République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère De l'enseignement supérieur et de la recherche scientifiqu
UNIVERSITÉ ABOU BAKR BELKAID TLEMCEN

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Science de la Terre et de l'Univers
Département de biologie

Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de Master en Biologie
Option : Physiologie Cellulaire et physiopathologie

DETERMINATION DES PARAMETRES BIOCHIMIQUES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE PSORIASIS

Présenté par : **TALEB Imane**

Soutenu le : 09 juin 2014 Devant le jury :

Présidente : ***Mme MERZOUK H*** *Professeur* *Université de Tlemcen*

Promotrice : ***Mme LOUKIDI B*** *Maitre de conférence B Université de Tlemcen*

Examinatrice : **Mme BABA Ahmed Fz** Maitre de Conférence A Université deTlemcen

Année Universitaire : 2013 / 2014

Résumé

Le but de ce travail consiste à évaluer quelques paramètres biochimiques (glucose, triglycérides, cholestérol, urée, acide urique, créatinine, albumine, calcium, TGO et TGP) chez les personnes atteintes de psoriasis.

Nos résultats montrent des perturbations métaboliques lipidiques marquées par une hypocholestérolémie, et une hypotriglycéridémie ; reflétant la perturbation mitotique des kératinocytes. Une augmentation des teneurs plasmatiques en acide urique alors que les activités des transaminases TGP subissent une décroissance.

En conclusion : le psoriasis manifeste des altérations métaboliques et l'hygiéno-diététique mal saine peut l'entretenir et l'amener à des tendances plus néfastes durant l'évolution de la pathologie.

Abstract

The aim of this work is to evaluate some biochemical parameters (glucose, triglyceride, cholesterol, urea, uric acid, creatinine, albumin, calcium, TGO and TGP) in people with psoriasis.

Our results show lipid metabolic disturbances characterized by hypocholesterolemia, and hypotriglycéridémie; reflecting the disruption of mitotic keratinocytes. Increased plasma levels of uric acid while the activities of transaminases TGP undergo decay.

In conclusion: Psoriasis is associated with metabolic alterations or dietary habit unhealthy can lead to trends that are more negative during the course of the disease

ملخص

الهدف من هذا العمل هو تقييم بعض القياسات البيوكيميائية « الجلوكوز، الدهون الثلاثية، والكولسترول، واليوريا، وحمض اليوريك والكرياتينين، الزلال، الكالسيوم، الترانساميناسات» عندالاشخاص لدى الصدفية

نتائجنا تظهر اضطرابات استقلابية مميزة في انخفاض نسبةالدهون في الدم كل من الكوليستيرول ،والدهونالثلاثية؛ مما يعكس اضطراب الانقسامات فيالخلايا الكيراتينية. زيادة مستويات البلازما من حمض اليوريك في حين تخضع أنشطة الترانساميناس انتوتال الاضمحلال.

في الختام: تعكس الصدفيةاضطرابات استقلابية مع العلم أن العادة الغذائيةا لغير الصحية يمكن أن تؤدي إلى اتجاهات أكثر سلبية مع تطور المرض.

Résumé

Le but de ce travail consiste à évaluer quelques paramètres biochimiques (glucose, triglycérides, cholestérol, urée, acide urique, créatinine, albumine, calcium, TGO et TGP) chez les personnes atteintes de psoriasis.

Nos résultats montrent des perturbations métaboliques lipidiques marquées par une hypocholestérolémie, et une hypotriglycéridémie ; reflétant la perturbation mitotique des kératinocytes. Une augmentation des teneurs plasmatiques en acide urique alors que les activités des transaminases TGP subissent une décroissance.

En conclusion : le psoriasis manifeste des altérations métaboliques et l'hygiéno-diététique mal saine peut l'entretenir et l'amener à des tendances plus néfastes durant l'évolution de la pathologie.

Abstract

The aim of this work is to evaluate some biochemical parameters (glucose, triglyceride, cholesterol, urea, uric acid, creatinine, albumin, calcium, TGO and TGP) in people with psoriasis.

Our results show lipid metabolic disturbances characterized by hypocholesterolemia, and hypotriglycéridémie; reflecting the disruption of mitotic keratinocytes. Increased plasma levels of uric acid while the activities of transaminases TGP undergo decay.

