale : les lésions vont se développer sur la totalité du site traumatique.

-Réponse au Koebner minimale: les lésions vont se développer dans quelques zones focales.

-Réponse au Koebner abortive : les lésions vont apparaître suite au traumatisme mais vont disparaître spontanément en quelques jours (de 12 à 20 jours).

-Absence de réponse suite à un traumatisme. (25)

Le stress psychologique peut également causer un psoriasis. L'association entre les deux est encore non élucidée mais de nombreux patients souffrent d'une

poussée après un événement stressant. Enfin, de nombreux facteurs influent sur la pathologie : les épisodes infectieux (principalement les angines bactériennes à *Streptocoque* ou les infections due à un staphylocoque doré), le mode de vie (tabac, alcool, obésité...) ou encore certains médicaments (β -bloquants, sel de lithium, inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les antipaludéens de synthèse par exemple).(23)

2) Rappels physiologiques de la peau

La peau est constituée de trois couches principales : l'épiderme, le derme et le tissu adipeux. Dans la première couche, l'épiderme, on retrouve de nombreux kératinocytes ainsi qu'une population de CPA caractéristique de cette zone : les cellules de Langerhans. Le derme contient du tissu conjonctif composé de collagène, les vaisseaux sanguins et les appendices de la peau : les follicules pileux et les glandes sébacées. On y retrouve aussi des cellules de l'immunité innée (Figure 16).

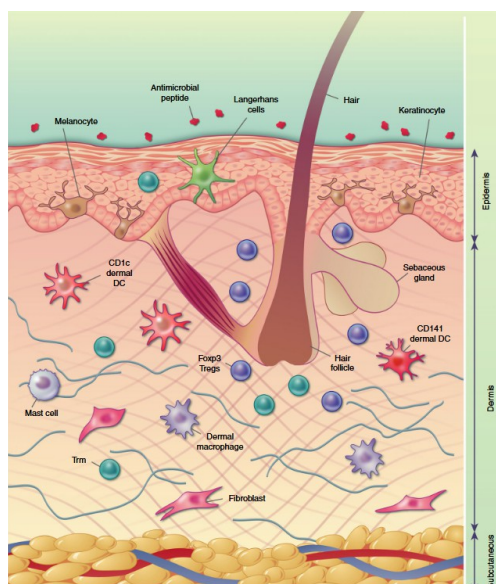


Figure 16 : Schéma de la peau et de ses cellules (26)

Dans une peau saine, les kératinocytes de l'épiderme subissent une différenciation progressive : les cellules prolifératives de la couche basale vont d'abord devenir des kératinocytes épineux puis granuleux dans la couche granulaire. À ce niveau, les kératinocytes vont sécréter plusieurs molécules de l'immunité innée tels que des peptides antimicrobiens. En poursuivant leur différenciation, les kératinocytes granuleux vont devenir des cornéocytes : ce sont des cellules mortes ayant perdu leur noyau mais pouvant se connecter entre elles grâce aux cornéodesmosomes. Cette connexion permet aux cornéocytes de former la couche cornée de la peau qui constitue une barrière physique: elle empêche les pertes d'eau

vers l'extérieur et la pénétration des agents microbiens vers l'intérieur. (27)

D'un point de vue immunitaire, la peau est reconnue comme un tissu lymphoïde spécialisé et ses éléments cellulaires immunitaires sont appelés *skin-associated lymphoid tissue* (SALT). Une peau saine contient une population importante de LT mémoire effecteur exprimant le *cutaneous lymphocyte antigen* (CLA+) pour permettre une immunité protectrice de la peau. Également, les kératinocytes synthétisent du CCL27, une chimiokine attirant les LT CLA+ circulants vers la peau non inflammatoire. Ainsi, dans une peau saine, on retrouve une large population de LT et la capacité d'en recruter davantage créant un état de tolérance immunitaire.

En cas d'infection, de blessure ou de stimulation par une cytokine, l'épiderme peut participer à l'immunité innée ou adaptative. D'une part, les cellules de Langherans, une fois activées par un antigène, migrent hors de l'épiderme pour activer la réponse immunitaire adaptative, le plus souvent de type TH22. Les LT Th22 sont caractérisés par la production d'IL-22. D'autre part, les kératinocytes peuvent :

- sous l'influence de l'IL-22, proliférer pour accélérer l'élimination des kératinocytes et des pathogènes à la surface de la peau,

- augmenter la synthèse des molécules effectrices de l'immunité innée telles que les peptides antimicrobiens,

- produire des cytokines pour diriger la migration de nouvelles populations de LT et de cellules immunitaires vers la peau. (Figure 17).

Au niveau du derme, on retrouve des cellules dendritiques qui vont soit reconnaître les antigènes exogènes (par exemple les bactéries) pour les présenter via des molécules du CMH-II aux LT CD4+, soit reconnaître les antigènes endogènes (par exemples les particules virales) et les présenter via des molécules du CMH-I à la fois aux LT CD8+ cytotoxique et aux LT CD4+ pour générer une mémoire immunitaire à long terme. On retrouve également dans le derme des macrophages qui vont jouer leur rôle habituel de défense ainsi que de sécrétion de cytokines. (27)

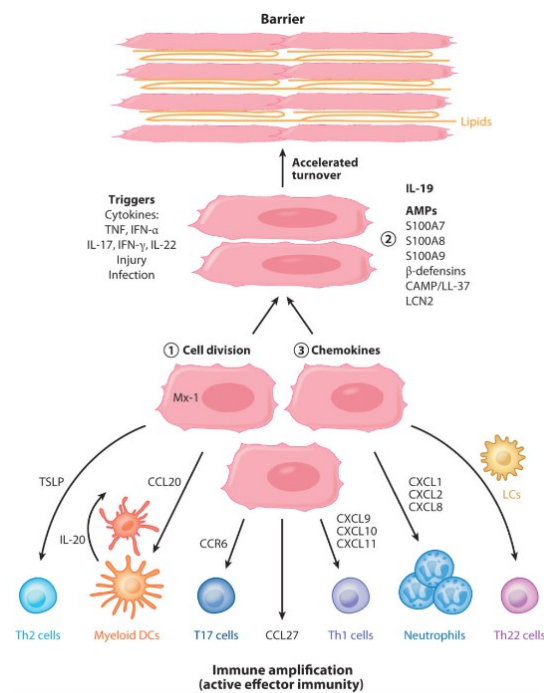


Figure 17 : Éléments d'une peau inflammatoire (27)

3) Processus immunologique du psoriasis

Dans une peau psoriasique, suite à un stimulus déclenchant, les kératinocytes produisent de façon exagérée des peptides antimicrobiens avec principalement le LL37 (LL37 est un résidu de 37 peptides de cathélicidine et est le principal peptide antimicrobien retrouvé dans le psoriasis (28)) et aussi des β -défensines (Figure 18). Ces peptides se lient à l'ADN des cellules endommagées avoisinantes ce qui conduit les cellules dendritiques plasmacytoïdes à produire de l'INF α . L'INF- α permet la maturation et l'activation des cellules dendritiques myéloïdes qui vont devenir des CPA interagissant avec les LT naïfs et produisant du TNF- α et de l'IL-23, IL-12 et IL-6. Ces cytokines activent les réponses immunologiques via la prolifération des kératinocytes et le recrutement des neutrophiles au niveau des sites inflammatoires. Les kératinocytes amplifient la réponse inflammatoire en produisant les peptides antimicrobiens ainsi que d'autres cytokines et chimiokines. De plus, ils secrètent de l'IL-36 qui va permettre la transcription de plusieurs médiateurs de l'inflammation et recruter des PNN. L'IL-12 et l'IL-23 produites par les CPA activent également l'immunité adaptative en développant des réponses Th1, Th17 et Th22. Les LT CD4+ de type Th1 vont produire de l'IFN- γ et du TNF- α en grandes quantités alors que les LT CD4+ de type Th17 et Th22 vont produire respectivement de l'IL-17 et de l'IL-22. L'axe IL-23/IL-17 joue ainsi un rôle majeur dans le développement du psoriasis comme nous le détaillerons plus tard. Toutes ces molécules produites activent les

kératinocytes et la production de nouvelles cytokines pro-inflammatoires, à l'origine d'une boucle d'auto-amplification. L'activation des kératinocytes va conduire à leur prolifération fortement accrue ainsi qu'à un défaut de leur différenciation terminale. (27,29–31) C'est cette activation qui va donner les plaques de psoriasis avec l'aspect histologique suivant :

- une hyperkératose (hyperprolifération de l'épiderme) avec parakératose (rétention des noyaux des kératinocytes),
- une absence de couche granuleuse,
- une acanthose (hyperprolifération du derme). (32)

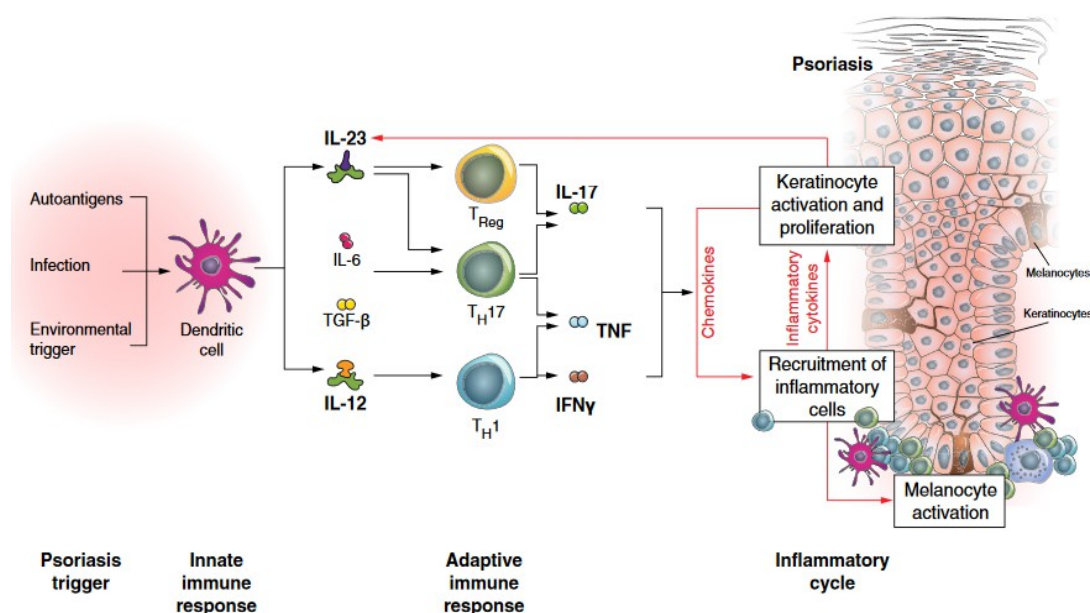


Figure 18 : Physiopathologie du psoriasis (30)

4) Importance de l'axe IL-23/IL-17

Initialement, la réponse immunitaire du psoriasis était principalement de type Th1 avec l'implication de l'IL-12 et de l'IFN γ . Ceci était dû à une erreur d'attribution de la sous-unité p40 à l'IL-12 plutôt qu'à l'IL-23, cette sous-unité étant retrouvée en proportions importantes dans une peau lésionnelle. Néanmoins, d'autres études ne montraient pas d'augmentation de la sous-unité IL-12p35 mais plutôt une forte concentration de la sous-unité p19 démontrant ainsi le rôle majeur de l'IL-23 et non de l'IL-12 dans le psoriasis (30,33). Dans cet axe IL-23/IL-17, l'IL-23 va jouer le rôle de cytokine régulatrice afin de maintenir le phénotype Th17 alors que l'IL-17 va jouer le rôle de cytokine effectrice des fonctions immunitaires adaptatives.

Comme mentionné, l'IL-23 va permettre de préserver un phénotype Th17 et donc de continuer la production d'IL-17 et de TNF. En revanche, l'IL-23 ne permet pas la différenciation des LT naïfs en LT Th17. En effet les LT naïfs n'expriment pas le récepteur IL-23R. Ainsi, comme expliqué précédemment, l'action de l'IL-6 et du TGF- β est primordiale pour la différenciation puis l'action de l'IL-23 via STAT3 pour prolonger le phénotype Th17.

L'IL-17, présente sous six isoformes possibles (IL-17A-F), est donc produite majoritairement par les LT CD4⁺ Th17 mais aussi par les LT CD8⁺, les LT NK et les PNN. Dans une réponse immunitaire classique, l'IL-17 a pour rôle de promouvoir l'élimination des agents microbiens et de tuer les bactéries et les champignons en créant un site inflammatoire. L'IL-17 produit en effet des molécules pro-inflammatoires : l'IL-1 β , l'IL-6, le TNF α , des chimiokines et des peptides antimicrobiens. Dans le cadre du psoriasis, l'inflammation créée par l'IL-17 est trop importante et entretient sans cesse la boucle d'inflammation causant les symptômes. (6,29,30)

5) Arsenal thérapeutique

La première ligne de traitement pour un psoriasis en plaques peu étendu est l'utilisation de dermocorticoïdes d'activité très forte à modérée (bétaméthasone, clobétasol, désonide...) associés ou non à des analogues de la vitamine D (calcipotriol ou calcitriol) ou à un kératolytique (acide salicylique). Le traitement local peut être complété par un émollient tel que le glycérol/vaseline/paraffine. En cas de psoriasis en plaques sévère ou avec un fort retentissement sur la qualité de vie, un traitement général sera nécessaire avec soit de la photothérapie, soit un rétinoïde oral (acitrétine), soit un immunosuppresseur (méthotrexate ou ciclosporine). En cas de résistance ou de contre-indication à ces traitements, on trouve en seconde ligne :

- un autre immunosuppresseur (aprémilast),

- les biothérapies :

 - les anti-TNF (adalimumab, étanercept, certolizumab, infliximab et golimumab)

 - les anti-interleukines

 - les anti-IL17A (sécukinumab et ixékizumab),

 - l'anti-IL17A et IL17F (bimékizumab),

 - l'anti-IL-17A/F, IL-17C et IL-17E (brodalumab),

-les anti-IL12/23 ou anti-IL23 (présentés ici) ;

-un inhibiteur des Janus Kinases (deucravacitinib) (Figure 19).

De plus, d'autres médicaments sont indiqués en seconde ligne dans les rhumatismes psoriasiques tels que le léflumonide ou le tofacitinib et l'upadacitinib (inhibiteurs des Janus kinases) (34)

Parmi toutes ces thérapeutiques citées, nous traiterons uniquement des anti-IL-23 et anti-IL-23.

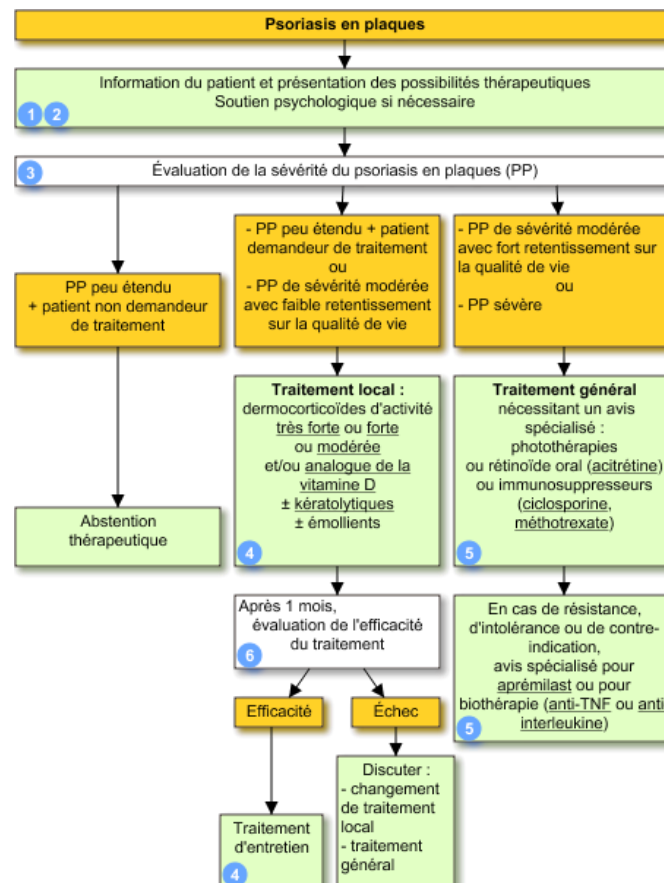


Figure 19 : Arbre décisionnel dans le psoriasis en plaques(34)

2) Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

1) Généralités et épidémiologie sur les MICI

Le terme MICI définit deux maladies touchant le tube digestif avec un caractère inflammatoire. Comme le nom l'indique, cette inflammation est chronique. Les deux maladies sont la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). La localisation de l'inflammation varie selon la maladie : dans la MC, tout le tube digestif peut être touché avec une prévalence augmentée pour la région iléo-caecale, à l'inverse la RCH ne touche que le rectum et le côlon. Les MICI sont caractérisées par un rythme de poussées-rémissions avec des crises de diarrhées (plus ou moins sanguinolentes selon la localisation de l'inflammation), de douleurs abdominales et de perte de poids. Les MICI n'augmentent pas la mortalité mais augmentent en revanche fortement la morbidité de par la chronicité des symptômes qui sont handicapants mais aussi par l'apparition de la maladie chez des sujets jeunes. Chez ces patients, la qualité de vie s'en retrouve parfois fortement altérée. On note en effet une apparition de la maladie le plus souvent à partir de 20 ans. Environ 300 000 patients sont atteints de MICI et ont en moyenne 50 ans avec un pic entre 35 et 54 ans. On peut observer une proportion légèrement plus élevée de RCH que de MC (52% et 48% respectivement) ainsi qu'un taux de femmes légèrement plus atteintes (52,9% contre 47,1% pour les hommes). D'un point de vue géographique, les MICI sont plus fréquentes dans le Nord et le Sud Est avec comme régions touchées le plus les Haut de France et l'Auvergne Rhône Alpes. (35–37)

Un des facteurs environnementaux bien étudié dans les MICI est le tabac. D'une part, il a été montré une association inverse entre le tabac et la RCH avec un effet protecteur et des rechutes moins fréquentes chez les patients fumeurs. D'autre part, le tabac augmente les risques d'une MC et ses complications. De plus la MC apparaît fréquemment à la suite d'une infection gastro-intestinale, ou bien lors d'une dysbiose (on peut retrouver une flore digestive distinctive d'une MC). Enfin, on note un lien entre la pollution de l'air et la MC et la RCH : l'émission de polluants augmente l'apparition et le taux d'hospitalisations pour les deux maladies. On peut donc considérer ces maladies donc des pathologies des pays industrialisés principalement. Il existe en effet un parallélisme entre l'incidence des MICI et l'industrialisation des pays en voie de développement. (36,38,39)

2) La maladie de Crohn

1) Présentation clinique

Les symptômes d'une MC varient en fonction de la localisation des lésions et de la sévérité de l'inflammation. Le cas typique présente une douleur abdominale dans le cadran inférieur droit, une diarrhée chronique et une perte de poids. On retrouve souvent une fatigue et une anorexie. Dans le cas de lésions au niveau du colon, des saignements anaux ou des diarrhées sanglantes peuvent être observés. De plus des lésions péri-anales sont souvent retrouvées chez les patients. Ces lésions peuvent être plus ou moins sévères, allant de la fissure anale à la fistule et à l'abcès (Figure 20). Une fistule est un conduit anormal qui se forme entre deux surfaces épithéliales et est une complication invalidante de la maladie de Crohn. La formation d'une fistule résulte d'une inflammation transmurale chronique. Il existe plusieurs types de fistules : les fistules internes et les fistules touchant le périnée. Dans les fistules internes, on distingue celles formant une communication avec une autre partie des intestins (fistule entéro-entérique) et celles qui communiquent avec un autre organe (fistule entéro-cutanée, entéro-vésicale ou entéro-vaginale). Ces lésions péri-anales sont souvent douloureuses et ont un fort retentissement sur la qualité de vie du patient. (40,41)



Figure 20 : Schéma d'une fistule péri-anale. (42)

La MC présente également des manifestations extra-intestinales avec des atteintes cutanéomuqueuses, articulaires (polyarthrites) ou oculaires. (36,43,44)

2) Physiopathologie

La MC est due à plusieurs défauts du fonctionnement normal du système immunitaire intestinal. Ces défauts concernent le microbiote, la barrière intestinale ainsi que les réponses innées et adaptatives du système immunitaire.

a) Microbiote et barrière intestinale

Le microbiote est essentiel au bon fonctionnement des intestins et est modifié en cas de MC. Quatre phyla bactériens majeurs (Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria, et les Proteobacteria) sont observés chez l'être humain. Chez les patients atteints de MC, on observe une réduction de deux phyla : les Firmicutes et les Bacteroidetes. De plus, on retrouve chez un tiers des patients atteints de MC une souche d'*Escherichia Coli* adhérente et invasive en abondance qui va traverser la barrière intestinale et se répliquer au sein de macrophages et ainsi produire de grandes quantités de TNF α . Enfin, une dernière modification notable du microbiote est la diminution d'une bactérie commensale, la *Faecalibacterium prausnitzii*, qui est une bactérie aux propriétés anti-inflammatoires (cette bactérie conduit à une forte expression d'IL-10 mais très peu d'IL-12 ce qui montre son profil fortement anti-inflammatoire)(45). Tous ces changements au microbiote induisent donc un milieu plus inflammatoire et constituent un terrain favorable au développement d'une MC.

La barrière intestinale est une mono-couche de cellules épithéliales imperméables. Ces cellules vont sécréter un film de mucus ainsi que des peptides anti-microbiens. Dans certains cas, ce mucus est diminué et devient insuffisant pour empêcher la translocation des bactéries. Par ailleurs, les échanges para-cellulaires entre le tube digestif et la muqueuse sont empêchés par des jonctions serrées entre les cellules épithéliales. Dans le cas de la MC, ces jonctions deviennent plus perméables à cause d'une diminution de l'expression des protéines de ces jonctions : les claudines. On observe un changement de phénotype de ces protéines avec plus de claudine 2 (responsable de la formation de pores) et moins de claudines 3, 5 et 8 (ces dernières assurent des jonctions serrées imperméables)(46). Cette hausse de perméabilité permet aux antigènes luminaux d'accéder à la lamina propria et donc d'induire une réponse immunitaire.

b) Réponse immunitaire intestinale

L'épithélium intestinal a également la capacité de sécréter des peptides antimicrobiens renforçant son rôle de première défense. Ces peptides sont sécrétés par toutes les cellules épithéliales mais certaines cellules sont spécialisées dans cette fonction : les cellules de Paneth. Les peptides antimicrobiens ont pour propriété de lyser les membranes des bactéries séquestrées dans le mucus intestinal.

De plus, la muqueuse intestinale est riche en cellules de l'immunité innée (cellules dendritiques, macrophages et PNN) qui vont reconnaître les antigènes pathogènes et déclencher l'immunité adaptative. Pour accomplir cette tâche, les cellules sont dotées de récepteurs qui vont reconnaître les motifs associés aux pathogènes (PAMP). Ces motifs moléculaires sont propres aux micro-organismes et conservés à l'intérieur d'une classe microbienne (par exemple la flagelline ou le lipopolysaccharide). Il existe différents types de récepteurs tels que les *Toll-like receptors* (TLR) et les *NOD-like receptors* (NLR) capables de reconnaître les PAMPs. (47,48)

La reconnaissance des antigènes s'effectue grâce à un système unique au niveau intestinal : les plaques de Peyer. Une plaque de Peyer est un groupe de follicules lymphoïdes sous-épithéliaux et se situe en majorité au niveau de l'iléon. Elles forment donc un dôme sous-épithélial qui est séparé de la lumière intestinale par un type cellulaire spécifique des plaques de Peyer : les cellules M. Ces cellules M permettent aux micro-organismes de franchir la barrière intestinale pour arriver dans les plaques de Peyer grâce à un mécanisme d'endocytose. Les micro-organismes vont ensuite être pris en charge par les CPA présentes dans les plaques de Peyer. Un sous-type de cellules dendritiques peut également capter les antigènes de la lumière intestinale grâce à de longues dendrites passant entre les cellules épithéliales. Enfin, un dernier moyen de reconnaissance des antigènes se fait par les cellules épithéliales intestinales qui sont équipées de TLR et de récepteurs intracellulaires (principalement NOD2/CARD15). Ces récepteurs permettent aussi la présentation de l'antigène grâce à leurs molécules du CMH. (47–49)

La présentation de l'antigène va induire l'activation de l'immunité innée puis l'activation des lymphocytes B et de l'immunité humorale avec la sécrétion d'IgA pour protéger les muqueuses. D'autre part, les LT naïfs vont être stimulés selon deux cas possibles : un environnement inflammatoire (bactéries exogènes) ou non (protéines alimentaire, bactéries commensales). Dans un contexte non inflammatoire, les cellules épithéliales et les macrophages sécrètent du TGF- β et de la PGE₂ qui vont permettre aux cellules dendritiques des plaques de Peyer de synthétiser de l'IL-10, cytokine anti-inflammatoire. L'IL-10 oriente la différenciation des LT CD4⁺ naïfs en LT régulateurs sécrétant eux-mêmes de l'IL-10 et de l'IFN- γ . Ces cytokines inhibent : d'une part, l'activation des LT effecteurs Th1, Th2 ou Th17 qui produiraient de grandes quantités de cytokines pro-inflammatoires, et d'autre part, les macrophages

et le recrutement des PNN afin d'éviter les lésions intestinales. Ainsi, l'environnement immunitaire reste non inflammatoire et permet de conserver une tolérance aux antigènes non pathogènes, essentielle à la vie quotidienne.

À l'inverse, dans la MC, on retrouve une dysbiose intestinale et une perméabilité de la barrière épithéliale permettant un contact direct des bactéries pathogènes avec l'épithélium. Ces phénomènes entraînent une activation excessive et continue du système immunitaire ayant comme conséquence une inflammation chronique et des lésions intestinales (Figure 21).

Du point de vue de l'immunité innée, on peut noter plusieurs modifications : les cellules dendritiques vont exprimer de plus grandes quantités de TLR et de molécules co-stimulatrices. Elles vont également sécréter des cytokines pro-inflammatoires. Par ailleurs, les ILC (*innate lymphoid cells*, une catégorie de cellules impliquées dans le maintien de l'intégrité de la barrière intestinale) sont également mises en jeu. Dans la MC, on retrouve préférentiellement les phénotypes ILC3 et ILC1. Ces ILCs présentent une expression augmentée des gènes traduisant les cytokines des ILC3 (IL-17A et IL-22) et les récepteurs de cytokines (IL23R)

En ce qui concerne l'immunité adaptative, les cellules épithéliales, mésenchymateuses et les macrophages vont synthétiser des cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6 et IL-8). De plus, les LT CD4+ naïfs sont majoritairement différenciés en LT effecteurs Th1, et Th17 dans la MC en réponse aux différents stimuli. Les LT Th1 vont activer les LT CD8+ et les macrophages afin d'éliminer les bactéries pathogènes. Les LT Th17 recrutent les PNN et amplifient l'inflammation par la production de cytokines (IL-17 et IL-22). Enfin, dans la MC, les Treg sont retrouvés avec une activité fonctionnelle altérée empêchant donc l'inhibition des LT Th1 et les lymphocytes B présentent une réponse humorale face aux microbes, principalement en produisant des IgA et de IgG. (36,47)

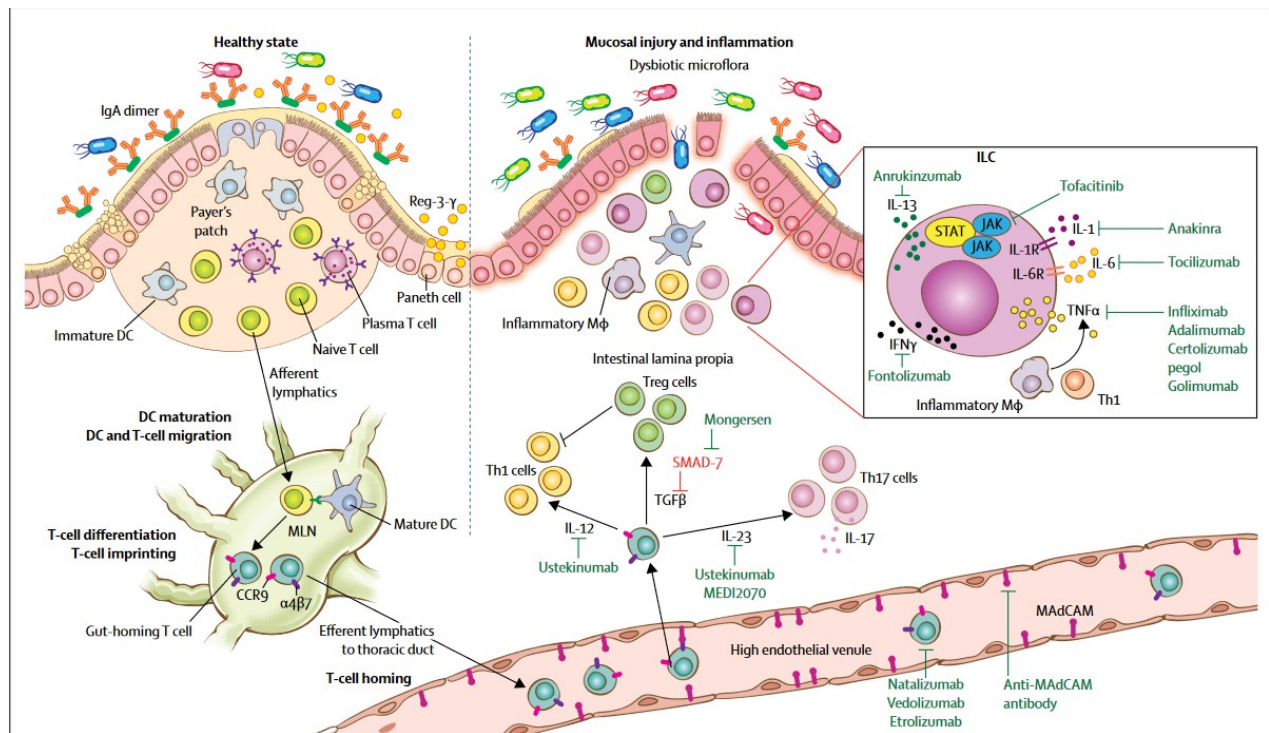


Figure 21 : Schéma comparatif du système immunitaire chez un patient sain et un patient atteint de maladie de Crohn (36)

3) Rôle de l'axe IL-23/IL-17

L'IL-23 est retrouvée en grandes quantités dans le mucus des patients atteints de MC montrant ainsi son rôle dans la pathogenèse de la maladie. L'IL-23 est sécrétée principalement par les macrophages intestinaux CD14⁺ qui vont s'infiltrer dans les zones inflammatoires des intestins. Les cellules dendritiques et épithéliales sont aussi capables de produire de l'IL-23. En parallèle, l'IL-6 et le TGFβ vont différencier les LT naïfs en LT Th17 grâce à l'activation de STAT3 et la transcription de RORγt. Ce dernier va permettre l'expression d'IL-17 et d'IL-23R conduisant à nouveau à la production d'IL-23 par les cellules immunitaires. L'IL-23 va à nouveau augmenter la production de d'IL-17 et la transcription de RORγt via STAT3 créant ainsi une boucle d'auto-amplification conduisant à la croissance de la population de LT Th17 pro-inflammatoires (Figure 22). Ces LT Th17 vont s'accumuler dans la sous-muqueuse et produire de l'IL-17 ainsi que d'autres cytokines pro-inflammatoires. (IL-21, IL-22). Les LT polarisés ont la capacité de changer de phénotype et de se repolariser en fonction de l'environnement cytokinique et microbien. Cette plasticité des LT est essentielle dans la MC où l'on retrouve à la fois des taux d'IL-17 élevés (signe d'une réponse Th17) et d'IFN-γ (signe d'une réponse Th1). De plus, on retrouve des cellules étant à la fois IFN-γ⁺ et IL-17⁺ et considérées comme des cellules Th17 se transformant en lymphocytes progéniteurs Th1. Ce changement de

polarité peut être dû à l'IL-23 via une voie STAT4/T-bet, surtout si l'expression de TGF β est diminuée (qui est un inducteur d'IL-17).

En plus des LT Th17, d'autres cellules répondent à l'IL-23 et sont appelées « cellules de types 17 » : des LT $\gamma\delta$; des LT NK et les ILCs. Elles vont réagir comme les LT Th17 suite au signal de l'IL-23 en créant une inflammation tissulaire locale grâce aux cytokines du phénotype Th17 (IL-17, IL-22). (50)

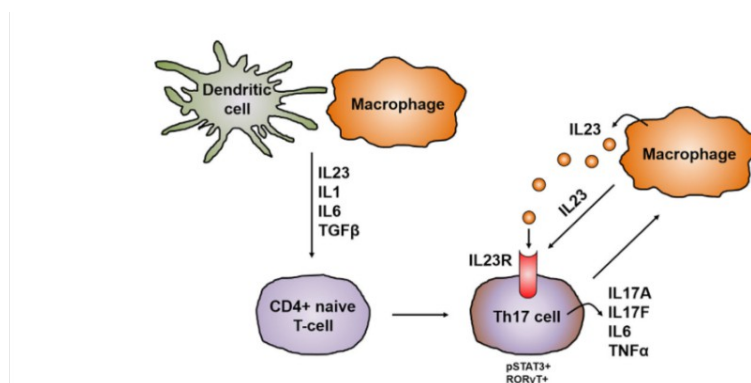


Figure 22 : Schéma de la signalisation IL-23/IL-17(50)

4) Arsenal thérapeutique

Le traitement de la maladie de Crohn commence par l'induction de la rémission, dans le but d'arrêter la crise. En cas de forme iléale ou iléocolique d'activité légère à modérée, le budésonide (corticoïde d'action locale) par voie orale est utilisé en première intention. En cas d'échec ou de forme plus étendue, une corticothérapie d'action systémique est mise en place avec de la prednisone ou de la prednisolone. Si le patient est toujours en échec thérapeutique, la corticothérapie peut être associée à un immunosuppresseur, l'azathioprine. En deuxième ligne de traitement, les anti-TNF (principalement infliximab et adalimumab) sont proposés, puis en troisième ligne, d'autre biothérapies sont indiquées : l'ustékinumab, le risankizumab et le védolizumab (anti-intégrine $\alpha_4\beta_7$). Le traitement de fond de la MC se fait par azathioprine et/ou biothérapies (Figure 23). (51)

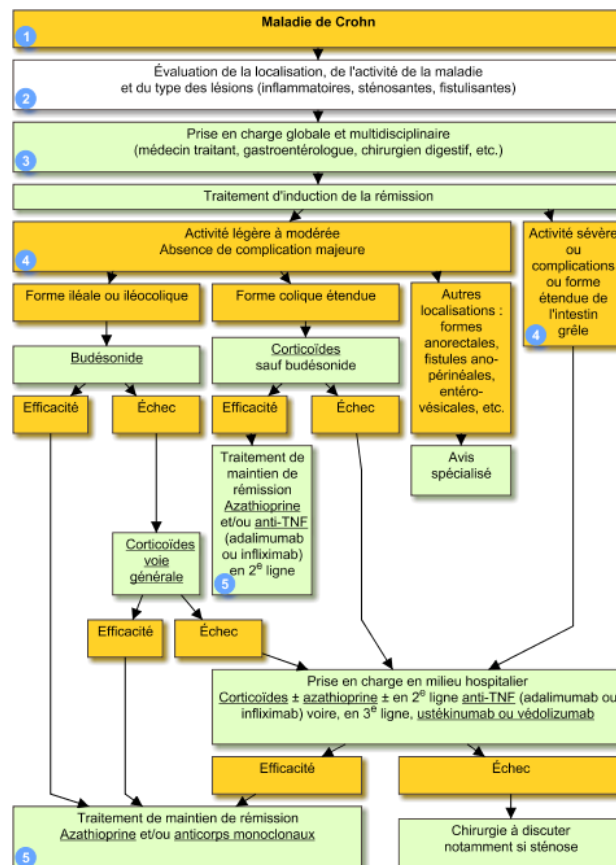


Figure 23 : Arbre décisionnel dans la maladie de Crohn (51)

3) La rectocolite hémorragique

1) Présentation clinique

La RCH est, comme dit précédemment, une inflammation chronique de la muqueuse intestinale partant toujours du rectum. Cette inflammation va s'étendre le long de la muqueuse et progresser sur tout ou partie du côlon. Cette extension de l'inflammation se fait par poussées, de façon ascendante et continue, c'est-à-dire en remontant les intestins et sans intervalle de muqueuse saine entre deux zones atteintes. L'inflammation ne touchera jamais ni l'anus ni l'intestin grêle dans la RCH. De plus, l'atteinte est limitée à la muqueuse et, contrairement à la MC, ne touche pas la paroi intestinale en profondeur. Enfin, les phases de poussées sont comme dans la MC, suivies de phases sans symptômes de rémission.

Il existe plusieurs types de RCH au moment du diagnostic en fonction de la géographie des lésions (Figure 24) :

- l'inflammation ne touche que le rectum : on parle de rectite (50% des cas de RCH)
- l'inflammation est étendue jusqu'au colon gauche : c'est une colite gauche, qui est une forme intermédiaire de la RCH (30% des cas)

-l'inflammation provoque des lésions du rectum et du côlon qui dépassent l'angle colique gauche : on parle alors de colite étendue, voir de pancolite en cas d'atteinte totale des intestins (20% des cas). (52)

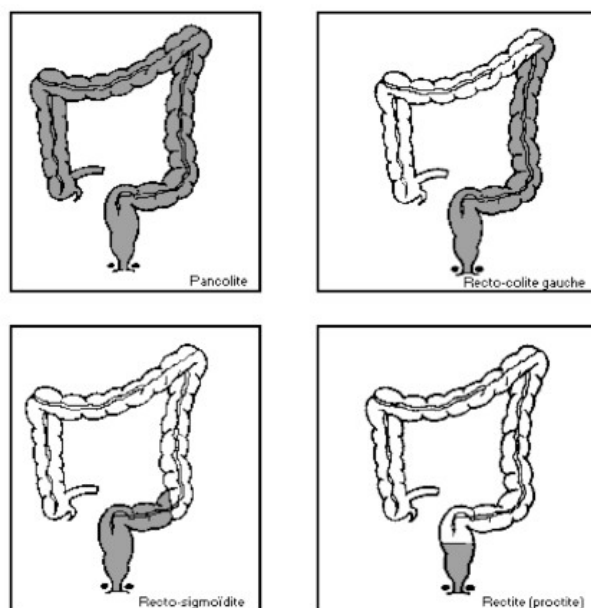


Figure 24 : Schéma des différentes atteintes digestives de RCH (53)

La RCH se manifeste à plusieurs niveaux. Tout d'abord, le signe clinique retrouvé chez presque tous les patients est une rectorragie (saignement par l'anus) ainsi que des diarrhées sanglantes voire glairo-sanglantes (le nombre de diarrhées peut monter de 4 à 20 par jour en fonction de l'étendue des lésions). Ces saignements sont associés à des épreintes (fausses envies pressantes d'aller à la selle) ou de ténésmes (douleurs rectales et anales avec contracture du sphincter). Une douleur abdominale est retrouvée chez de nombreux patients, souvent du côté gauche et liée à l'élimination des selles. Enfin, face à ces diarrhées sanglantes, il faut éliminer les autres diagnostics différentiels et principalement celui d'une infection.