In conclusion: Psoriasis is associated with metabolic alterations or dietary habit unhealthy can lead to trends that are more negative during the course of the disease

ملخص

الهدف من هذا العمل هو تقييم بعض القياسات البيوكيميائية « الجلوكوز، الدهون الثلاثية، والكولسترول، واليوريا، وحمض اليوريك والكرياتينين، الزلال، الكالسيوم، الترانساميناسات» عندالاشخاص لدى الصدفية

نتائجنا تظهر اضطرابات استقلابية مميزة في انخفاض نسبةالدهون في الدم كل من الكوليستيرول ،والدهونالثلاثية؛ مما يعكس اضطراب الانقسامات فيالخلايا الكيراتينية. زيادة مستويات البلازما من حمض اليوريك في حين تخضع أنشطة الترانساميناس اتتوتال الاضمحلال.

في الختام: تعكس الصدفيةاضطرابات استقلابية مع العلم أن العادة الغذائيةا لغير الصحية يمكن أن تؤدي إلى اتجاهات أكثر سلبية مع تطور المرض.

Résumé

Le but de ce travail consiste à évaluer quelques paramètres biochimiques (glucose, triglycérides, cholestérol, urée, acide urique, créatinine, albumine, calcium, TGO et TGP) chez les personnes atteintes de psoriasis.

Nos résultats montrent des perturbations métaboliques lipidiques marquées par une hypocholestérolémie, et une hypotriglycéridémie ; reflétant la perturbation mitotique des kératinocytes. Une augmentation des teneurs plasmatiques en acide urique alors que les activités des transaminases TGP subissent une décroissance.

En conclusion : le psoriasis manifeste des altérations métaboliques et l'hygiéno-diététique mal saine peut l'entretenir et l'amener à des tendances plus néfastes durant l'évolution de la pathologie.

Abstract

The aim of this work is to evaluate some biochemical parameters (glucose, triglyceride, cholesterol, urea, uric acid, creatinine, albumin, calcium, TGO and TGP) in people with psoriasis.

Our results show lipid metabolic disturbances characterized by hypocholesterolemia, and hypotriglycéridémie; reflecting the disruption of mitotic keratinocytes. Increased plasma levels of uric acid while the activities of transaminases TGP undergo decay.

In conclusion: Psoriasis is associated with metabolic alterations or dietary habit unhealthy can lead to trends that are more negative during the course of the disease

ملخص

الهدف من هذا العمل هو تقييم بعض القياسات البيوكيميائية « الجلوكوز ، الدهون الثلاثية، والكولسترول، واليوريا، وحمض اليوريك والكرياتينين، الزلال، الكالسيوم، الترانساميناسات» عندالاشخاص لدى الصدفية

نتائجنا تظهر اضطرابات استقلابية مميزة في انخفاض نسبةالدهون في الدم كل من الكوليستيرول ،والدهونالثلاثية؛ مما يعكس اضطراب الانقسامات فيالخلايا الكيراتينية. زيادة مستويات البلازما من حمض اليوريك في حين تخضع أنشطة الترانساميناس اتتوتال الاضمحلال.

في الختام: تعكس الصدفيةاضطرابات استقلابية مع العلم أن العادة الغذائيةا لغيرالصحية يمكن أن تؤدي إلى اتجاهات أكثر سلبية مع تطورالمرض.

Résumé

Le but de ce travail consiste à évaluer quelques paramètres biochimiques (glucose, triglycérides, cholestérol, urée, acide urique, créatinine, albumine, calcium, TGO et TGP) chez les personnes atteintes de psoriasis.

Nos résultats montrent des perturbations métaboliques lipidiques marquées par une hypocholestérolémie, et une hypotriglycéridémie ; reflétant la perturbation mitotique des kératinocytes. Une augmentation des teneurs plasmatiques en acide urique alors que les activités des transaminases TGP subissent une décroissance.

En conclusion : le psoriasis manifeste des altérations métaboliques et l'hygiéno-diététique mal saine peut l'entretenir et l'amener à des tendances plus néfastes durant l'évolution de la pathologie.

Abstract

The aim of this work is to evaluate some biochemical parameters (glucose, triglyceride, cholesterol, urea, uric acid, creatinine, albumin, calcium, TGO and TGP) in people with psoriasis.

Our results show lipid metabolic disturbances characterized by hypocholesterolemia, and hypotriglycéridémie; reflecting the disruption of mitotic keratinocytes. Increased plasma levels of uric acid while the activities of transaminases TGP undergo decay.

In conclusion: Psoriasis is associated with metabolic alterations or dietary habit unhealthy can lead to trends that are more negative during the course of the disease

ملخص

الهدف من هذا العمل هو تقييم بعض القياسات البيوكيميائية « الجلوكوز، الدهون الثلاثية، والكولسترول، واليوريا، وحمض اليوريك والكرياتينين، الزلال، الكالسيوم، الترانساميناسات» عندالاشخاص لدى الصدفية

نتائجنا تظهر اضطرابات استقلابية مميزة في انخفاض نسبةالدهون في الدم كل من الكوليستيرول ،والدهونالثلاثية؛ مما يعكس اضطراب الانقسامات فيالخلايا الكيراتينية. زيادة مستويات البلازما من حمض اليوريك في حين تخضع أنشطة الترانساميناس اتتوتال الاضمحلال.