En dehors de ces symptômes digestifs, les patients atteints de RCH vont aussi présenter des signes généraux tels qu'une fatigue, un amaigrissement ou de la fièvre. Ces signes peuvent être dus à une anémie par carence en fer ou en vitamine B12 causée par les diarrhées sanglantes fréquentes.

Des symptômes non digestifs peuvent être également associés à une RCH avec plusieurs atteintes possibles :

-une atteinte articulaire avec des douleurs à caractère inflammatoire qui touchent les

membres (chevilles, genoux, poignets...) ou le rachis (spondylarthrite),

-une atteinte oculaire avec une épisclérite ou une uvéite,

-une atteinte cutanéomuqueuse avec plusieurs manifestations : des aphtes buccaux, des érythèmes noueux (petites boursouffures dures, rouges et douloureuses sur les jambes et les avant-bras),

-plus rarement, une atteinte des voies biliaires.

La RCH est une maladie qui affecte fortement le quotidien des patients atteints, surtout lors des poussées qui peuvent empêcher une vie sociale habituelle. Par ailleurs, elle peut évoluer vers des complications telle que la colite aiguë qui est une urgence. Elle se caractérise par plus de six selles sanglantes par jour, une fièvre et un amaigrissement rapide. Elle nécessite donc une prise en charge rapide pour éviter à la fois une dilatation aiguë du côlon puis sa perforation, ce qui conduit à une péritonite et une hémorragie digestive importante. Une autre complication de la RCH est le risque accru de cancer du côlon, surtout en cas de lésions intestinales étendues et persistantes. (54,55)

2) Physiopathologie

La RCH présente des similarités et des différences dans sa pathogenèse par rapport à la MC. Comme dans cette dernière, les patients atteints de RCH présentent une barrière épithéliale modifiée avec des jonctions serrées non fonctionnelles et un défaut de production de mucus. On retrouve aussi une modification de l'homéostasie entre le système immunitaire et la flore commensale intestinale dans la RCH, ce qui conduit à une réponse immunitaire anormale contre les bactéries commensales non pathogènes.

D'un point de vue immunitaire, les cellules dendritiques vont présenter en majorité des TLR4. Habituellement, les cellules dendritiques présentent des TLR3 et des TLR5 et très peu ou pas du tout de TLR4. L'activation des cellules dendritiques par les TLR va conduire à la production de NF- κ B qui est un activateur de la cascade inflammatoire (Figure 25). Ce dernier va induire les fonctions de survie et pro-inflammatoire des macrophages et des LT. Contrairement à la MC qui avait un phénotype immunitaire Th1/Th17, la RCH bascule vers un phénotype majoritairement Th2. Ce phénotype est associé à des LT-NK non classiques qui produisent de l'IL5 et de l'IL13. L'IL-13 est connue pour ses fonctions cytotoxiques

contre les cellules épithéliales conduisant à leur apoptose et à l'altération des protéines des jonctions serrées. Par ailleurs l'action des NK sur les LT Th2 va conduire à la production d'IL-4 puis d'IL-13, qui va elle-même exercer un rétro-contrôle positif sur les NK. Enfin, l'amplification de la réponse immunitaire se fait également par le recrutement de lymphocytes circulants. Ce recrutement se fait via des chimiokines dont CXCL8, retrouvé en plus grande quantité dans la RCH. En parallèle, les cytokines pro-inflammatoires régulent positivement l'expression des molécules d'adhésion sur l'épithélium des vaisseaux sanguins ce qui permet l'extravasation des lymphocytes dans le tissu intestinal et donc d'entretenir le cycle inflammatoire. (56)

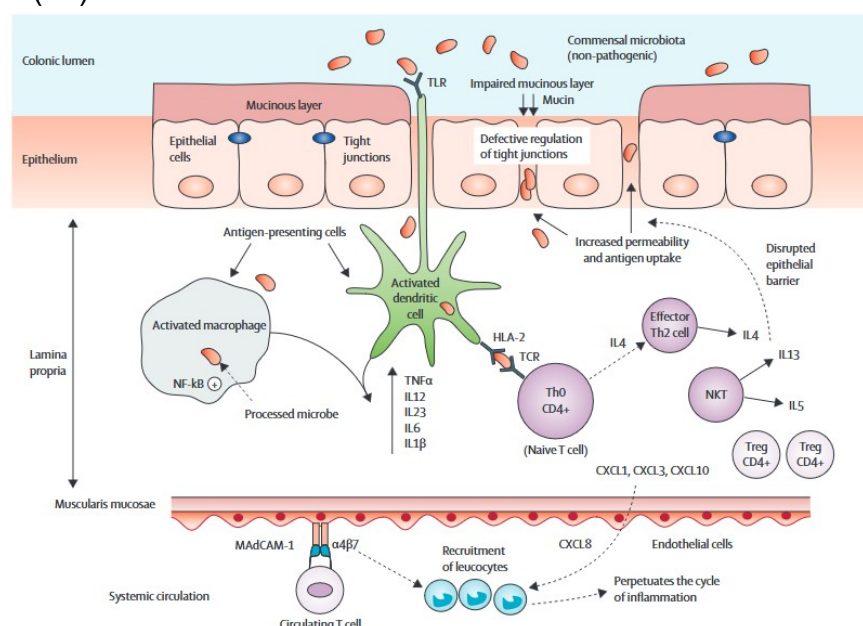


Figure 25 : Schéma de la physiopathologie de la RCH (56)

3) Rôle de l'axe IL-23/IL-17

Dans la RCH, l'axe IL-23/IL-17 est également impliqué dans la physiopathologie même si son rôle entier doit encore être étudié. Dans plusieurs études sur des souris, la production d'IL-23 et d'IL-17 était augmentée. Chez les patients atteints de RCH, des taux élevés de ces IL étaient retrouvés dans leur sérum. De plus, concernant l'IL-23, des polymorphismes nucléotidiques uniques (SNPs) sur le gène de l'IL-23R ont été associés à un risque augmenté de développer une RCH et à une influence sur le phénotype de la pathologie. Suite à la stimulation par l'IL-23, le récepteur active la cascade de signalisation JAK-STAT pour activer les LT Th17 qui produisent diverses cytokines dont le TNF- α , l'IL-6, l'IL-22 et l'IL-17. L'IL-17, à son tour, amplifie la réponse inflammatoire en permettant la libération des mêmes médiateurs pro-inflammatoire et en produisant des peptides antimicrobiens

conduisant à l'altération de la muqueuse intestinale (Figure 26). (57)

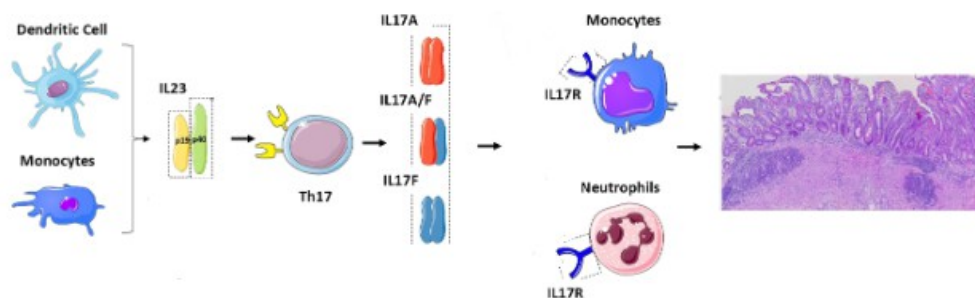


Figure 26 : Schéma de l'axe IL-23/IL-17 dans la RCH (57)

4) Arsenal thérapeutique

Le traitement d'une RCH débute par le traitement de la crise avec comme molécule de première intention la mésalazine qui peut être administrée par voie orale ou par voie rectale (suppositoire ou lavement) en fonction de la zone touchée. En cas de colite étendue ou d'échec de la mésalazine seule, une corticothérapie est associée par voie orale. En seconde intention pour une colite étendue, les traitements proposés sont l'azathioprine, un anti-TNF (adalimumab, golimumab ou inliximab) ou le védolizumab. Enfin, en troisième intention, l'ustékinumab est indiqué en cas d'échec à une première biothérapie (Figure 27). (58)

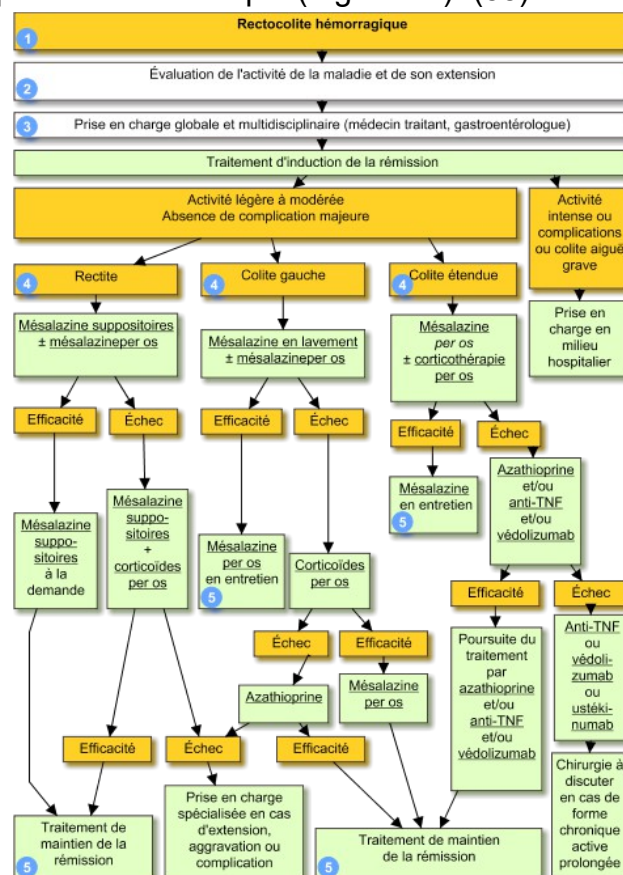


Figure 27 : Arbre décisionnel dans la rectocolite hémorragique (58)

Partie 3 : Les biothérapies anti-IL-23

1) Définition et production d'un anticorps monoclonal

Un anticorps est une molécule produite par les lymphocytes B ayant pour fonction de neutraliser les différents pathogènes que le corps peut rencontrer. Les anticorps appelés aussi immunoglobulines (Ig) existent sous cinq différents types : IgA, IgD, IgE, IgG et IgM. L'isotype le plus utilisé dans le développement des thérapies sont les IgGs. Les IgGs sont des molécules en forme de Y d'environ 150kDa composées de deux paires identiques de chaînes lourdes et de chaînes légères liées entre elles par des ponts disulfures (Figure 28). L'anticorps est composé de deux régions : la région de liaison à l'antigène (Fab) et le fragment cristallisable (Fc). La région Fab est responsable de la liaison spécifique à un antigène grâce aux domaines variables des chaînes lourdes et légères combinées (Fv). Le fragment Fc est quant à lui responsable des fonctions biologiques de l'anticorps : la neutralisation, l'opsonisation, l'activation du complément, la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps et l'activation des mastocytes, éosinophiles et basophiles. (59)

En cas d'infection, de nombreux anticorps sont produits par les lymphocytes B conduisant à une réponse d'anticorps polyclonaux. En effet, chaque clone de lymphocyte B produit un anticorps qui reconnaît un épitope unique (l'épitope est la partie de l'antigène reconnue par l'anticorps). Un anticorps reconnaissant un épitope unique avec une très forte spécificité est donc un anticorps monoclonal. (60,61)

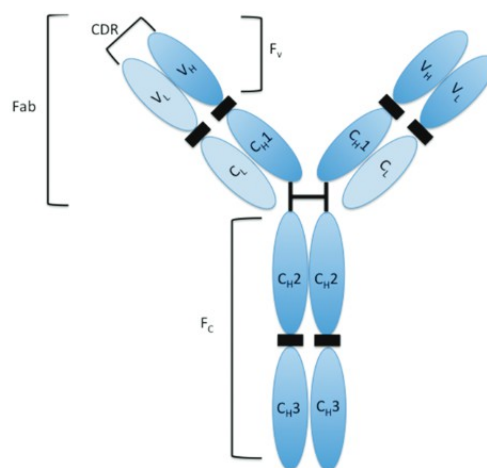


Figure 28 : Schéma simplifié d'un anticorps IgG (61)

Afin de produire un anticorps monoclonal, il faut d'abord pérenniser le lymphocyte B le produisant. Il existe deux solutions pour immortaliser ces cellules : une transformation virale en utilisant par exemple le virus d'Epstein-Barr ou alors en les fusionnant avec des cellules cancéreuses, créant ainsi des hybridomes.

La production d'un anticorps se fait tout d'abord par une étape d'immunisation où l'on injecte l'antigène d'intérêt chez une souris. On récupère ensuite les lymphocytes B de cette souris pour les fusionner avec des cellules de myélomes déficientes en hypoxanthine guanine phosphoribosyl-transférase (HGPRT). Cette enzyme est nécessaire à la voie de récupération des nucléotides. La fusion se fait dans un milieu de culture HAT (contenant de l'hypoxanthine, de l'aminoptérine et de la thymidine). L'aminoptérine bloque la voie de synthèse *de novo* des nucléotides, empêchant les cellules de myélome HGPRT- de survivre. Ce milieu de culture permet donc de sélectionner que les hybridomes qui deviennent HGPRT+ via la fusion avec un lymphocyte B.

Une fois les hybridomes créés, ils sont cultivés. Le surnageant de chaque hybridome va être testé par ELISA pour sélectionner celui avec l'anticorps le plus réactif et le plus spécifique. Les hybridomes sélectionnés seront congelés pour les conserver. (60,62)

Il existe différents types d'anticorps qui sont utilisés en thérapeutique en fonction de leur composition. Chaque type d'anticorps a son suffixe associé dans la nomenclature (Figure 29). On retrouve :

- les anticorps murins (suffixe -omab), sont des anticorps produits chez la souris mais ayant comme défaut la production d'anticorps humains anti-souris quand ils sont utilisés chez l'homme. Ils ne sont donc que très peu utilisés en thérapeutique.

- les anticorps chimériques (suffixe -ximab), sont humains à 75%. Les parties constantes des chaînes légères et lourdes d'anticorps humains sont fixés sur les parties variables respectives d'un anticorps murin.

- les anticorps humanisés (suffixe -zumab), sont humains à 90%. Cette fois-ci seules les parties hypervariables d'un anticorps murin sont greffées sur une Ig humaine.

- les anticorps humains (suffixe -umab), sont humains à 100%. Cela diminue le risque de synthèse d'anticorps anti-souris qui peuvent être retrouvés dans les trois autres cas. (63)

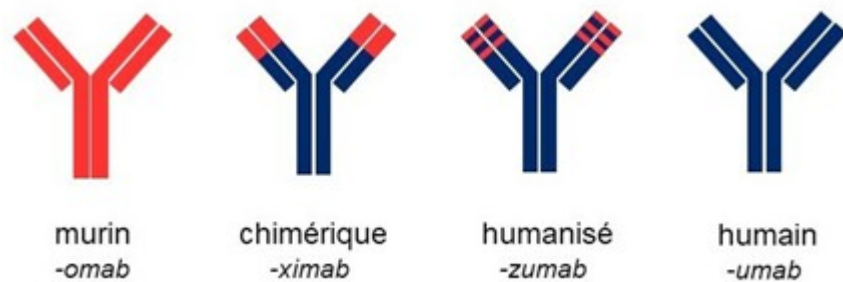


Figure 29 : Représentation schématique des différents types d'anticorps (63)

2) Le premier anticorps anti-IL-23 : l'ustékinumab

1) Découverte et production

L'ustékinumab est une IgG humaine développée par la division *Centocor Research & Development* des laboratoires Johnson & Johnson. Pour la production de l'ustékinumab, une souris transgénique a été utilisée. Cette souris compte quatre modifications génétiques différentes qui ont remplacé des *loci* avec des transgènes d'anticorps humain. Les séquences codant pour la production des chaînes légères et lourdes des anticorps murins ont été supprimées et remplacées par des *loci* de chaînes humaines. Ces modifications permettent à cette souche de souris de produire des anticorps humains qui répondront à l'antigène d'intérêt. Ces anticorps produits auront donc une haute affinité, une haute spécificité et une faible immunogénécité.

À l'origine, l'ustékinumab a été développé pour cibler l'IL-12. Ainsi la souris transgénique a été immunisée par des antigènes IL-12 humain. Ensuite, comme vu précédemment, les souris ayant produit des anticorps anti-IL-12 ont été sélectionnées pour la production d'hybridome. Des essais utilisant des cellules T humaines ont permis de sélectionner les anticorps se liant spécifiquement à l'IL-12 et inhibant les réponses liées à l'IL-12. Un anticorps a alors été identifié et choisi pour ses capacités de liaison et d'inhibition supérieures aux autres : l'ustékinumab.

Afin de préparer une lignée cellulaire stable et capable de produire de grandes quantités d'ustékinumab, l'encodage ADN des gènes des chaînes lourdes et légères a été cloné à partir des cellules de l'hybridome. Le séquençage de l'ADN a permis de confirmer que l'ustékinumab est un anticorps humain avec une chaîne lourde IgG1 humaine et une chaîne légère κ . Les gènes ainsi clonés ont été transférés par électroporation dans une lignée cellulaire hôte. Parmi les différentes lignées transfectées, la lignée produisant le plus d'ustékinumab a été sélectionnée pour être

clonée et pour son expansion. La production finale d'ustékinumab est réalisée à l'aide de bioréacteurs produisant donc un anticorps recombinant avec une séquence d'acides aminés identiques à celle de l'hybridome d'origine. (64,65)

2) Mécanisme d'action

L'ustékinumab a montré qu'il neutralisait l'IL-12 en empêchant la liaison de la sous-unité p40 à la chaîne IL-12R β 1 de son récepteur. Par la suite, lorsque l'IL-23 a été découverte, il s'est avéré que l'ustékinumab empêchait également la même liaison (p40-IL-12R β 1) de l'IL-23R. Ainsi, l'ustékinumab est passé d'une spécificité unique anti-IL12 à une double spécificité anti IL-12/IL-23, élargissant le champ des recherches dans ses utilisations cliniques. La sous-unité p40 est composée de trois domaines : D1, D2 et D3, les deux derniers servant à la liaison avec la deuxième sous-unité de l'IL-12 ou de l'IL-23. L'épitope permettant la liaison avec l'ustékinumab se situe sur le domaine D1, situé à distance des sous-unités IL-12p35 et IL-23p19. L'ustékinumab se lie donc aux IL-12 et IL-23 libres empêchant leur liaison aux récepteurs correspondants. Il ne peut pas en revanche se lier aux IL déjà en liaison avec les récepteurs. Cette liaison anticorps-interleukine empêche les réponses immunitaires attendues : la phosphorylation intracellulaire (STAT4 pour l'IL-12 et STAT3 pour l'IL-23) et la production de cytokines inflammatoires. Enfin, il faut noter que l'ustékinumab n'affecte pas les réponses immunitaires stimulées par d'autres cytokines. (64)

3) Médicaments commercialisés

L'ustékinumab a été commercialisé pour la première fois en 2009 par le laboratoire Janssen (la branche pharmaceutique de Johnson & Johnson) sous le nom de STELARA®. Le STELARA® existe sous trois dosages différents :

- STELARA® 130 mg en solution à diluer pour perfuser,
- STELARA® 90 mg en solution injectable en seringue pré-remplie,
- STELARA® 45 mg en solution injectable en seringue ou en stylo pré-rempli.