في الختام: تعكس الصدفيةاضطرابات استقلابية مع العلم أن العادة الغذائيةا لغير الصحية يمكن أن تؤدي إلى اتجاهات أكثر سلبية مع تطور المرض.

Résumé

Le but de ce travail consiste à évaluer quelques paramètres biochimiques (glucose, triglycérides, cholestérol, urée, acide urique, créatinine, albumine, calcium, TGO et TGP) chez les personnes atteintes de psoriasis.

Nos résultats montrent des perturbations métaboliques lipidiques marquées par une hypocholestérolémie, et une hypotriglycéridémie ; reflétant la perturbation mitotique des kératinocytes. Une augmentation des teneurs plasmatiques en acide urique alors que les activités des transaminases TGP subissent une décroissance.

En conclusion : le psoriasis manifeste des altérations métaboliques et l'hygiéno-diététique mal saine peut l'entretenir et l'amener à des tendances plus néfastes durant l'évolution de la pathologie.

Abstract

The aim of this work is to evaluate some biochemical parameters (glucose, triglyceride, cholesterol, urea, uric acid, creatinine, albumin, calcium, TGO and TGP) in people with psoriasis.

Our results show lipid metabolic disturbances characterized by hypocholesterolemia, and hypotriglycéridémie; reflecting the disruption of mitotic keratinocytes. Increased plasma levels of uric acid while the activities of transaminases TGP undergo decay.

In conclusion: Psoriasis is associated with metabolic alterations or dietary habit unhealthy can lead to trends that are more negative during the course of the disease

ملخص

الهدف من هذا العمل هو تقييم بعض القياسات البيوكيميائية « الجلوكوز، الدهون الثلاثية، والكولسترول، واليوريا، وحمض اليوريك والكرياتينين، الزلال، الكالسيوم، الترانساميناسات» عندالاشخاص لدى الصدفية

نتائجنا تظهر اضطرابات استقلابية مميزة في انخفاض نسبةالدهون في الدم كل من الكوليستيرول ،والدهونالثلاثية؛ مما يعكس اضطراب الانقسامات فيالخلايا الكيراتينية. زيادة مستويات البلازما من حمض اليوريك في حين تخضع أنشطة الترانساميناس اتتوتال الاضمحلال.

في الختام: تعكس الصدفيةاضطرابات استقلابية مع العلم أن العادة الغذائيةا لغير الصحية يمكن أن تؤدي إلى اتجاهات أكثر سلبية مع تطور المرض.

- iNOS (induciblenitricoxidesynthetase), enzyme catalytique permettant la production de l'oxyde nitrique (NO), un puissant vasodilatateur ;
- IL-8, chimiokine recrutant les polynucléaires neutrophiles, les basophiles et les LymphocytesT ;
- MIG (monokineinduced by IFN-γ) et IP-10 (interferon-inducibleprotein 10) recrutant les LT activés sur le site inflammatoire ;
- VEGF (vascularendothelialgrowth factor), médiateur clé de l'angiogenèse (croissance et remodelage vasculaire) ;
- molécules de CMH-II, responsables de la présentation antigénique aux LT CD4+ ;
- ICAM-1 (intercellularadhesion molecule-1) et VCAM-1 (vascularcelladhesionmolecule 1), se liant aux molécules de surface des leucocytes et facilitant la circulation des leucocytes dans les tissus.

De même, les lymphocytes Th17 libèrent de l'IL-17, de l'IL-22 et du TNF-α favorisant nettement le recrutement cellulaire, l'hyperplasie kératinocytaire et l'angiogenèse, via l'expression de médiateurs inflammatoires dont certains sont différents de ceux produits lors de l'activation Th1 (Figure 13) :

- MCP-1 (macrophage chemoattractant protein-1), induisant la migration des monocytes sanguins vers les tissus, où ils se différencient en macrophages ;
- Groα (growth-related oncogene α), stimulant le recrutement des neutrophiles ;
- G-CSF (granulocytes colony-stimulating factor) et GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), favorisant la production médullaire de nouvelles cellules phagocytaires ;
- IL-6 et prostaglandine E2 (PGE-2), amplifiant l'inflammation locale.