Depuis 2024, l'ustékinumab est disponible également sous forme de biosimilaires, c'est-à-dire un médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence (bioréférent) mais avec des différences liées à la variabilité de la matière premières ou aux procédés de fabrication. La substitution

par le pharmacien du STELARA® par un de ses biosimilaires n'est pour l'instant pas autorisé, le choix revient donc au médecin. (66)

Six biosimilaires sont pour l'instant commercialisés en France avec :

-le STEQEYMA®, par Celltrion Healthcare,

-le WEZENLA®, par AMGEN,

-le PYZCHIVA®, par Sandoz,

-l'UZPRUVO®, par EG,

-le YESINTEK®, par Biocon Biologic

-l'OTULFI®, par Fresenius Kabi.

Chacun des laboratoires de biosimilaires commercialise pour le moment tout ou partie des différentes formes de STELARA® existantes. (67,68)

4) Indications et posologies

L'ustékinumab est tout d'abord indiqué dans le psoriasis, avec à la fois le psoriasis en plaques modéré à sévère et le rhumatisme psoriasique. Dans le premier cas, il est indiqué en seconde intention lorsque le traitement précédent n'a pas répondu ou alors si le patient présente une contre-indication ou est intolérant aux autres traitements systémiques (ciclosporine, méthotrexate...) ou à la puvathérapie. Dans le cadre du rhumatisme psoriasique, il est indiqué seul ou en association avec le méthotrexate lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal non-biologique a été jugée insuffisante. Dans les deux indications, l'ustékinumab sera injecté à une dose initiale de 45 mg en sous-cutanée, suivie d'une dose de 45 mg quatre semaines plus tard puis toutes les 12 semaines. La dose de 90 mg peut être utilisée chez les patients de plus de 100 kg pour une meilleure efficacité. Le traitement sera arrêté chez les patients qui ne présentent pas de réponses après 28 semaines de traitement.

Dans les MICI, l'ustékinumab est indiqué dans la MC et la RCH modérées à sévères chez les patients présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse, une intolérance ou une contre-indication à un traitement conventionnel ou à une autre biothérapie. La première dose est administrée par voie intraveineuse avec des flacons de solution pour perfusions. Le nombre de flacons requis dépend du poids du patient :

-≤ 55 kg : dose recommandée de 260 mg soit 2 flacons de STELARA®,

-> 55 kg à ≤ 85 kg : dose recommandée de 390 mg soit 3 flacons de STELARA®,

-> 85 kg : dose recommandée de 520 mg soit 4 flacons de STELARA®.

La suite du traitement se fait par voie sous-cutanée avec une dose de 90mg huit semaines après la dose par voie intraveineuse. L'entretien du traitement se fait ensuite toutes les douze semaines. En cas d'échappement après une réponse initiale, la fréquence d'administration peut augmenter à toutes les huit semaines. L'arrêt du traitement est préconisé en cas d'absence de bénéfice thérapeutique seize semaines après la première dose intraveineuse ou seize semaines après le passage à la dose d'entretien toutes les huit semaines. (69)

3) Les anticorps anti-IL-23 sélectifs

1) Présentation générale des différents anticorps

Les anticorps inhibant uniquement l'IL-23 sont apparus dans la fin des années 2010 avec les premières études de phase 3 montrant leur efficacité dans le psoriasis en 2017. Le premier anticorps développé est le guselkumab, par le laboratoire Janssen-Cilag et qui a obtenu son AMM en France en 2017. Par la suite, le tildrakizumab (laboratoire Almirall) le risankizumab (laboratoire Abbvie) et plus récemment le mirikizumab (laboratoire Eli Lilly and Company) sont également sortis sur le marché. Le guselkumab est un anticorps entièrement humain contrairement aux trois autres qui sont des anticorps humanisés.

Les anti-IL23 ont initialement été développés dans le contexte du psoriasis et du rhumatisme psoriasique, ce qui explique l'indication des trois premiers anticorps cités. Néanmoins, à partir de 2022, des essais de phase 3 ont été réalisés montrant également des résultats dans la maladie de Crohn. Puis, à partir de 2023 d'autres études ont montré des résultats dans la rectocolite hémorragique. Ainsi, le mirikizumab a été approuvé pour la RCH en 2023 par l'EMA et le risankizumab a eu une extension d'indication pour la MC (Figure 30). (70,71)

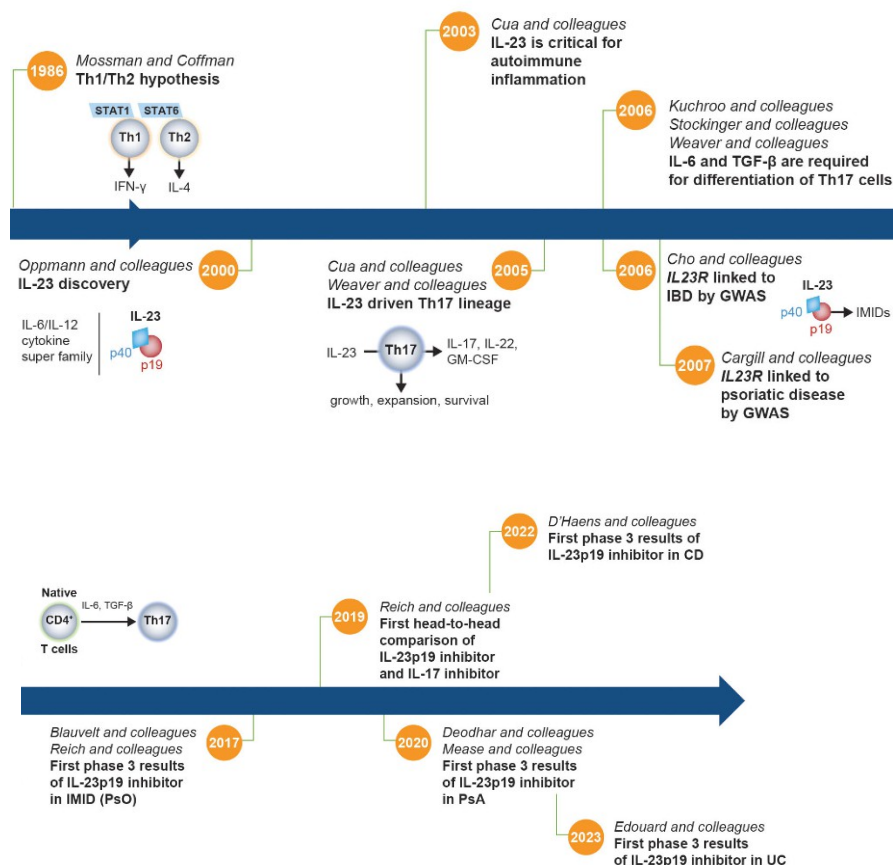


Figure 30 : Frise chronologique des découvertes liées à l'IL-23 (71)

2) Mécanisme d'action

Ces anticorps ont pour objectif de se lier à la sous-unité p19 de l'IL-23 à la différence de l'ustékinumab qui inhibe la sous-unité p40. Cette liaison empêche la liaison de l'IL-23 à son récepteur et donc inhibe l'action de l'IL-23, c'est-à-dire l'inflammation tissulaire via la production d'IL-17 principalement.

Les anti-IL-23 ont également un intérêt chez les patients traités par anti-TNF et non-répondeurs. En effet, chez certains patients, les LT CD4⁺ exprimant TNFR2 échappent à l'apoptose induite par l'anti-TNF en co-exprimant l'IL-23R. Cette expression du récepteur est due à la production augmentée d'IL-23 par les macrophages CD14⁺. Dans cette situation, l'IL-23 active STAT3 dans les LT conduisant à une résistance aux signaux d'apoptose. Ainsi, ces LT TNFR2⁺/IL-23R⁺ peuvent se dupliquer et s'accumuler et perpétuer l'inflammation (Figure 31). Pour ces patients, l'inhibition par un anti-IL-23 peut permettre de reconduire à une rémission s'ils sont utilisés en seconde ligne de traitement. (50,72)

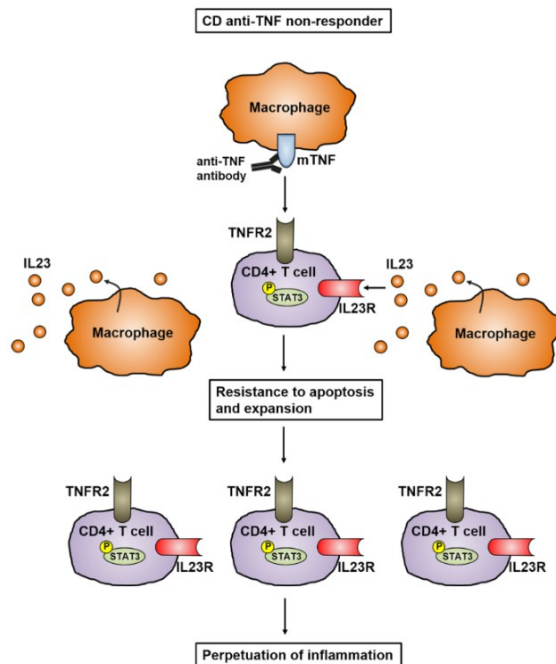


Figure 31 : Schéma de la résistance via l'IL-23 aux anti-TNF (50)

3) Médicaments commercialisés en France

On ne retrouve à ce jour sur le marché français que trois des quatre anti-IL-23 existants. En effet, le mirikizumab n'est pas encore commercialisé mais ses bioréférents (OMVOH® 100mg et 300mg) ont néanmoins obtenu un avis de remboursement favorable dans le traitement de la RCH par la HAS le 31 janvier 2024. (73) Pour les autres molécules existantes, on retrouve :

- TREMIFYA® (guselkumab) 100mg en seringue ou en stylo pré rempli,
- SKYRIZI® (risankizumab) 150mg en seringue ou stylo pré-rempli,
- SKYRIZI® 360mg en cartouche,
- SKIRIZY® 600mg en solution à diluer pour perfusion,
- SKYRIZI® 90mg en seringue pré-remplie ou en solution pour perfusion en flacon (en AAC)
- ILUMETRI® (tildrakizumab) 100mg en seringue ou stylo pré-rempli,
- ILUMETRI® 200mg en seringue pré-remplie.

4) Indication et posologie

1) TREMFYA®

Le TREMFYA® (guselkumab) est indiqué dans le psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte nécessitant un traitement systémique et dans le rhumatisme

psoriasique, seul ou en association avec le méthotrexate, ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal antérieur.

L'administration se fait par voie sous-cutanée de 100mg aux semaines 0 et 4, suivie d'une dose d'entretien toutes les huit semaines. L'arrêt du traitement se fait si le patient ne présente pas de réponse après seize semaines de traitement pour le psoriasis ou vingt-quatre semaines pour le rhumatisme psoriasique. (74)

2) SKIRIZY®

Le SKIRIZY® (risankizumab) est indiqué dans le psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte nécessitant un traitement systémique et dans le rhumatisme psoriasique, seul ou en association avec le méthotrexate, ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal antérieur. Il est également indiqué dans la MC et la RCH active modérée à sévère chez les patients présentant une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou à une biothérapie.

Dans le psoriasis ou le rhumatisme psoriasique, l'administration de SKIRIZY® se fait par voie sous-cutanée de 150mg aux semaines 0 et 4 puis d'une dose d'entretien toutes les douze semaines. Un arrêt du traitement se fait en cas de non réponse après seize semaines de traitement.

Dans la MC, les premières administrations se font par voie intraveineuse par perfusion de 600mg aux semaines 0, 4 et 8. Les doses d'entretien se font par voie sous-cutanée par injection de 360mg à la semaine douze puis toutes les huit semaines. L'arrêt du traitement s'envisage si il n'y a pas de signes de bénéfice thérapeutique à la semaine 24.

Dans la RCH, les premières administrations se font par voie intraveineuse par perfusion de 1200mg aux semaines 0, 4 et 8. Les doses d'entretien se font à la semaine 12 puis toutes les huit semaines mais sont différentes en fonction de la réponse du patient :

- si le patient présente une amélioration adéquate de l'activation de la maladie après induction, la dose sera de 180mg par injection,
- si le patient présente une amélioration inadéquate de l'activation de la maladie après induction, la dose sera de 360mg par injection.

L'arrêt du traitement s'envisage s'il n'y a pas de signes de bénéfice thérapeutique à la semaine 24. (75)

3) ILUMETRI®

L'ILUMETRI® (tildrakizumab) est indiqué dans le psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte nécessitant un traitement systémique.

L'administration se fait par voie sous-cutanée de 100mg aux semaines 0 et 4 puis toutes les douze semaines. Le dosage de 200mg peut être utilisé et apporter une meilleure efficacité chez les patients présentant une morbidité élevée ou ceux dont le poids corporel est supérieur à 90kg. Le traitement peut être arrêté si le patient ne présente pas de réponse après vingt-huit semaines de traitement. (76)

4) Évaluation de l'efficacité des anti-IL-23

1) Mesure de l'efficacité d'un traitement

1) Scores principaux pour la mesure dans le psoriasis

Un des scores pour mesurer l'étendue et la gravité du psoriasis est le score PASI (zone atteinte et gravité du psoriasis). Ce score varie de 0 (aucun psoriasis) à 72 (psoriasis sévère). Pour le calculer, le corps est divisé en quatre zones (tête, extrémités supérieures, tronc et extrémités inférieures) et dans chaque zone quatre paramètres sont évalués : la rougeur, l'épaisseur, la desquamation et la proportion de surface corporelle affectée par le psoriasis. Les trois premiers critères sont évalués de 0 (pas d'atteinte) à 4 (atteinte grave) et le dernier critère va de 0 (pas d'atteinte) à 6 (plus de 90% d'atteinte). Ce score est utilisé pour mesurer l'efficacité d'un traitement : on parle de PASI50, PASI75, PASI90 ou PASI100 en fonction de l'amélioration constatée avec un traitement. Par exemple, PASI90 signifie qu'il y a une amélioration de 90% ou plus du score PASI initial. Un PASI100 signifie que la personne n'a plus aucune lésion. On considère qu'un traitement induit une réponse efficace à partir d'un PASI75 et plus. (77)

Le deuxième score souvent évoqué lors de la mesure de l'efficacité d'un traitement est le DLQI car il permet d'aborder une autre facette du psoriasis non évalué par le PASI. Ce score basé sur dix questions (cf annexe 1) qui interrogent le patient sur l'impact de sa pathologie sur plusieurs points de sa vie courante. Les questions vont des symptômes à leur impact sur les activités de la vie courante, des loisirs, du travail et de la vie personnelle ainsi que l'impact du traitement au quotidien,

lors de la dernière semaine écoulée. Les réponses sont notées de « pas du tout » (0) à « énormément » (3) ; la réponse « non concerné » vaut également 0 point. Le DLQI est donc calculé par la somme du résultat de chacune des questions et varie entre 0 et 30. Ce score permet d'évaluer l'évolution de l'impact de la pathologie sur la vie quotidienne avant et après instauration du traitement. (78)

D'autres scores peuvent être utiles pour mesurer l'efficacité d'un traitement tel que l'*Investigator Global Assessment* qui est un score évaluant l'apparence des lésions à un moment donné, noté de 0 à 5 avec 0 représentant une absence de psoriasis et 5 une altération sévère de la peau.(79)

2) Scores principaux pour la mesure dans la MC

L'efficacité d'un traitement dans la MC se traduit principalement par une réponse voire une rémission clinique, c'est-à-dire une diminution des lésions intestinales. Pour évaluer cette réponse, l'outil le plus utilisé est le CDAI (score d'activité de la maladie de Crohn). Ce questionnaire vise à quantifier les symptômes chez les patients (nombre de diarrhées liquides, sévérité de la douleur abdominale, complications extra-intestinales...). Chaque critère est basé sur les sept derniers jours et est associé à un coefficient multiplicateur (cf annexe 2). Une MC sévère correspond à un CDAI supérieur à 450. À l'inverse, une rémission est définie par un CDAI inférieur à 150. On parle de réponse clinique si le CDAI diminue de 100 points grâce au traitement.

Par ailleurs, l'imagerie clinique est également importante dans l'évaluation d'un traitement. Le score SES-CD (score endoscopique simplifié pour la MC) est un score qui évalue quatre paramètres dans cinq segments intestinaux (cf annexe 3). Les quatre paramètres évalués sont :

- l'atteinte d'une surface intestinale par des ulcères,
- l'atteinte d'une surface intestinale par d'autres phénomènes inflammatoires,
- la présence d'ulcère et si oui, leur taille,
- la présence de sténose et si oui, leur nombre et la possibilité de les traverser ou non avec l'endoscope.