En revanche, IL-8, ICAM-1 et VCAM-1 sont retrouvés de façon commune suite à l'activation des deux sous-populations Th1 et Th17.
Infiltration lymphocytaire, hyperplasie kératinocytaire et angiogenèse : le « cercle vicieux » du psoriasis

7.5 Angiogenèse et inflammation se renforcent mutuellement

L'augmentation du réseau vasculaire, une des caractéristiques histologique du psoriasis, est le reflet de l'inflammation chronique sous-jacente.
(COX-2), une enzyme inductible permettant la synthèse des prostaglandines pendant l'inflammation. Le VEGF est de plus l'un des nombreux facteurs pro-angiogéniques produits par les kératinocytes activés.

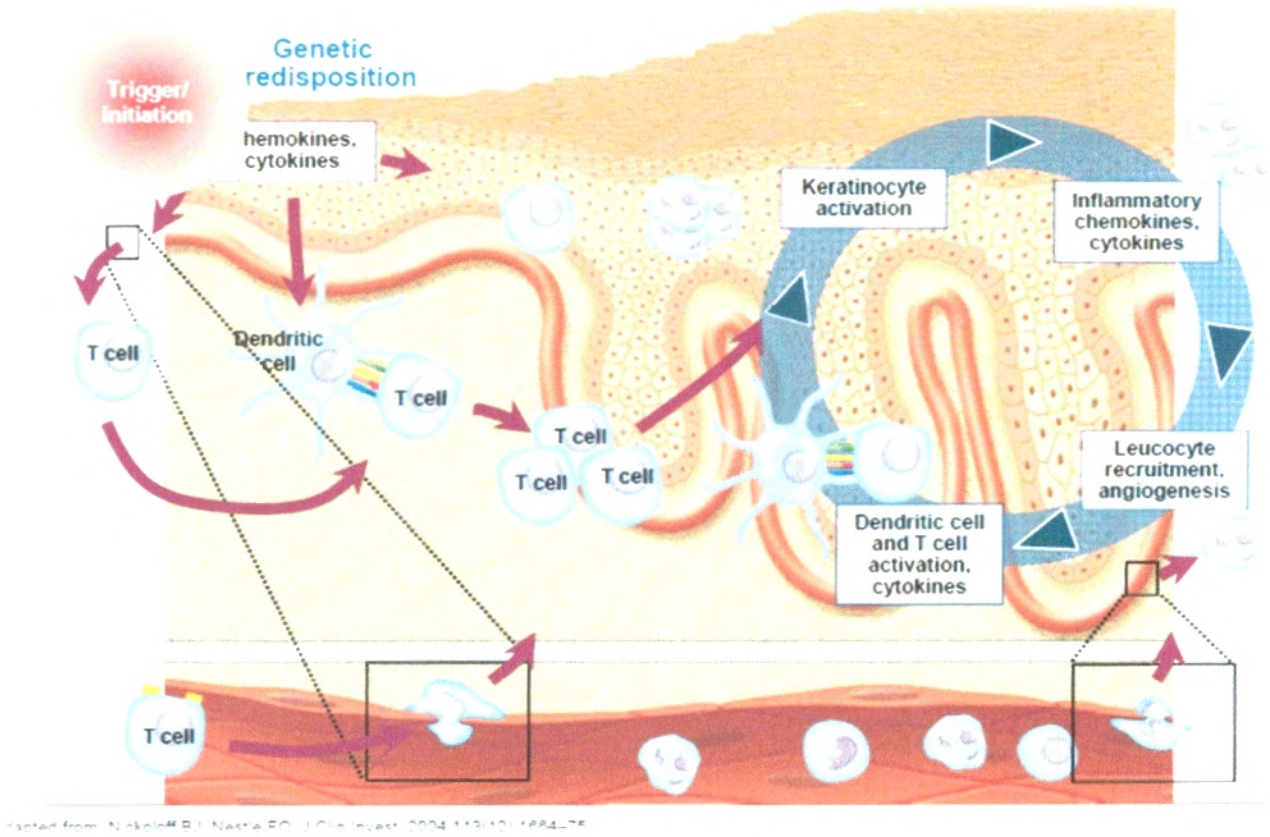


Figure 13 : la stimulation des LT et l'élaboration du psoriasis

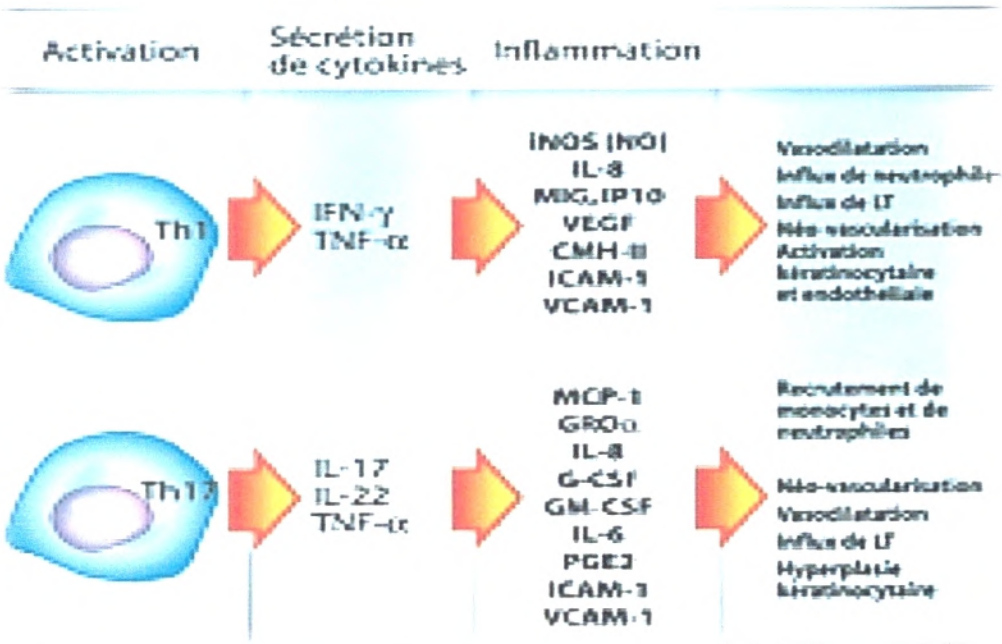


Figure 14 : *Conséquences de l'activation des Th1 et Th17* (Nosbaum 2009)

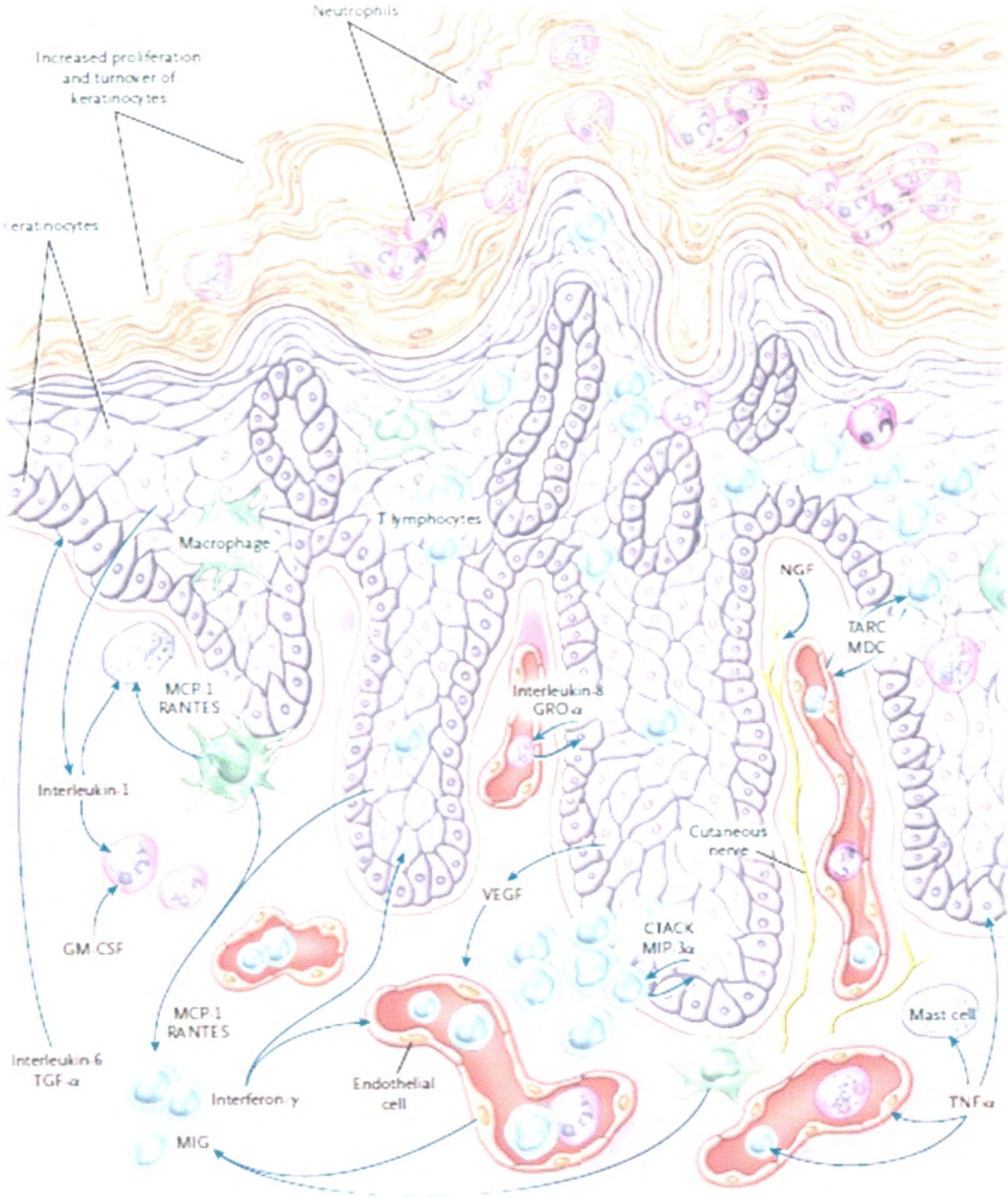


Figure 15 : Réseau de cytokines et chimiokines dans la lésion psoriasique (Michael P. Schön et al 2005)

Enfin, certains médiateurs inflammatoires, comme le NO (oxidnitric), agissent sur les vaisseaux en augmentant la perméabilité vasculaire et en favorisant l'extravasation de LT (et d'autres cellules) sur le site atteint, amplifiant et perpétuant l'inflammation (**Costa et al., 2007)**

8. Génétique

Des études de liaison génétique GWASont conduit à la mise en évidence 19 loci de susceptibilité dans 18 chromosomes différents nommés PSORS (PSORiasisSusceptibility ou locus de susceptibilité au psoriasis), contribuant chacun à la prédisposition de la maladie avec un effet différent (effet majeur ou effet mineur) (Bowcock 2004, Elder 2008). Le plus constamment identifié est sans conteste le locus 6p21.3 (PSORS1) (Fig. 15) qui correspond au locus HLA et qui est considéré comme étant le locus à effet majeur, contrôlant à lui seul environ 50 % de la génétique du psoriasis (Capon et al., 2001, Trembath et al., 1997).

9. traitement [69]

9.1 Traitements topiques

- Topiques émollients : lorsqu'il existe une irritation