Ce score varie de 0 à 60 (plus le score est haut, plus les lésions sont sévères), et lors des études cliniques, une diminution de score peut être un témoin d'efficacité thérapeutique. (80)

2) Études dans le psoriasis

1) Ustékinumab

Les premières études permettant de démontrer une efficacité de l'ustékinumab ont été réalisées par Krueger et al. sur environ trois cents patients répartis entre le placebo et l'ustékinumab. Les patients sous ustékinumab ont reçu soit une dose unique de 45 ou 90 mg, soit une dose hebdomadaire pendant quatre semaines à 45 ou 90mg. Les résultats ont montré que tous les groupes traités ont atteint le PASI75 à la douzième semaine post-traitement. Le groupe avec les meilleurs résultats était celui ayant reçu quatre doses de 90mg d'ustékinumab.(70) Les études suivantes contre placebo sont PHOENIX 1 et 2, cette fois avec des doses de 45 ou 90mg d'ustékinumab administrées aux semaines 0 et 4 puis toutes les douze semaines. L'objectif principal d'un PASI75 à douze semaines a été atteint dans les deux groupes traités avec 66% et 67% de réussite à 45mg, et 66% et 76% à 90mg (Figure 32). Les objectifs secondaires de PASI90 et PASI100 sont également atteints avec un PASI100 atteint au maximum à 18%. Les études PHOENIX montrent également un maintien de l'efficacité sur cinq ans avec un score PASI75 toujours à 72% pour les patients recevant des doses de 90mg. Enfin, ces études mettent en évidence une amélioration de la qualité de vie avec une nette diminution du DLQI : le DLQI moyen dans ces études était supérieur à 10, puis après douze semaines de traitement, plus de 50% des patients rapportaient une absence d'impact du psoriasis sur leur qualité de vie soit un DLQI égal à 0 ou 1. (81,82)

L'étude ACCEPT a permis une comparaison directe entre l'ustékinumab et la biothérapie la plus prescrite pour le psoriasis : l'éta nercept. Les patients ont reçu soit 50mg d'éta nercept deux fois par semaine, soit 45mg ou 90mg d'ustékinumab aux semaines 0, 4 puis toutes les douze semaines. À la semaine 12, le PASI75 était de 68% à 45mg et de 74% à 90mg d'ustékinumab contre 57% pour l'éta nercept. De même, le PASI90 était beaucoup plus élevé chez les patients recevant l'ustékinumab : respectivement 36% et 45% pour les patients sous 45mg et 90 mg d'ustékinumab contre 23% pour ceux sous éta nercept. Enfin, certains patients ne répondant pas à l'éta nercept ont répondu à l'ustékinumab. Cette étude permet donc de montrer la meilleure efficacité de l'ustékinumab face à l'éta nercept. (83)

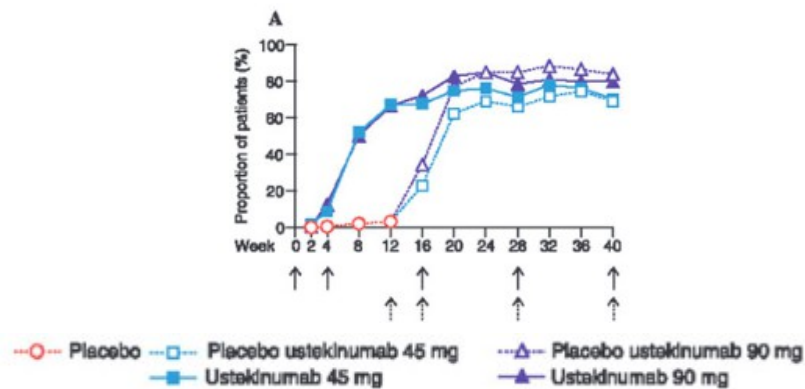


Figure 32 : Graphique représentant la proportion de patient atteignant un score PASI75 entre l'initiation du traitement et la semaine 40 (65)

2) Guselkumab

Les premières études de phase III pour le guselkumab dans le psoriasis ont été VOYAGE 1 et 2. Ces études ont regroupé 1829 patients ayant reçu du placebo, de l'adalimumab ou du guselkumab 100mg aux semaines 0, 4 et toutes les huit semaines. L'objectif principal était une comparaison au placebo grâce à un score d'*Investigator Global Assessment* égal à 0 ou 1 après seize semaines pour 84-85% des patients. Le second objectif principal a également été atteint avec un PASI90 pour 70-73% des patients. L'étude a également montré une supériorité face à l'adalimumab qui n'atteint le PASI90 que pour 46-49% des patients. Enfin, les études VOYAGE ont montré un haut taux d'efficacité qui se maintient sur quatre ans. (84–86)

Le guselkumab a été également comparé à un anti-IL-17, le sécukinumab, lors de l'étude ECLIPSE. Cette étude a montré une non-infériorité à court-terme du guselkumab vis-à-vis du sécukinumab avec des PASI75 et PASI90 très similaires à douze semaine (PASI75 à 89% pour le guselkumab et 91% pour le sécukinumab). Néanmoins, cette étude avait comme objectif principal le PASI90 à quarante-huit semaines de traitement et le résultat a montré une efficacité supérieure à long terme pour le guselkumab (84% contre 70% pour le sécukinumab). (87)

Une troisième étude, NAVIGATE, a démontré que le guselkumab peut être une alternative thérapeutique chez les patients non répondeurs à l'ustékinumab. Ces patients étaient définis par un échec à atteindre un score IGA égal à 0 ou 1 après seize semaines. Ces patients ont ensuite été séparés en deux groupes : changement par le guselkumab ou la poursuite de l'ustékinumab. Le résultat a montré que le nombre moyen de visites pour lequel le patient avait un score IGA de 0 ou 1 et avec une amélioration du score de deux points entre la semaine 16 et les semaines 28 à

40 était significativement plus important pour les patients traités par guselkumab. De même, le nombre de visites où les patients ont atteint le PASI90 est plus élevé avec le guselkumab. Enfin, plus de patients traités par guselkumab ont rapporté une amélioration de leur qualité de vie comparé à ceux traités par ustékinumab avec un score DLQI de 0 ou 1 pour 38,8% des patients du premier groupe contre 19% pour les autres patients. (88)

Enfin, des études rétrospectives ont confirmé l'efficacité du guselkumab dans la vraie vie lors d'un usage à long terme. Par exemple, Ruiz-Villaverde et al. ont montré un score PASI75 atteint chez 90% des patients, un PASI90 pour 71% et un PASI100 pour 51% d'entre eux à cinquante deux semaines de traitement ; soit des chiffres similaires à ceux des études cliniques. Ces études ont également montré l'efficacité du guselkumab dans des formes sévères telle que le psoriasis érythrodermique avec une amélioration du PASI de 67,5% après vingt-huit semaines. (89)

3) Risankizumab

La première étude réalisée sur le risankizumab a été conduite par Papp et al. et a comparé le PASI90 entre l'ustékinumab à dose standard et le risankizumab à 18mg à la semaine 0 ou à 90mg ou 180mg aux semaines 0, 4 et 16. Le résultat a donné un PASI90 atteint respectivement à 73% et 81% pour les groupes à 90mg et 180mg contre 40% pour l'ustékinumab.(90) Ces résultats ont été suivis par les études UltimMA-1 et 2 avec de nouveau une comparaison entre l'ustékinumab et le risankizumab, cette fois-ci à 150mg aux semaines 0 et 4 puis toutes les douze semaines. Deux objectifs ont été mesurés à seize semaines de traitement : le PASI90 et le *static Physician Global Assessment* 0/1 (le sPGA étant un score évaluant l'état des lésions psoriasiques à un moment précis, avec 0 représentant une peau saine et 5 un psoriasis sévère (91)). Le sPGA a été atteint par 84-88% des patients sous risankizumab et le PASI90 par 75% d'entre eux contre 62-63% et 75% respectivement pour les patients sous ustékinumab.(92) De même, l'étude IMMvent a comparé le risankizumab avec l'adalimumab sur les mêmes critères et a montré un sPGA 0/1 et un PASI90 atteints pour 84% et 72% des patients sous risankizumab contre 60% et 47% pour les patients sous adalimumab.(93) L'étude IMMerge a ensuite comparé le risankizumab avec le sécukinumab avec toujours comme critère principal le PASI90 à seize semaines. Ce critère a été atteint pour 74% des patients sous risankizumab contre 66% pour ceux sous sécukinumab démontrant une non-

infériorité à court terme. De plus, cette étude a également montré une meilleure efficacité à long terme avec un PASI90 à cinquante-deux semaines à 87% contre 57% en faveur du risankizumab.(94) Enfin, l'étude IMMhance a montré l'efficacité à long terme sur deux ans d'observation avec des scores PASI90 et sPGA 0/1 se maintenant sur le temps avec par exemple un sPGA 0/14 atteint pour 81% des patients après cent quatre semaines. (70,89,95)

4) Tildrakizumab

Le tildrakizumab étant le dernier anticorps développé, moins d'études ont été réalisées. La première étude de Papp et al. avait pour but de déterminer l'efficacité du tildrakizumab en fonction du dosage administré. Ainsi, les patients ont reçu soit un placebo soit 5, 25, 100 ou 200mg de tildrakizumab aux semaines 0, 4 et toutes les douze semaines. Les résultats ont montré un PASI75 certes atteint par tous les groupes mais avec des différences selon le dosage : 74,4% pour le 200mg, 66,3% pour le 100mg et 33,3% pour le 5mg par exemple. Par ailleurs, un PASI90 et un sPGA 0/1 n'ont pas été atteints chez les patients recevant des doses de 5mg. Enfin, cette étude a également montré un maintien d'efficacité aux semaines 52 et 72 chez les patients recevant 100mg ou 200mg de tildrakizumab.(96) La comparaison au placebo a ensuite été continuée dans l'étude reSURFARCE1, cette fois-ci uniquement avec 100mg ou 200mg de tildrakizumab. Cette étude a montré des chiffres similaires à la première confirmant ainsi l'efficacité du tildrakizumab. (97)

La dernière étude de phase III réalisée à ce jour est reSURFARCE2, où 1090 patients ont été répartis entre le tildrakizumab et l'éta nercept. Cette étude a montré une efficacité proche entre les deux molécules avec un sPGA 0/1 atteint pour 55% et 59% chez les patients prenant respectivement 100mg et 200mg de tildrakizumab contre 48% pour ceux avec l'éta nercept et un PASI75 atteint chez 61% et 68% pour le premier groupe et chez 48% pour le second groupe. ReSURFACE2 a aussi montré que les réponses PASI75 et PASI90 sont maintenues au moins sur trois ans. (70,97)

Une étude prospective récente a été réalisée en Italie où 89 patients ont été inscrits, tous avec un poids supérieur à 90kg ou une pathologie sévère (PASI $\geq$ 20 ou un psoriasis avec des zones difficiles à traiter). Cette étude a été réalisée sur vingt quatre semaines avec des injections de tildrakizumab à 200mg. La diminution du

score PASI a été clairement observée avec un PASI moyen à 14,6 lors du démarrage de l'étude comparée à un PASI moyen à 6,0 après quatre semaines et à 0,4 après les vingt quatre semaines. De même, le score DLQI moyen est passé de 14,0 au début de l'étude à 0,0 à la fin. Cette étude permet donc de confirmer l'efficacité du tildrakizumab en vie réelle vis-à-vis des études reSURFACE1 et 2. (98)

5) Comparaison entre les différents anti-IL-23

Ainsi, les anti-IL-23 représentent une option efficace et bien tolérée pour traiter le psoriasis. Néanmoins, en comparant les meilleurs scores PASI obtenus lors des études précédemment citées, le guselkumab et le risankizumab semblent montrer une supériorité face à l'ustékinumab et au tildrakizumab (Figure 33). Une étude d'Abbvie a montré que la différence peut s'expliquer par une différence dans le mode d'action des anticorps : les deux premiers sont des anticorps à haute affinité agissant par inhibition compétitive là où le tildrakizumab est un modulateur allostérique négatif avec un taux de dissociation élevé.(70) Sawyer et al ont réalisé une méta-analyse de soixante-dix-sept études comparant l'efficacité des anti-IL-23 et des anti-IL-17 entre eux et face aux anti-TNF et aux traitements systémiques. Cette méta-analyse confirme une supériorité du risankizumab et du guselkumab ainsi que des anti-IL-17 par rapport aux autres traitements indiqués dans le psoriasis (Figure 34). Cependant, ces données restent à être confirmées par d'autres études comparant directement les différents anti-IL-23 entre eux. (99)

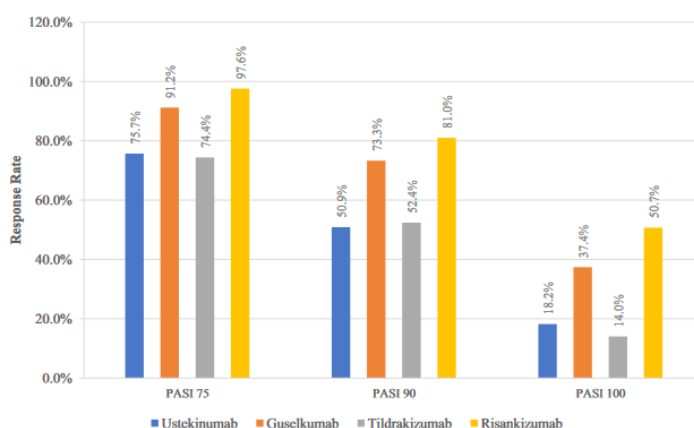


Figure 33 : Comparaison des meilleurs scores PASI atteints pour les différents anti-IL-23 dans les essais de phase III (70)

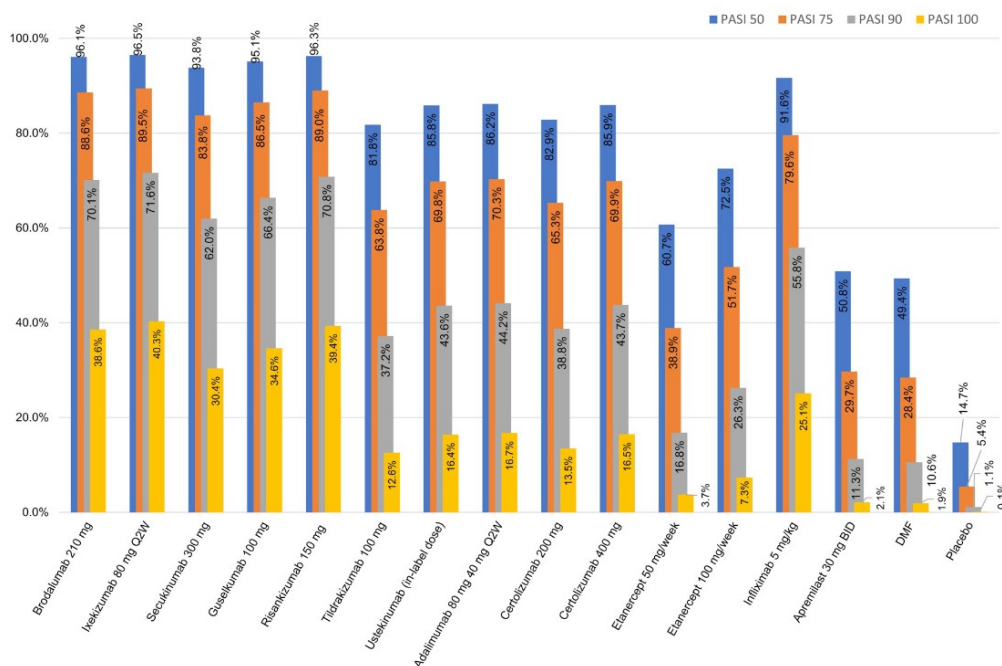


Figure 34 : Score PASI moyen à la fin de la phase d'induction des différents traitements du psoriasis (99)

3) Études dans les MICI

1) Ustékinumab

Les principales études réalisées pour l'ustékinumab dans la MC sont UNITI-1 et 2 et IM-UNITI. Les deux premières consistaient en un essai sur l'induction sur huit semaines, continuées par IM-UNITI en tant qu'essai sur la maintenance du traitement sur quarante quatre semaines ; soit cinquante deux semaines de thérapie au total. Lors de UNITI-1 et 2, les patients ont reçu une dose unique d'ustékinumab en intraveineuse soit de 130mg, soit d'environ 6mg/kg, soit le placebo. Dans l'étude de maintenance, les patients ayant répondu à l'induction d'ustékinumab à la huitième semaine ont reçu une injection de 90mg en sous-cutané soit toutes les huit semaines soit toutes les douze semaines, ou le placebo. Le critère d'évaluation principal des études d'induction était une réponse clinique à six semaines de traitement, définie par une diminution du score CDAI d'au moins cent points ou un CDAI inférieur à 150. Celui de IM-UNITI était la rémission clinique (soit un score CDAI inférieur à 150) après quarante quatre semaines. Les critères secondaires principaux évalués étaient une rémission clinique à la semaine 8, une réponse clinique à la semaine 8 et une diminution du score CDAI de 70 points aux semaines 3 et 6 pour UNITI-1 et 2. Pour IM-UNITI, ces critères étaient la réponse clinique à la semaine 44, la maintenance de la rémission chez les patients ayant atteint la rémission au début de l'étude de maintenance, la rémission sans gluco-corticoïdes et la rémission chez les patients

n'ayant pas répondu ou n'ayant pas toléré un anti-TNF.

Les résultats des études d'induction ont montré que les patients ayant reçu de l'ustékinumab à 130mg ou 6mg/kg ont obtenu une meilleure réponse clinique à la semaine 6 comparés au placebo (34,3%, 33,7% et 21,5% respectivement dans UNITI-1 et 51,7% 55,5% et 28,7% dans UNITI-2) (Figure 35). De même, les taux auxquels les patients ont atteint les objectifs secondaires étaient significativement plus haut pour les deux groupes d'ustékinumab comparés à celui du placebo.(100)

Similairement, lors d'IM-UNITI, le pourcentage de patients en rémission clinique à la semaine 44 était significativement plus élevé pour les patients recevant 90mg d'ustékinumab toutes les 8 ou douze semaines que le placebo (53,1% et 48,8% contre 35,9% respectivement) (Figure36). Après cinq ans d'analyses, le taux de rémission clinique baisse respectivement à 28,7% et 34,4% chez les patients traités. Entre les deux groupes recevant l'ustékinumab, une différence a été observée sur les objectifs secondaires : seul le groupe traité toutes les huit semaines avait une augmentation significative pour le maintien de la rémission chez les patients entrant dans l'étude en rémission et pour la rémission sans glucocorticoïdes. (101,102)

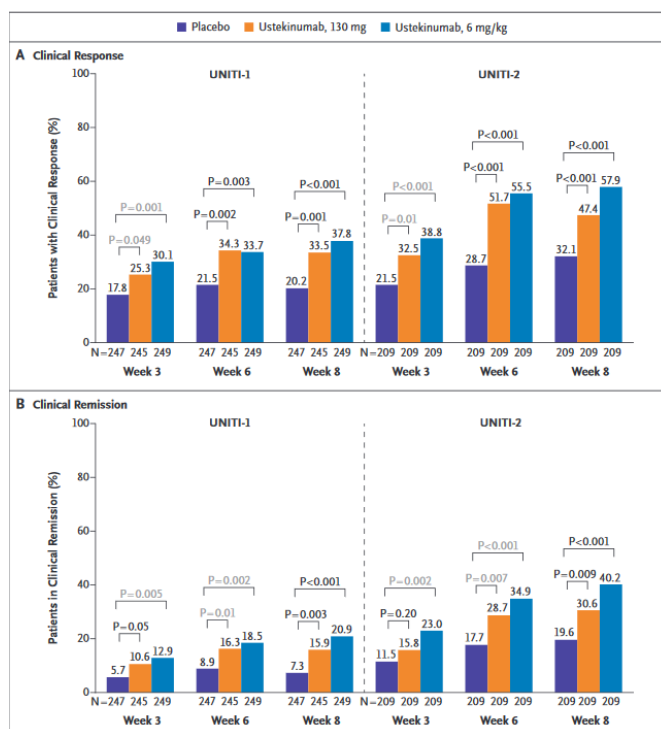


Figure 35 : Graphique représentant le pourcentage de patients obtenant une réponse clinique ou une rémission clinique lors de la phase d'induction (101)

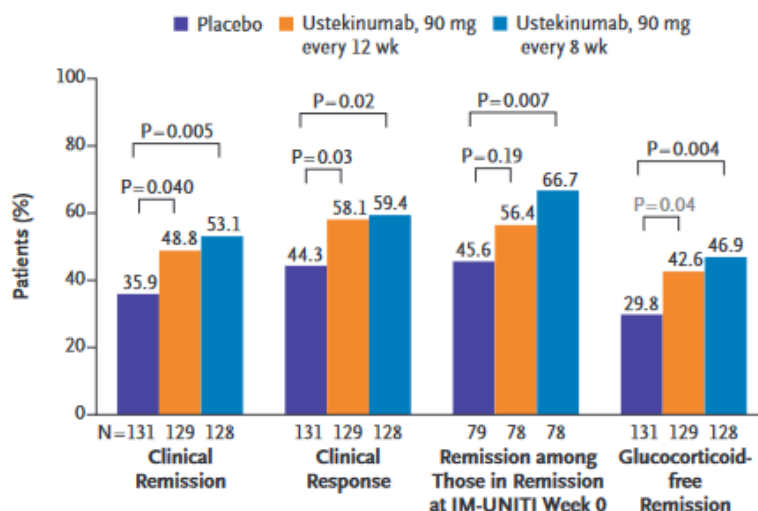


Figure 36 : Graphique représentant les réponses aux objectifs primaires et secondaires d'IM-UNITI (101)

L'étude SEAVUE a comparé l'ustékinumab à l'adalimumab avec comme objectif principal la rémission clinique à la semaine 52 et comme objectifs secondaires principaux une rémission clinique sans gluco-corticoïdes, une réponse clinique (définie soit par un score CDAI diminué d'au moins cent points soit un score CDAI inférieur à 150), une rémission des symptômes PRO-2 (c'est-à-dire des douleurs abdominales journalières ≤ 1 et des diarrhées ≤ 3 par jour) une rémission endoscopique (soit un SES-CD ≤ 3 , soit un SES-CD égal à 0 pour les patients avec SES-CD égal à 3 au début de l'étude) à la semaine 52, et une rémission clinique à la semaine 16. Cette étude a permis de confirmer l'efficacité de l'ustékinumab avec 65% des patients atteignant la rémission clinique après cinquante deux semaines de traitement, mais n'a pas montré de supériorité par rapport à l'adalimumab chez qui 61% des patients ont également atteint la rémission clinique. De même, les différences observées sur les objectifs secondaires n'ont pas été significatives. (103)