- Kératolytiques : l'acide salicylique sous excipient gras (vaseline) ou en lotion de concentration strict selon l'âge et le degré de l'étendue afin d'éviter une intoxication salicylée (polypnée, troubles de la conscience, acidose sanguine)
- Corticoïdes locaux : à action anti-inflammatoire par l'inhibition de la phospholipase A2, action cytostatique sur les cellules épidermiques et sur les fibroblastes, action immunosuppressive

La durée de la corticothérapie locale doit être brève afin d'éviter la tachyphylaxie (diminution progressive de l'efficacité) et de limiter les effets secondaires

- Réducteurs : « goudrons, anthraline (anaxeryl®).
- Dérivé de la vitamine D : comporte le calcipotriol (*Daivonex*), Le tacalcitol (*Apsor*), Le calcitriol (*Silkis*)

- Mode d'action : à une action directe sur des récepteurs nucléaires (VDR) qui appartiennent à la famille des récepteurs des hormones stéroïdiennes et des rétinoïdes par une augmentation calcique intracellulaire. Ainsi, de nombreux gènes sont régulés, parmi lesquels ceux impliqués dans la prolifération et la différenciation cellulaire.

- Rétinoïdes topiques : « Tazarotène (Zorac) »

9.2 Traitements généraux :

- Photothérapie, méthotrexate, ciclosporine (Néoral®)