2) Risankizumab

La première étude réalisée sur le risankizumab dans la MC est une étude de phase II contre placebo. Dans cette étude, les patients ont reçu soit 200mg, soit 600mg de risankizumab ou le placebo aux semaines 0, 4 et 8. Le critère principal d'évaluation était la rémission clinique à douze semaines. Les résultats ont donné 24% de rémission pour les patients sous 200mg de risankizumab, 37% pour ceux sous 600mg, et 15% pour ceux sous placebo. La différence n'est significative que pour le groupe à 600mg. De même, le risankizumab avait de meilleurs résultats sur les objectifs secondaires tels que la rémission endoscopique, le taux de CRP et sur la qualité de vie des patients. (104)

L'étude SEQUENCE a comparé le risankizumab avec l'ustékinumab chez les patients ayant eu au préalable un traitement par anti-TNF soldé par un échec. Les patients ont reçu des doses standards soit de risankizumab (600mg en intraveineuse aux semaines 0, 4 et 8 puis 360mg par voie sous-cutané toutes les huit semaines) soit d'ustékinumab (une dose poids-dépendante en intraveineuse d'induction puis 90mg par voie sous-cutané toutes les huit semaines). Les critères principaux évalués ont été la rémission clinique à la semaine 24 et la rémission endoscopique à la semaine 48. Le premier critère était évalué pour prouver une non-infériorité du risankizumab et le second pour prouver une supériorité par rapport à l'ustékinumab. Après vingt quatre semaines d'étude, 50% des patients ont été évalués sur le premier critère et 58,6% des patients ont atteint la rémission clinique contre 39,5% pour le risankizumab et l'ustékinumab respectivement démontrant bien la non-infériorité (Figure 37). À la fin des quarante huit semaines, 31,8% des patients sous risankizumab ont montré une rémission endoscopique contre 16,2% des patients sous ustékinumab montrant bien cette fois-ci la supériorité du premier traitement. Enfin, le risankizumab a montré une supériorité vis-à-vis de l'ustékinumab sur tous les autres critères secondaires évalués tels que la rémission clinique à la semaine 48, la réponse endoscopique aux semaines 24 et 48 et la rémission endoscopique et clinique sans gluco-corticoïdes à la semaine 48. (105) C'est d'ailleurs en partie grâce à cette étude que le risankizumab a obtenu le remboursement en France dans la MC suite au passage d'une AAC à une AMM. (106)

End Point	Risankizumab (N=255) percent (95% CI)‡	Ustekinumab (N=265) percent (95% CI)‡	Adjusted Difference† percentage points (95% CI)	P Value†
Primary end points				
Clinical remission at week 24§	58.6 (50.1–67.1)	39.5 (31.3–47.7)	18.4 (6.6–30.3)¶	
Endoscopic remission at week 48	31.8 (26.1–37.5)	16.2 (11.8–20.7)	15.6 (8.4–22.9)	P<0.001
Secondary end points				
Clinical remission at week 48**	60.8 (54.8–66.8)	40.8 (34.8–46.7)	19.7 (11.3–28.1)	P<0.001
Endoscopic response at week 48††	45.1 (39.0–51.2)	21.9 (16.9–26.9)	23.3 (15.4–31.2)	P<0.001
Endoscopic response at week 24††	45.2 (39.1–51.3)	26.4 (21.1–31.7)	18.9 (10.9–26.9)	P<0.001
Glucocorticoid-free endoscopic remission at week 48 ‡‡	31.4 (25.7–37.1)	15.5 (11.1–19.8)	15.9 (8.8–23.1)	P<0.001
Glucocorticoid-free clinical remission at week 48**‡‡	60.8 (54.8–66.8)	40.4 (34.5–46.3)	20.1 (11.7–28.4)	P<0.001

Figure 37 : Comparaison des critères primaires et secondaires de l'étude SEQUENCE (105)

3) Mirikizumab

Les études LUCENT-1 et 2 ont respectivement évalué le mirikizumab en phase d'initiation de traitement et en phase de maintenance contre placebo dans la

RCH. Les patients ont reçu soit 300mg de mirikizumab soit le placebo toutes les quatre semaines, puis ceux ayant obtenu une réponse clinique à la semaine 12 ont à nouveau reçu soit 200mg de mirikizumab ou le placebo toutes les quatre semaines pendant quarante semaines supplémentaires pour l'étude de maintenance. Le critère principal d'évaluation de l'étude LUCENT-1 était une rémission clinique à la semaine 12, définie par des sous-scores du score Mayo : une fréquence des selles égale à 0, ou une fréquence des selles égale à 1 avec une diminution d'au moins un point du sous-score initial, ou un sous-score de présence de sang dans les selles égal à 0 ou un sous-score endoscopique égal à 0 ou 1 (cf annexe 4). De même, la rémission clinique à la semaine 40 était également le critère principal de l'étude de maintenance. Les résultats de LUCENT-1 ont montré une supériorité du mirikizumab contre le placebo avec une rémission atteinte pour 24,2% des patients contre 13,3%. À la fin de LUCENT-2, 49,9% des patients sous mirikizumab ont atteint la rémission clinique contre 25,1% pour ceux sous placebo. Enfin, les différents critères secondaires évalués lors des deux études ont montré aussi une supériorité du mirikizumab. (107)

4) Avantages d'une inhibition sélective anti-IL-23

À ce jour, le mécanisme expliquant la meilleure efficacité des anti-IL-23 sélectifs par rapport à l'ustékinumab est encore méconnu. Dans le psoriasis, la théorie estime que le maintien de l'activité de l'IL-12 pour activer la réponse Th1 permettrait une protection de l'IFN- γ contre des pathogènes intracellulaires tels que les *Mycobacterium*, *Salmonella* ou *Pneumocystis jirovecii*. De plus, l'IL-12 n'a que peu d'implication dans la pathogenèse du psoriasis mais aurait à l'inverse des effets protecteurs en atténuant la réponse inflammatoire des kératinocytes. (70,108) Une des pistes avancée dans la MC est une meilleure affinité des anti-IL-23 pour leur cible et donc un pouvoir d'inhibition plus fort ; une autre piste étant un rôle important de l'IL-12 dans la protection du micro-environnement intestinal contre l'inflammation. (105)

5) Effets indésirables des anti-IL-23

Un des effets indésirables le plus souvent répertorié sont les réactions au site d'injection du médicament. L'administration se faisant par voie sous-cutanée, il est fréquent de retrouver un érythème, un prurit, un gonflement, un hématome ou de la douleur. Ces effets sont bénins et ne durent que peu de temps ce qui ne nécessite

donc pas un arrêt du traitement. Parmi les autres effets indésirables fréquents mais assez bénins, on peut retrouver des diarrhées, des céphalées, du prurit ou encore des dorsalgies.

Les anti-IL-23 étant des immunosuppresseurs, les patients sont à plus haut risques d'infections opportunistes. Parmi ces infections, les plus fréquemment rencontrées sont des rhinopharyngites, des infections des voies respiratoires hautes ou encore des gastro-entérites. Ces infections sont également bénignes et se traitent facilement ne demandant pas l'arrêt du traitement. Des infections plus graves ont été rapportées telles que des abcès, des cellulites infectieuses, des appendicites, des pneumonies, des zonas... Ces infections graves sont plus rares, avec des taux d'apparition similaires à la population générale mais nécessitent une consultation lorsque le patient présente des signes d'infection comme par exemple de la fièvre. Une consultation annuelle pour vérifier l'absence de tuberculose est recommandée par précaution bien que les anti-IL-23 n'ont pas montré de sur-risque d'infection ou de réactivation. De plus, chez les patients ayant une tuberculose latente, le traitement par anti-IL-23 ne modifie pas et n'est pas modifié par la co-administration d'isoniazide. Le guselkumab a par ailleurs montré dans 0,9% des cas une diminution du nombre de neutrophiles sanguins, cette diminution restant légère, transitoire et non associée à une infection. (108)

Les anti-IL-23 sont également à risque d'effets indésirables graves mais rares avec principalement des effets cardio-vasculaires majeurs en particulier pour l'ustékinumab, qui a montré des risques accrus de syndrome coronarien aigu ou d'accident vasculaire cérébral chez les patients à haut risque cardio-vasculaire initialement. Il est donc recommandé une évaluation précise des facteurs de risques tels que l'hypertension, le diabète ou l'hyperlipidémie avant d'instaurer l'ustékinumab chez les patients à haut risque. Par ailleurs, la tumorigénécité des anti-IL-23 est très faible avec principalement des cancers de la peau de type non-mélanome.

Enfin, les anti-IL-23 n'ont pas montré d'interaction médicamenteuse particulièrement avec les substrats des cytochromes P450, ne nécessitant pas d'ajustement de posologie pour les différents traitements. (69,70,74–76)

6) Immunogénécité

L'immunogénécité d'une biothérapie correspond à la capacité du système immunitaire du patient à développer des anticorps anti-médicament visant la

biothérapie. En effet, comme expliqué précédemment, les biothérapies sont des molécules exogènes pouvant induire une réponse immunitaire. Ce phénomène est assez faible pour les anti-IL-23 car ce sont des anticorps humanisés ou humains réduisant donc la surface non reconnue par le corps humain. Les études montrent par exemple que pour le risankizumab, 24% des patients développent des anticorps anti-médicament et 16% des anticorps neutralisants après seize semaines de traitement.(109) Néanmoins, pour la majorité de ces patients, le taux d'anticorps restait suffisamment bas pour ne pas être associé à une diminution de la concentration de risankizumab et donc de son efficacité. Un taux plus élevé d'anticorps associé à une baisse de concentration en risankizumab n'a été retrouvé que chez environ 1% des patients. De même, pour le guselkumab, seulement 15% des patients ont développé des anticorps anti-médicament sur une durée de traitement allant jusqu'à 264 semaines. Parmi ces patients, environ 5% présentaient des anticorps neutralisants. En globalité, les anticorps anti-médicament n'ont que très peu d'impact clinique sur l'efficacité et la sécurité du traitement. (74)

7) Précautions d'emploi

1) Infections

Comme expliqué préalablement, les anti-IL-23 peuvent augmenter le risque infectieux. Ainsi, une infection active cliniquement importante est la seule contre-indication (avec l'hypersensibilité au traitement) à l'instauration du traitement. Il sera préférable d'attendre la résolution de l'infection avant de commencer la thérapie. De même, le patient doit être alerté de la nécessité de voir un médecin en cas de signes évocateurs d'une infection cliniquement importante, le traitement pouvant être interrompu si l'infection se trouve être grave. C'est également pour cette raison que le dépistage d'une tuberculose latente est systématique à l'instauration du traitement et que les patients sont surveillés pour dépister les signes d'une tuberculose active pendant le traitement. (69,74–76)

2) Vaccins

Avant l'instauration d'un traitement, le calendrier vaccinal du patient doit être vérifié afin de réaliser les vaccinations manquantes si besoin. L'administration des vaccins lors du traitement n'est pas contre-indiquée, à l'exception des vaccins vivants atténués : il est recommandé d'attendre deux ou quatre semaines selon l'anticorps

utilisé avant de commencer la biothérapie si un vaccin vivant atténué doit être réalisé. Si le traitement est déjà commencé et qu'un vaccin vivant atténué doit être administré, il faut arrêter la biothérapie et attendre entre douze et vingt-et-une semaines selon l'anticorps avant de réaliser le vaccin. Pour rappel, les vaccins vivants atténués concernent la tuberculose, la rougeole, les oreillons, la rubéole, la fièvre jaune, la grippe sous forme nasale, le rotavirus et la dengue. (69,74–76)

3) Grossesse et allaitement

Il n'existe pas encore de données sur l'utilisation des anti-IL-23 sélectifs chez la femme enceinte même si les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes. Au niveau de l'allaitement, on ne sait pas si les anti-IL-23 sont excrétés dans le lait maternel. Ainsi, par mesure de précaution, ils ne sont pas recommandés pendant la grossesse ou l'allaitement. (74–76)

Il existe plus de données pour l'ustékinumab avec plus de 450 grossesses exposées au cours du premier trimestre. Il n'y a pas eu de risque accru de malformations congénitales majeures chez le nouveau-né. Cela s'explique par le fait que les IgG ne passent le placenta qu'à partir de la quatorzième semaine soit à partir du deuxième trimestre. Les données chez les femmes exposées lors du deuxième ou troisième trimestre de grossesse sont moins nombreuses mais aucun effet fœtal ou néonatal attribuable au traitement n'a été retrouvé. Le centre de référence des agents tératogènes (CRAT) conseille donc d'éviter tout de même l'ustékinumab lors de la grossesse et de préférer le certolizumab, ou au moins si possible de prévoir la dernière dose au début du troisième trimestre pour limiter l'exposition du nouveau-né. Il faut par ailleurs considérer le fœtus et/ou l'enfant comme immunodéprimé pendant les quinze semaines suivant la dernière injection. Cette immunodépression doit être prise en compte pour l'administration de vaccins vivants atténués, mais n'a pas d'impact pour les vaccins inertes. (110)

8) Conditions de prescription, prix et remboursement

Les anti-IL-23 sont des médicaments inscrits sur la liste I et dits d'exception en raison de leur prix assez élevé et de leurs indications restreintes. Un médicament d'exception doit être prescrit sur une ordonnance dite également d'exception, c'est-à-dire une ordonnance à quatre volets sur laquelle le pharmacien doit apposer le numéro d'enregistrement à l'ordonnancier, la date d'exécution et la quantité délivrée

à chaque délivrance. Le quatrième volet de l'ordonnance d'exception doit être conservé pendant trois ans par la pharmacie. Cette ordonnance est indispensable pour assurer la prise en charge par l'assurance maladie des médicaments. De plus, tous les anti-IL-23 doivent être prescrits à chaque fois par un spécialiste en fonction de l'indication. Ainsi les spécialistes autorisés à prescrire sont pour :

-l'ustékinumab et le risankizumab : les dermatologues, les hépatologues, les gastro-entérologues, les rhumatologues et les spécialistes en médecine interne ; (111–113)

-le guselkumab : les dermatologues, les rhumatologues et les spécialistes en médecine interne ; (114)

-le tildrakizumab : les dermatologues et les spécialistes en médecine interne. (115)

Il y a eu un assouplissement des conditions de prescription le 17 avril 2024 avec l'autorisation de prescription par les spécialistes en ville et non plus obligatoirement par des praticiens hospitaliers. (116)

Concernant le remboursement des spécialités, elles sont toutes prises en charge à 65% par l'assurance maladie dans le cadre des indications prévues par l'AMM, à l'exception du SKYRIZI® 360mg dans la RCH où il n'est pas remboursé à ce jour. Le reste de la prise en charge s'effectue via les mutuelles complémentaires des patients. Le prix des médicaments commercialisés au 25/08/2025 à l'officine est de :

-1 494,06 euros pour le STELARA® 45mg et 90mg en stylo ou cartouche ; (117)

-1 128,53 euros pour les biosimilaires du STELARA® 45mg et 90mg en stylo ou cartouche ; (118)

-1 797,25 euros pour toutes les formes de TREMFYA® ; (119)

-2 481,83 euros pour le SKYRIZI® 150mg stylo ou seringue ; (120)

-2 183,46 euros pour le SKYRIZI® 360mg en cartouche ; (113)

-2 198,21 euros pour toutes les formes et dosages d'ILUMETRI®. (121)

9) Mode d'administration

Tous les dispositifs existants à l'officine (seringue, stylo ou cartouche) sont à conserver entre 2°C et 8°C directement dans leur emballage d'origine afin de ne pas altérer le produit. Il ne faut pas les congeler ni les agiter à aucun moment. Chaque

dispositif peut être utilisé par le patient seul après que celui ait reçu une formation par un professionnel de santé afin de garantir une bonne administration du produit. Il est conseillé de sortir le produit du réfrigérateur 15 à 30 minutes avant l'injection pour les seringues et stylos et entre 45 à 90 minutes pour la cartouche pour permettre une injection plus confortable. L'injection se fera soit dans l'avant des cuisses soit dans le bas du ventre, sur une zone sans lésion, desquamation, durcissement et il est préférable d'alterner les sites d'injection à chaque administration... Avant d'injecter le produit, il est important de vérifier la date de péremption et d'inspecter le produit dans le dispositif qui doit être une solution limpide, incolore à légèrement jaune pour tous les médicaments.

Pour les stylos et seringues, une fois le site d'injection choisi, il faut se laver les mains à l'eau et au savon et nettoyer la peau avec une compresse imprégnée d'alcool et la laisser sécher à l'air. Pour les stylos, il faut ensuite retirer le capuchon du stylo, le positionner à angle droit sur la peau puis appuyer dessus et maintenir la pression pendant au moins quinze secondes. Pour les stylos de STELARA® et de TREMFYA® (Figure 38), l'injection est totalement réalisée lorsque le corps de couleur du stylo n'est plus visible, que l'on ne peut plus pousser le stylo vers le bas et que l'on a entendu un clic. Pour ces stylos, lorsque le patient le retire de sa peau, une bande jaune indique que la protection de l'aiguille est verrouillée.



Figure 38 : Stylo de TREMFYA®/STELARA® (69,74)

Pour les stylos d'ILUMETRI® (Figure 39) et de SKYRIZI® (Figure 40), un premier « clic » se fait entendre au début de l'injection et un second « clic » après que l'injection soit complètement réalisée. De plus, l'indicateur de contrôle jaune a rempli en totalité la fenêtre de contrôle. Lorsque le stylo est retiré de la peau, le manchon de l'aiguille va recouvrir cette dernière pour la protéger.