❖ Médicament biologique

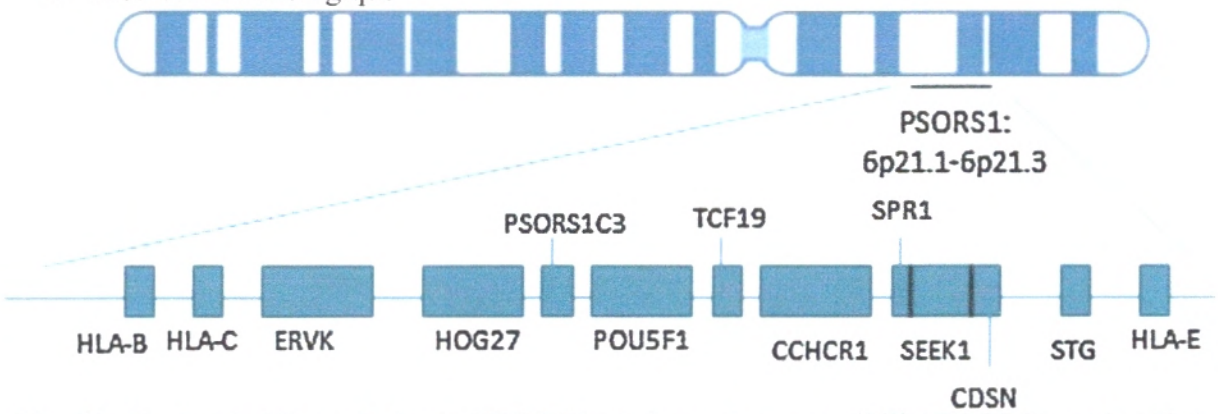


Fig. 16. Carte génétique du locus PSORS1 : le locus de susceptibilité PSORS1 est localisé au niveau de la région CMH, les gènes candidats prédisposant au psoriasis sont représentés par les rectangles horizontaux : CCHCR1 : coiled-coil a-helicalrodprotein 1 ; CDSN : corneodesmosin ; ERVK : endogenousretrovirus K ; HCG27 : HLA-complex group 27 ; HSP70 : heat-shockprotein 70 ; kb : kilobases ; POU5F1 : POU domain, class 5, transcription factor-1 ; PSORS1C3 : PSORS1 candidate 3 ; TAP : transporter associatedwithantigenprocessing ; TCF19 : transcription factor-19 (M.Ammar et al 2013).

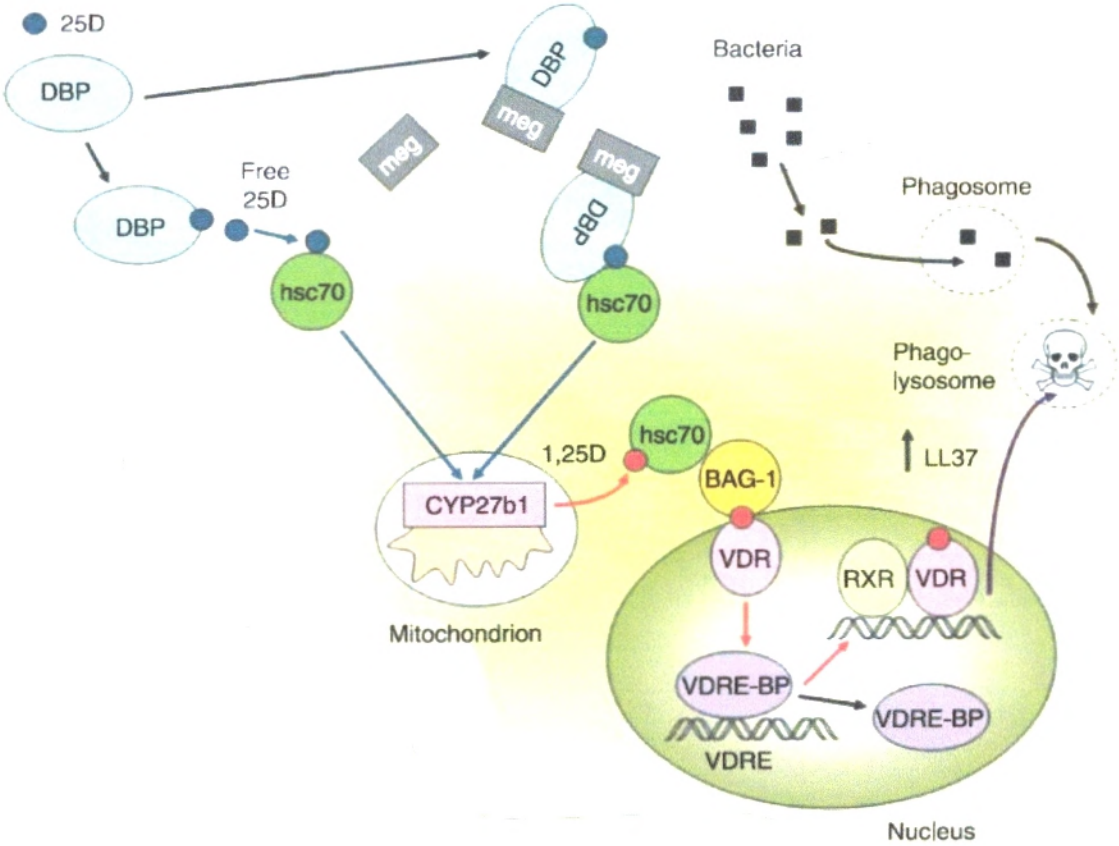


Figure 17 : La vitamine D et la signalisation de la régulation de l'immunité innée des macrophages (Rene F Chun et AL. 2008)

Matériels et Méthodes

1. Population étudiée

Le travail est réalisé dans le laboratoire de Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition, au sein du département de Biologie, Faculté des Sciences de la nature, Vie, Terre et Univers, Université ABOU BAKR BELKAID, TLEMCEN.