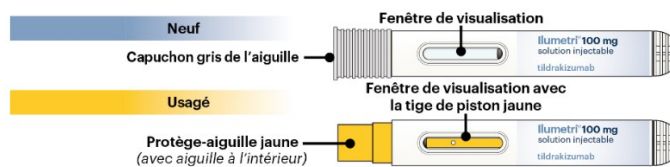


Figure 39 : Stylo d'ILUMETRI® (76)

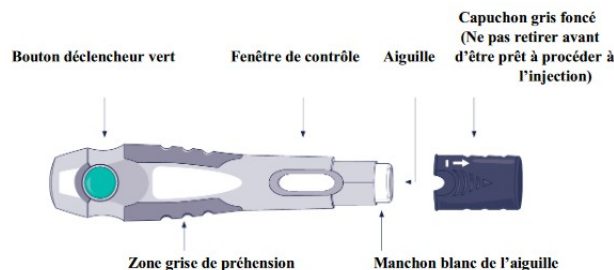


Figure 40 : Stylo de SKYRIZI® (75)

Pour les seringues (Figure 41), lorsque le patient est prêt pour l'injection, il peut retirer le protège-aiguille, pincer sa peau, insérer l'aiguille d'un mouvement net et rapide avec un angle de 45° par rapport à la peau et injecter le produit. Lorsque toute la solution est injectée, le patient peut retirer l'aiguille en maintenant l'angle d'inclinaison et retirer le doigt du piston, cela permet au système de protection de l'aiguille de se déployer de recouvrir l'aiguille. Si besoin, le patient peut appliquer une compresse pendant dix secondes pour nettoyer le site d'injection. À la fin de l'administration, le stylo ou la seringue doit être jeté dans un container DASRI fourni par le pharmacien. (69,74–76)

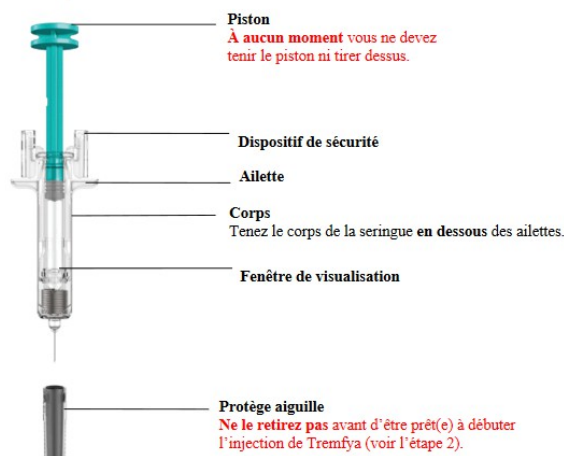


Figure 41 : Seringue de TREMFYA® (74)

Pour l'injection d'une cartouche de SKYRIZI® (Figure 42), il faut mettre en place un injecteur corporel sur la cuisse ou l'abdomen. Avant la pose de l'injecteur, il faut l'examiner afin de vérifier qu'il n'est pas endommagé et que la porte grise est

légèrement ouverte (et si besoin l'ouvrir en la faisant pivoter). Il ne faut surtout pas fermer la porte grise avant que la cartouche soit chargée ni toucher le bouton déclencheur car on ne peut appuyer qu'une seule fois dessus. Pour préparer l'injection, il faut d'abord ouvrir complètement la porte grise et placer l'injecteur de côté en évitant de toucher à la zone du protège aiguille à l'arrière. Il faut ensuite sortir la cartouche et vérifier la solution à l'intérieur. Le patient doit nettoyer le petit embout du bas de la cartouche à l'aide d'une compresse imprégnée d'alcool. Il peut ensuite charger la cartouche dans l'injecteur corporel en insérant d'abord le petit embout du bas, puis appuyer fermement sur la cartouche jusqu'à entendre un « clic » et fermer la porte grise en la faisant pivoter et en appuyant jusqu'à entendre le déclic de fermeture. L'injecteur corporel est prêt à être utilisé et doit l'être rapidement pour ne pas que la solution sèche. Le patient doit donc ensuite nettoyer le site d'injection choisi et détacher les deux languettes de l'injecteur corporel pour dévoiler la couche adhésive. Lorsque la bande en plastique est retirée, l'injecteur corporel est activé et l'indicateur de statut clignote en bleuet émet des bips. Si ce dernier ne clignote pas ou clignote en rouge, l'injecteur corporel ne fonctionne pas correctement et le patient doit s'adresser à un professionnel de santé. Pour la pose de l'injecteur, le patient doit être assis et tirer sur la peau du ventre pour avoir une surface ferme et plate (non nécessaire si pose sur la cuisse) puis il peut poser l'injecteur corporel de façon à voir l'indicateur de statut bleu. Pour déclencher l'injection, le patient doit appuyer fermement sur le bouton déclencher gris et le relâcher : le patient va entendre un « clic » et sentir une piqûre d'aiguille. L'indicateur de statut va clignoter en vert pendant la totalité de l'injection. Celle-ci peut prendre jusqu'à 5 minutes pendant lesquelles le patient peut marcher ou s'asseoir mais ne peut pas faire de grands efforts physiques. Lorsque l'injection est terminée, l'indicateur de statut va passer au vert fixe et le patient entendra un bip. Il peut donc retirer l'injecteur corporel en tirant délicatement par le coin de l'adhésif. Le protège-aiguille va recouvrir directement l'aiguille. Le patient doit maintenir une compresse pendant dix secondes sur le site d'injection et contrôler la fenêtre de visualisation du médicament : celle-ci doit être entièrement remplie par un piston blanc. Lorsque tout est terminé, le patient doit jeter l'injecteur corporel dans un container DASRI. (75)

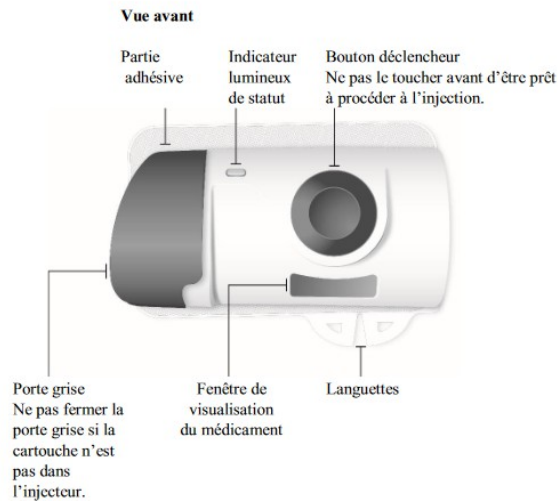


Figure 42 : Cartouche de SKYRIZI® (75)

10) Rôle du pharmacien

Le pharmacien d'officine se doit de tenir à jour ses connaissances et compétences sur ces nouvelles molécules qui apparaissent au fur et à mesure sur le marché afin de pouvoir répondre au mieux aux interrogations du patient. En effet les anti-IL-23 sont encore en plein développement pour des pathologies souvent rencontrées au comptoir et pour lesquelles le patient est souvent demandeur de conseil sur son traitement. Il doit également suivre les évolutions des conditions de prescription et de substitution avec l'arrivée des biosimilaires. La substitution n'est pas encore autorisée par le pharmacien à ce jour mais peut être mise en place par le médecin. Le pharmacien doit donc pouvoir l'expliquer au patient afin d'éviter une rupture dans le traitement. Le pharmacien doit également bien rappeler au patient la bonne conservation du produit et si besoin la procédure en cas de rupture de la chaîne du froid. Enfin, il doit faire attention à bien dispenser les biothérapies avec une politique de maîtrise des coûts étant donné que ce sont des produits onéreux pour la sécurité sociale.

Conclusion

Les anti-IL-23 représentent une classe de médicament assez récente avec un premier anticorps combiné anti-IL-12/IL-23 développé en 2009 et les premiers anti-IL-23 sélectifs dans la fin des années 2010. Ces traitements, certes onéreux, ont l'avantage d'avoir un rythme d'injection assez espacé ce qui permet aux patients une meilleure observance. Ce dernier doit également rester vigilant vis-à-vis des risques d'infection que leur traitement peut provoquer.

Les différentes biothérapies ont démontré une très bonne efficacité ainsi qu'une bonne tolérance dans le psoriasis au fil des études ce qui a poussé le développement vers d'autres pathologies telles que les MICI. Ce développement a porté ses fruits avec l'AMM récente du risankizumab dans la MC ou encore l'autorisation de remboursement du mirikizumab dans la RCH. Ces extensions d'indication sont importantes pour les patients car le traitement permet une qualité de vie nettement supérieure. C'est pourquoi la recherche continue encore avec par exemple des études pour le guselkumab dans la MC ou dans la RCH comme le montrent respectivement l'étude de phase 2 GALAXI-1 et l'étude de phase 3 QUASAR. Ces études contre placebo ont montré à nouveau une supériorité de l'efficacité du guselkumab et un bon profil de sécurité global. (122–124) Cela montre donc que les anti-IL-23 ont un avenir pour toutes les pathologies dans lesquelles l'IL-23 est un médiateur clé de la physiopathologie.

Les anti-IL-23 ont donc encore beaucoup de marge pour augmenter leur place dans l'arsenal thérapeutique dans les années futures ce qui en fait une classe thérapeutique tout à fait intéressante à surveiller. Cela implique donc de nouveaux patients en recherche de conseil à l'officine sur la bonne utilisation de leur traitement. Le pharmacien se doit donc de se tenir informé sur ces nouvelles molécules.

Enfin, il reste encore de nombreuses études en cours ou à réaliser afin de les comparer aux autres classes thérapeutiques, qu'elles soient déjà bien établies comme les anti-TNF ou qu'elles soient également récentes comme les anti-IL-17 ou les inhibiteurs de JAK. Ces comparaisons sont nécessaires afin de déterminer la place de chacun dans la hiérarchie thérapeutique.

1. Vignali DAA, Kuchroo VK. IL-12 family cytokines: immunological playmakers. *Nat Immunol.* 19 juill 2012;13(8):722-8.
2. Mirlekar B, Pylayeva-Gupta Y. IL-12 Family Cytokines in Cancer and Immunotherapy. *Cancers.* 6 janv 2021;13(2):167.
3. Behzadi P, Behzadi E, Ranjbar R. IL-12 Family Cytokines: General Characteristics, Pathogenic Microorganisms, Receptors, and Signalling Pathways. 2016 [cité 19 oct 2023]; Disponible sur: https://core.ac.uk/reader/42945211?utm_source=linkout
4. Floss DM, Moll JM, Scheller J. IL-12 and IL-23—Close Relatives with Structural Homologies but Distinct Immunological Functions. *Cells.* 28 sept 2020;9(10):2184.
5. Floss DM, Klöcker T, Schröder J, Lamertz L, Mrotzek S, Strobl B, et al. Defining the functional binding sites of interleukin 12 receptor β 1 and interleukin 23 receptor to Janus kinases [Internet]. 2016 [cité 20 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.molbiolcell.org/doi/epdf/10.1091/mbc.E14-12-1645>
6. Schinocca C, Rizzo C, Fasano S, Grasso G, La Barbera L, Ciccia F, et al. Role of the IL-23/IL-17 Pathway in Rheumatic Diseases: An Overview. *Front Immunol.* 22 févr 2021;12:637829.
7. Jarchum I, Pamer EG. Regulation of innate and adaptive immunity by the commensal microbiota. *Curr Opin Immunol.* juin 2011;23(3):353-60.
8. Zaph C, Du Y, Saenz SA, Nair MG, Perrigoue JG, Taylor BC, et al. Commensal-dependent expression of IL-25 regulates the IL-23–IL-17 axis in the intestine. *J Exp Med.* 29 sept 2008;205(10):2191-8.
9. Trinchieri G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol.* févr 2003;3(2):133-46.
10. Gately MK, Renzetti LM, Magram J, Stern AS, Adorini L, Gubler U, et al. THE INTERLEUKIN-12/INTERLEUKIN-12-RECEPTOR SYSTEM: Role in Normal and Pathologic Immune Responses. *Annu Rev Immunol.* avr 1998;16(1):495-521.
11. Yoshida H, Hunter CA. The Immunobiology of Interleukin-27. *Annu Rev Immunol.* 21 mars 2015;33(1):417-43.
12. Olson BM, Sullivan JA, Burlingham WJ. Interleukin 35: A Key Mediator of Suppression and the Propagation of Infectious Tolerance. *Front Immunol* [Internet]. 2013 [cité 26 mars 2024];4. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2013.00315/abstract>
13. Ye C, Yano H, Workman CJ, Vignali DAA. Interleukin-35: Structure, Function and Its Impact on Immune-Related Diseases. *J Interferon Cytokine Res.* 1 nov 2021;41(11):391-406.
14. Collison LW, Workman CJ, Kuo TT, Boyd K, Wang Y, Vignali KM, et al. The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function. *Nature.* nov 2007;450(7169):566-9.
15. Collison L, Henderson A, Chaturvedi V, Turk M, Vignali D. Interleukin-35-mediated

- induction of a novel regulatory T cell population (49.7). *J Immunol.* 1 avr 2010;184(1_Supplement):49.7-49.7.
16. Wang X, Wei Y, Xiao H, Liu X, Zhang Y, Han G, et al. A novel IL-23p19/Ebi3 (IL-39) cytokine mediates inflammation in Lupus-like mice. *Eur J Immunol.* juin 2016;46(6):1343-50.
 17. Lu Z, Xu K, Wang X, Li Y, Li M. Interleukin 39: a new member of interleukin 12 family. *Cent Eur J Immunol.* 2020;45(2):214-7.
 18. Ying L, Gong L, Meng S, Wu X, Li M, Li Y. Circulating interleukin-39 as a potential biomarker for rheumatoid arthritis diagnosis. *Clin Biochem.* sept 2023;119:110616.
 19. Li Y, Gong L, Weng L, Pan X, Liu C, Li M. Interleukin-39 exacerbates concanavalin A-induced liver injury. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2 janv 2021;43(1):94-9.
 20. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *The Lancet.* sept 2015;386(9997):983-94.
 21. Griffiths CEM. Psoriasis 1 Pathogenesis and clinical features of psoriasis. 2007;370.
 22. Langley RGB. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis.* 1 mars 2005;64(suppl_2):ii18-23.
 23. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk Factors for the Development of Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 5 sept 2019;20(18):4347.
 24. Dand N, Mahil S, Capon F, Smith C, Simpson M, Barker J. Psoriasis and Genetics. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(3):55-65.
 25. Sagi L, Trau H. The Koebner phenomenon. *Clin Dermatol.* mars 2011;29(2):231-6.
 26. Chambers ES, Vukmanovic-Stejić M. Skin barrier immunity and ageing. *Immunology.* juin 2020;160(2):116-25.
 27. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of Psoriasis. *Annu Rev Immunol.* 21 mars 2014;32(1):227-55.
 28. Takahashi T, Yamasaki K. Psoriasis and Antimicrobial Peptides. *Int J Mol Sci.* 16 sept 2020;21(18):6791.
 29. Grän F, Kerstan A, Serfling E, Goebeler M. Current Developments in the Immunology of Psoriasis.
 30. Girolomoni G, Strohal R, Puig L, Bachelez H, Barker J, Boehncke WH, et al. The role of IL -23 and the IL -23/ T_H 17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* oct 2017;31(10):1616-26.
 31. Nicolas JF. Psoriasis : physiopathologie. Comment l'épithélium peut orienter la réponse immunitaire ou un « ménage à trois » : épithélium, cellule dendritique et lymphocyte T. *Bull Académie Natl Médecine.* janv 2014;198(1):17-30.
 32. Ammar M, Souissi-Bouchlaka C, Gati A, Zaraa I, Bouhaha R, Kouidhi S, et al. Le psoriasis : physiopathologie et immunogénétique. *Pathol Biol.* févr 2014;62(1):10-23.

33. Lee E, Trepicchio WL, Oestreicher JL, Pittman D, Wang F, Chamian F, et al. Increased Expression of Interleukin 23 p19 and p40 in Lesional Skin of Patients with Psoriasis Vulgaris. *J Exp Med*. 5 janv 2004;199(1):125-30.
34. VIDAL [Internet]. 2024 [cité 16 août 2025]. Recommandations Psoriasis en plaques de l'adulte. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/psoriasis-en-plaques-de-l-adulte-1625.html>
35. Gower-Rousseau C. ÉPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE ET ÉVOLUTION DANS LE TEMPS ET L'ESPACE DE L'INCIDENCE DES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES INTESTINALES DANS LE NORD-OUEST DE LA FRANCE (1988-2014) / DESCRIPTIVE EPIDEMIOLOGY AND TIME AND SPACE EVOLUTION OF THE INCIDENCE OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE IN NORTHWEST FRANCE (1988-2014).
36. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *The Lancet*. avr 2017;389(10080):1741-55.
37. Observatoire national des mci. Rapport dernier chiffres. août 2024;
38. Zhang YZ. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(1):91.
39. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *The Lancet*. nov 2012;380(9853):1590-605.
40. Eglinton TW, Barclay ML, Gearry RB, Frizelle FA. The Spectrum of Perianal Crohn's Disease in a Population-Based Cohort. *Dis Colon Rectum*. juill 2012;55(7):773-7.
41. McGregor CGC, Tandon R, Simmons A. Pathogenesis of Fistulating Crohn's Disease: A Review. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2023;15(1):1-11.
42. Lightner AL, Ashburn JH, Brar MS, Carvello M, Chandrasinghe P, Van Overstraeten ADB, et al. Fistulizing Crohn's disease. *Curr Probl Surg*. nov 2020;57(11):100808.
43. Yu YR, Rodriguez JR. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. *Semin Pediatr Surg*. déc 2017;26(6):349-55.
44. Veauthier B, Hornecker JR. Crohn's Disease: Diagnosis and Management. 2018;98(11).
45. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci*. 28 oct 2008;105(43):16731-6.
46. Zeissig S, Burgel N, Gunzel D, Richter J, Mankertz J, Wahnschaffe U, et al. Changes in expression and distribution of claudin 2, 5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in active Crohn's disease. *Gut*. 1 janv 2007;56(1):61-72.
47. Kökten T, Hansmann F, Melhem H, Peyrin-Biroulet L. Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). *Hegel*. 2016;N° 2(2):119.

48. Les fondamentaux de la pathologie digestive, chapitre 13 (octobre 2014) [Internet]. CDU-HGE/Editions Elsevier-Masson; 2014 [cité 20 janv 2025]. Disponible sur: <https://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/ressources-logicielles/college/un-modele-de-microbiote-intestinal-1/pdf/chap-13-fondamentaux-pathologie-digestive-octobre.pdf/view>
49. Heel KA, McCauley RD, Papadimitriou JM, Hall JC. REVIEW: Peyer's patches. *J Gastroenterol Hepatol.* févr 1997;12(2):122-36.
50. Schmitt H, Neurath MF, Atreya R. Role of the IL23/IL17 Pathway in Crohn's Disease. *Front Immunol.* 30 mars 2021;12:622934.
51. VIDAL [Internet]. 2025 [cité 16 août 2025]. Recommandations Crohn (maladie de). Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/crohn-maladie-de-3751.html>
52. Comprendre la rectocolite hémorragique | ameli.fr | Assuré [Internet]. [cité 10 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/flandres-dunkerque-armentieres/assure/sante/themes/rectocolite-hemorragique/definition-facteurs-favorisants>
53. Atteintes dans la Rectocolite Hémorragique < monhepatogastro [Internet]. [cité 10 mars 2025]. Disponible sur: <https://monhepatogastro.net/atteintes-dans-la-rectocolite-hemorragique/>
54. Symptômes, diagnostic et évolution de la rectocolite hémorragique | ameli.fr | Assuré [Internet]. [cité 10 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/flandres-dunkerque-armentieres/assure/sante/themes/rectocolite-hemorragique/symptomes-diagnostic-evolution>
55. Ghosh S. Regular review: Ulcerative colitis. *BMJ.* 22 avr 2000;320(7242):1119-23.
56. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *The Lancet.* nov 2012;380(9853):1606-19.
57. Noviello D, Mager R, Roda G, Borroni RG, Fiorino G, Vetrano S. The IL23-IL17 Immune Axis in the Treatment of Ulcerative Colitis: Successes, Defeats, and Ongoing Challenges. *Front Immunol.* 17 mai 2021;12:611256.
58. VIDAL [Internet]. 2025 [cité 24 août 2025]. Recommandations Rectocolite hémorragique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/rectocolite-hemorragique-4021.html>
59. Fonctions biologiques des immunoglobulines [Acthera] [Internet]. [cité 4 oct 2025]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/02_fonction.html
60. Nelson PN. Demystified ...: Monoclonal antibodies. *Mol Pathol.* 1 juin 2000;53(3):111-7.
61. Ovacik M, Lin K. Tutorial on Monoclonal Antibody Pharmacokinetics and Its Considerations in Early Development. *Clin Transl Sci.* nov 2018;11(6):540-52.
62. Production des AcM [Acthera] [Internet]. [cité 24 mars 2025]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/03_Fabrication.html

63. Type d'anticorps monoclonaux [Acthera] [Internet]. [cité 24 mars 2025]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/04_type.html
64. Benson JM, Peritt D, Scallan BJ, Heavner GA, Shealy DJ, Giles-Komar JM, et al. Discovery and mechanism of ustekinumab: A human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. *mAbs*. nov 2011;3(6):535-45.
65. Yeilding N, Szapary P, Brodmerkel C, Benson J, Plotnick M, Zhou H, et al. Development of the IL-12/23 antagonist ustekinumab in psoriasis: past, present, and future perspectives. *Ann N Y Acad Sci*. mars 2011;1222(1):30-9.
66. VIDAL [Internet]. 2025 [cité 16 août 2025]. Génériques; hybrides et biosimilaires : médicaments biosimilaires. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/generiques-hybrides-et-biosimilaires-medicaments-biosimilaires-id13307.html>
67. VIDAL [Internet]. [cité 16 août 2025]. Résultats de recherche pour « USTEKINUMAB » page 1. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/recherche/medicaments.html?query=USTEKINUMAB>
68. VIDAL [Internet]. [cité 16 août 2025]. Résultats de recherche pour « USTEKINUMAB » page 2. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/recherche/medicaments.html?query=USTEKINUMAB>
69. base de données publique des médicaments. stelara-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. 2025 [cité 7 avr 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/stelara-epar-product-information_fr.pdf
70. Yang K, Oak ASW, Elewski BE. Use of IL-23 Inhibitors for the Treatment of Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review. *Am J Clin Dermatol*. mars 2021;22(2):173-92.
71. Krueger JG, Eyerich K, Kuchroo VK, Ritchlin CT, Abreu MT, Elloso MM, et al. IL-23 past, present, and future: a roadmap to advancing IL-23 science and therapy. *Front Immunol*. 15 avr 2024;15:1331217.
72. Atreya R, Neurath MF. IL-23 Blockade in Anti-TNF Refractory IBD: From Mechanisms to Clinical Reality. *J Crohns Colitis*. 11 mai 2022;16(Supplement_2):ii54-63.
73. HAS. Avis de la comission de la transparence OMVOH. 2024.
74. tremfya-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 14 avr 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/tremfya-epar-product-information_fr.pdf
75. skyrizi-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 14 avr 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_fr.pdf
76. ilumetri-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 14 avr 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/ilumetri-epar-product-information_fr.pdf

77. Canadian Psoriasis - CAPP - Score PASI [Internet]. [cité 25 mars 2025]. Disponible sur: <https://canadianpsoriasis.ca/fr/psoriasis-fr/qu-est-ce-que-le-psoriasis/score-pasi>
78. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. mai 1994;19(3):210-6.
79. Langley RGB, Feldman SR, Nyirady J, Van De Kerkhof P, Papavassilis C. The 5-point Investigator's Global Assessment (IGA) Scale: A modified tool for evaluating plaque psoriasis severity in clinical trials. *J Dermatol Treat*. 2 janv 2015;26(1):23-31.
80. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon*. févr 2018;64(2):20-57.
81. 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). 2008;371.
82. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). 2008;371.
83. Griffiths CEM, Strober BE, Van De Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, et al. Comparison of Ustekinumab and Etanercept for Moderate-to-Severe Psoriasis. *N Engl J Med*. 14 janv 2010;362(2):118-28.
84. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CEM, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol*. mars 2017;76(3):405-17.
85. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol*. mars 2017;76(3):418-31.
86. Griffiths CEM, Papp KA, Song M, Miller M, You Y, Shen YK, et al. Continuous treatment with guselkumab maintains clinical responses through 4 years in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from VOYAGE 1. *J Dermatol Treat*. 17 févr 2022;33(2):848-56.
87. Reich K, Armstrong AW, Langley RG, Flavin S, Randazzo B, Li S, et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet*. sept 2019;394(10201):831-9.
88. Langley RG, Tsai T -F., Flavin S, Song M, Randazzo B, Wasfi Y, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J*

89. Ruggiero A, Megna M, Fabbrocini G, Ocampo-Garza SS. Anti-IL23 biologic therapies in the treatment of psoriasis: real-world experience versus clinical trials data. *Immunol Res.* juin 2023;71(3):328-55.
90. Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, Gooderham M, Krueger JG, Lacour JP, et al. Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* 20 avr 2017;376(16):1551-60.
91. Walsh JA, Jones H, Mallbris L, Callis Duffin K, Krueger GG, Clegg DO, et al. The Physician Global Assessment and Body Surface Area composite tool is a simple alternative to the Psoriasis Area and Severity Index for assessment of psoriasis: post hoc analysis from PRISTINE and PRESTA. *Psoriasis Targets Ther.* oct 2018;Volume 8:65-74.
92. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *The Lancet.* août 2018;392(10148):650-61.
93. Reich K, Gooderham M, Thaçi D, Crowley JJ, Ryan C, Krueger JG, et al. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. *The Lancet.* août 2019;394(10198):576-86.
94. Warren RB, Blauvelt A, Poulin Y, Beeck S, Kelly M, Wu T, et al. Efficacy and safety of risankizumab vs. secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMerge): results from a phase III, randomized, open-label, efficacy-assessor-blinded clinical trial*. *Br J Dermatol.* janv 2021;184(1):50-9.
95. Blauvelt A, Leonardi CL, Gooderham M, Papp KA, Philipp S, Wu JJ, et al. Efficacy and Safety of Continuous Risankizumab Therapy vs Treatment Withdrawal in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 1 juin 2020;156(6):649.
96. Papp K, Thaçi D, Reich K, Riedl E, Langley RG, Krueger JG, et al. Tildrakizumab (MK-3222), an anti-interleukin-23p19 monoclonal antibody, improves psoriasis in a phase IIb randomized placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* oct 2015;173(4):930-9.
97. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Tying SK, Sinclair R, Thaçi D, et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *The Lancet.* juill 2017;390(10091):276-88.
98. Dattola A, Bernardini N, Svara F, Balato A, Caldarola G, D'Amico D, et al. Effectiveness of tildrakizumab 200 mg: an Italian multicenter study. *J Dermatol Treat.* 31 déc 2024;35(1):2420825.
99. Sawyer LM, Malottki K, Sabry-Grant C, Yasmeen N, Wright E, Sohrt A, et al. Assessing the relative efficacy of interleukin-17 and interleukin-23 targeted treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis of PASI response. *Cheungpasitporn W, éditeur. PLOS ONE.* 14 août 2019;14(8):e0220868.

100. Mocci G, Tursi A, Onidi FM, Usai-Satta P, Pes GM, Dore MP. Ustekinumab in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases: Evolving Paradigms. *J Clin Med*. 6 mars 2024;13(5):1519.
101. 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.
102. Sandborn WJ, Rebuck R, Wang Y, Zou B, Adedokun OJ, Gasink C, et al. Five-Year Efficacy and Safety of Ustekinumab Treatment in Crohn's Disease: The IM-UNITI Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. mars 2022;20(3):578-590.e4.
103. Sands BE, Irving PM, Hoops T, Izanec JL, Gao LL, Gasink C, et al. Ustekinumab versus adalimumab for induction and maintenance therapy in biologic-naïve patients with moderately to severely active Crohn's disease: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3b trial. *The Lancet*. juin 2022;399(10342):2200-11.
104. Feagan BG, Sandborn WJ, D'Haens G, Panés J, Kaser A, Ferrante M, et al. Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *The Lancet*. avr 2017;389(10080):1699-709.
105. Peyrin-Biroulet L, Chapman JC, Colombel JF, Caprioli F, D'Haens G, Ferrante M, et al. Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 18 juill 2024;391(3):213-23.
106. Haute Autorité de Santé - SKYRIZI (risankizumab) - Maladie de Crohn [Internet]. [cité 24 avr 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3501627/fr/skyrizi-risankizumab-maladie-de-crohn
107. D'Haens G, Dubinsky M, Kobayashi T, Irving PM. Mirikizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative ColitisTherapy for ulcerative colitis: *N Engl J Med*. juin 2023;388(26):2444-55.
108. Ghoreschi K, Balato A, Enerbäck C, Sabat R. Therapeutics targeting the IL-23 and IL-17 pathway in psoriasis. *The Lancet*. févr 2021;397(10275):754-66.
109. Pang Y, D'Cunha R, Winzenborg I, Veldman G, Pivorunas V, Wallace K. Risankizumab: Mechanism of action, clinical and translational science. *Clin Transl Sci*. janv 2024;17(1):e13706.
110. Ustékinumab – Grossesse – Le CRAT [Internet]. [cité 25 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/10847/>
111. Meddispar - 3400930228159 - SKYRIZI [Internet]. [cité 26 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.meddispar.fr/Medicaments/SKYRIZI-150-B-1>
112. Meddispar - 3400937484893 - STELARA [Internet]. [cité 26 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.meddispar.fr/Medicaments-biologiques-et-biosimilaires/Medicaments-biologiques-de-reference/STELARA-45-B-1>
113. SKYRIZI 360 mg sol inj en cartouche - VIDAL [Internet]. [cité 26 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/skyrizi-360-mg-sol-inj-en-cartouche->

114. Meddispar - 3400930122754 - TREMFYA [Internet]. [cité 26 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.meddispar.fr/Medicaments/TREMFYA-100-B-1>
115. Meddispar - 3400930172056 - ILUMETRI [Internet]. [cité 26 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.meddispar.fr/Medicaments/ILUMETRI-100-B-1>
116. Meddispar - Modification des conditions de prescription et de délivrance de certaines biothérapies utilisées dans le traitement de maladies inflammatoires chro... [Internet]. [cité 26 avr 2025]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Actualites/2024/Modification-des-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-de-certaines-biotherapies-utilisees-dans-le-traitement-de-maladies-inflammatoires-chroniques/\(medicament\)/22235#](https://www.meddispar.fr/Actualites/2024/Modification-des-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-de-certaines-biotherapies-utilisees-dans-le-traitement-de-maladies-inflammatoires-chroniques/(medicament)/22235#)
117. Fiche info - STELARA 45 mg, solution injectable en seringue préremplie - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 26 avr 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65283311>
118. STEQEYMA 90 mg sol inj ser préremplie - VIDAL [Internet]. [cité 26 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/steqeyma-90-mg-sol-inj-ser-preremplie-255970.html>
119. Fiche info - TREMFYA 100 mg, solution injectable en seringue préremplie - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 26 avr 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=68372441>
120. SKYRIZI 150 mg sol inj stylo prérempli - VIDAL [Internet]. [cité 26 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/skyrizi-150-mg-sol-inj-stylo-prerempli-226624.html>
121. ILUMETRI 200 mg sol inj en seringue préremplie - VIDAL [Internet]. [cité 26 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/ilumetri-200-mg-sol-inj-en-seringue-preremplie-237165.html#prescription-delivrance-prise-en-charge>
122. Guselkumab, le nouvel anti-IL-23 confirme son efficacité dans la RCH [Internet]. [cité 5 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.jim.fr/viewarticle/guselkumab-nouvel-anti-il-23-confirme-son-efficacit%C3%A9-2025a10007s3>
123. Sandborn WJ, D'Haens GR, Reinisch W, Panés J, Chan D, Gonzalez S, et al. Guselkumab for the Treatment of Crohn's Disease: Induction Results From the Phase 2 GALAXI-1 Study. *Gastroenterology*. mai 2022;162(6):1650-1664.e8.
124. Rubin DT, Allegretti JR, Panés J, Shipitofsky N, Yarandi SS, Huang KHG, et al. Guselkumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis (QUASAR): phase 3 double-blind, randomised, placebo-controlled induction and maintenance studies. *The Lancet*. janv 2025;405(10472):33-49.
125. JLE - Hépto-Gastro & Oncologie Digestive - Scores d'activité dans la maladie de Crohn [Internet]. [cité 31 mars 2025]. Disponible sur: https://www.jle.com/fr/revues/hpg/e-docs/scores_dactivite_dans_la_maladie_de_crohn_310714/article.phtml

126. Maladie de Crohn: score endoscopique SES-CD – SFED [Internet]. [cité 31 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.sfed.org/article-abecedaire/maladie-de-crohn-score-endoscopique-ses-cd/>
127. Score-de-MAYO.pdf [Internet]. [cité 24 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/wp-content/uploads/2019/08/Score-de-MAYO.pdf>

Annexes

DERMATOLOGY LIFE QUALITY INDEX

DLQI

Hospital No:

Date:

Name:

Score:

Address:

Diagnosis:

The aim of this questionnaire is to measure how much your skin problem has affected your life OVER THE LAST WEEK. Please tick ✓ one box for each question.

1. Over the last week, how **itchy, sore, painful** or **stinging** has your skin been?

Very much	☐
A lot	☐
A little	☐
Not at all	☐
2. Over the last week, how **embarrassed** or **self conscious** have you been because of your skin?

Very much	☐
A lot	☐
A little	☐
Not at all	☐
3. Over the last week, how much has your skin interfered with you going **shopping** or looking after your **home** or **garden**?

Very much	☐
A lot	☐
A little	☐
Not at all	☐
Not relevant	☐
4. Over the last week, how much has your skin influenced the **clothes** you wear?

Very much	☐
A lot	☐
A little	☐
Not at all	☐
Not relevant	☐
5. Over the last week, how much has your skin affected any **social** or **leisure** activities?

Very much	☐
A lot	☐
A little	☐
Not at all	☐
Not relevant	☐
6. Over the last week, how much has your skin made it difficult for you to do any **sport**?

Very much	☐
A lot	☐
A little	☐
Not at all	☐
Not relevant	☐
7. Over the last week, has your skin prevented you from **working** or **studying**?

Yes	☐
No	☐
Not relevant	☐

If "No", over the last week how much has your skin been a problem at **work** or **studying**?

A lot	☐
A little	☐
Not at all	☐
8. Over the last week, how much has your skin created problems with your **partner** or any of your **close friends** or **relatives**?

Very much	☐
A lot	☐
A little	☐
Not at all	☐
Not relevant	☐
9. Over the last week, how much has your skin caused any **sexual difficulties**?

Very much	☐
A lot	☐
A little	☐
Not at all	☐
Not relevant	☐
10. Over the last week, how much of a problem has the **treatment** for your skin been, for example by making your home messy, or by taking up time?

Very much	☐
A lot	☐
A little	☐
Not at all	☐
Not relevant	☐

Please check you have answered EVERY question. Thank you.

©AY Finlay, GK Khan, April 1992. This must not be copied without the permission of the authors.

Annexe 1 : Questionnaire DLQI (77)

1. Nombres de selles liquides ou très molles : [] [] [] [] × 2 = [] [] [] []

2. Douleurs abdominales : [] [] [] × 5 = [] [] [] []
(0 = aucune ; 1 = légères ; 2 = moyennes ; 3 = intenses)

3. Bien-être général : [] [] [] × 7 = [] [] [] []
(0 = bon ; 1 = moyen ; 2 = médiocre ; 3 = mauvais) ; 4 = très mauvais)

4. Autres éléments liés à la maladie : [] [] × 20 = [] [] [] []
Compter 1 pour chaque catégorie d'éléments présents et souligner l'élément présents :

- arthrite, arthralgie
- iritis, uvéite
- érythème noueux, pyoderma gangrenosum,
- stomatite aphteuse

- fissure, fistule, abcès anal ou péri-rectal
- autre fistule
- fièvre > 38 °C dans la dernière semaine

5. Prise d'anti-diarrhéiques : [] [] × 30 = [] [] [] []
(0 = non ; 1 = oui)

6. Masse abdominale : [] [] × 10 = [] [] [] []
(0 = absente ; 2 = douteuse ; 5 = certaine)

7. Hématocrite : Hématocrite = [] [] [] %
Ajouter ou soustraire selon le signe : Hommes : 47 – Hte = [] [] [] × 6 = [] [] []
Femmes : 42 – Hte = [] [] []

8. Poids :

Poids théorique* [] [] [] [] – Poids actuel [] [] [] [] × 100 = [] [] [] × 1 = [] [] []
Poids théorique* [] [] [] []

Total CDAI = [] [] [] []

Annexe 2 : Score CDAI (124)

	Valeur SES-CD			
	Évaluation pour chacun des 5 segments iléo-coliques			
Variable	0	1	2	3
Taille des ulcères	Aucun	Aphtoïde (Ø 0,1 à 0,5 cm)	Grand (Ø 0,5 à 2 cm)	Très grand (Ø > 2 cm)
Étendue de la surface ulcérée	Aucune	< 10 %	10-30 %	> 30 %
Étendue de la surface affectée	Segment non affecté	< 50 %	50-75 %	> 75 %
Présence et type de sténoses	Aucune	Une seule, franchissable	Plusieurs, franchissables	Non franchissables

Annexe 3 : Score SES-CD (125)

Date : __/__/__

Initiales du patient : __/__

MAYO-SCORE

UC-DAI (Ulcerative colitis Disease Activity Index)

(À remplir par le médecin lors de la consultation et de l'endoscopie)

Fréquences des selles	• Normale • 1 à 2 selles en plus du nombre habituel • 3 à 4 selles en plus du nombre habituel • >4 selles en plus du nombre habituel	0 1 2 3	—
Présence de sang dans les selles	• Absent • <50% des émissions • >50% des émissions • Sang (sans selles)	0 1 2 3	—
Appréciation globale de la gravité par le médecin	• Quiescente • Activité légère • Activité modérée • Maladie sévère	0 1 2 3	—
Evaluation de la sévérité des lésions endoscopiques (lors d'une rectosigmoïdoscopie)	• Normale ou maladie inactive • Anomalies légères (érythème, diminution de la trame vasculaire, légère fragilité) • Anomalies modérées (érythème franc, disparition de la trame vasculaire, fragilité, érosions) • Anomalies sévères (saignement spontané, ulcérations)	0 1 2 3	—
Total Score			—

Score <2 : maladie inactive

Score compris entre 3 et 5 : activité faible

Score entre 6 et 10 : activité modérée

Score >11 : activité sévère

Rutgeerts P, et al. N Engl J Med. 2005; 353: 2462-7.

Le Mayo score partiel est la somme des trois premiers items uniquement :

Score ≤1 : rémission

Score compris entre 2 et 4 : activité faible

Score entre 5 et 6 : activité modérée

Score entre 7 et 9 : activité sévère

Annexe 4 : Score Mayo (126)

Université de Lille

UFR3S-Pharmacie

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2024/2025

Nom : Caelen

Prénom : Matthieu

Titre de la thèse :

L'utilisation des anticorps anti-interleukine-23 dans les maladies auto-immunes.

Mots-clés :

Interleukine-23 / Biothérapie / Anti-interleukine-23 / Psoriasis / Maladie de Crohn / Rectocolite hémorragique / Bon usage à l'officine

Résumé :

L'interleukine-23 est une cytokine majeure implique dans plusieurs pathologies auto-immunes telles que le psoriasis ou les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). En raison de son implication dans ces pathologies, des biothérapies ciblées ont vu le jour afin d'inhiber son action. Ainsi, l'ustékinumab, un anticorps anti-IL-12/IL-23 est apparu en premier, puis un peu plus tard des anticorps anti-IL-23 (le guselkumab, le risankizumab et le tildrakizumab) ont été développés. Ces anticorps ont été initialement mis sur le marché pour le traitement du psoriasis et grâce à leurs bons résultats cliniques, leur développement pour une utilisation dans les MICI a progressé avec dans un premier temps une autorisation d'accès compassionnel pour le risankizumab dans la maladie de Crohn qui a abouti à une nouvelle autorisation de mise sur le marché. Tous ces développements conduisent à la présence de plus en plus importante de ces anticorps monoclonaux en officine avec de nouveaux patients ayant besoin de conseils sur leur traitement. Enfin, la place des anti-IL-23 pourra continuer à grandir grâce aux futures études cliniques les comparant aux autres traitements existants.

Membres du jury :

Président : Monsieur Benoît FOLIGNÉ, Professeur des Universités, Bactériologie, Département de Pharmacie, Université de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Mme Julie DEMARET - Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier, Immunologie, CHU de Lille, Département de Pharmacie, Université de Lille

Assesseur : Mme Justine LEPOUTRE, Docteur en Pharmacie – Pharmacien d'officine, Pharmacie Kleber, Dunkerque