L'étude biochimique a été réalisée grâce aux prélèvements sanguins effectués au niveau du Centre Hospitalo-Universitaire de dermatologie Demerji de la wilaya de Tlemcen auprès d'un groupe sélectionnée d'hommes atteints de psoriasis.

Deux populations sont choisies et incluses dans ce travail :

- ✓ Hommes atteints de psoriasis (n=10)
- ✓ Hommes témoins ne présentant aucune pathologie (n=20)

La présence d'antécédents familiaux de maladies métaboliques est majoritaire au sein de la population choisie.

L'étude des dossiers médicaux et un interrogatoire minutieux mené auprès des hommes sélectionnés permettent de définir les caractéristiques suivantes :

- ✓ Age,
- ✓ Taille,
- ✓ Poids,
- ✓ Indice de Masse Corporelle (IMC : poids / taille^2)
- ✓ Prise et types de traitement
- ✓ Origine
- ✓ Niveau d'instruction
- ✓ Profession
- ✓ Antécédent familiaux

2. Prélèvement sanguins et Préparation des échantillons

Les prélèvements sanguins sont réalisés au niveau des veines du pli du coude à jeun. Le sang est recueilli à raison de 10 ml dans des tubes avec anticoagulant, EDTA et hépariné, préablement étiquetés et numéroté pour chaque patient et conserver dans une petite glacière a l'occasion pour éviter les fluctuations biochimique.

Après centrifugation à 3000 trs/min pendant 15 min, à température ambiante les plasmas sont recueillis sur des eppendorf étiqueté et conservé pour le dosage des paramètres biochimiques.

3. Analyse biochimique

3.1 Dosage du glucose

Le dosage du glucose est réalisé par méthode enzymatique colorimétrique (Kit Spinreact).
La glucose-oxydase (GOD) catalyse l'oxydation de glucose en acide gluconique. Le peroxyde d'hydrogène (H2O2) produit se détecte avec un accepteur chromogène d'oxygène, phénol, 4–aminophénazone (4- AF), incolore en un colorant rouge à structure quinoneimine grâce à la peroxydase (POD). L'absorption est mesurée à 505 nm et l'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration du glucose.

3.2 Détermination des paramètres lipidiques

- **Dosage du cholestérol total**

Le dosage du cholestérol total est réalisé par méthode enzymatique sur le plasma (Kit Spinreact). La réaction consiste à libérer le cholestérol de la liaison ester par la cholestérol - estérase, et d'oxyder le cholestérol libre non estérifié par la cholestérol -oxydase. L'indicateur est une quinonéimine formée à partir de peroxyde d'hydrogène, de la 4-aminophénazone, sous l'action catalytique de la peroxydase. La concentration en quinonéimine colorée est mesurée à 510 nm, elle est proportionnelle à la concentration en cholestérol total plasmatique.

- **Dosage des triglycérides**

Les triglycérides plasmatiques sont dosés par méthode enzymatique (Kit Spinreact). Les triglycérides sont dosés après hydrolyse enzymatique par des lipases en glycérol et acides gras libres. L'indicateur est une quinonéimine formée à partir de peroxyde d'hydrogène, de la 4-aminoantipyrine et du 4-chlorophénol sous l'action catalytique de la peroxydase. Le taux des triglycérides est déterminé à une longueur d'ondes de 505 nm. La concentration en quinonéimine est proportionnelle à la concentration totale en triglycérides plasmatiques.

3.3 Détermination des teneurs en urée

L'urée plasmatique est dosée par méthode colorimétrique (Kit Spinreact). En présence d'un réducteur et d'ion Fe^{3+}, l'urée réagit sur la diacetylmonoxime pour donner un complexe coloré rose. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration en urée qui est mesurée à une longueur d'onde de 590 nm.

3.4. Détermination des teneurs en acide urique

L'acide urique est oxydé par l'uricase en allantoïne et peroxyde d'hydrogène (2H2O2) lequel, en présence de peroxydase (POD), 4- aminophénazone (4-AF) et 2-4 DichlorophénolSulfonate (DCPS), forme un composé rosacé :

$$\text{Acide urique} + 2H_2O + O_2 \xrightarrow{\text{Uricase}} \text{Allantoïne} + CO_2 + 2H_2O_2$$

$$2H_2O_2 + \text{4-AF} + \text{DCPS} \xrightarrow{\text{POD}} \text{Quinone-imine} + 4H_2O$$

L'intensité de quinone-imine rouge formée est proportionnelle à la concentration d'acide urique présent dans l'échantillon testé (Kit Spinreact).

3.5. Détermination des teneurs en créatinine

Le dosage de la créatinine est effectué sur le plasma selon la réaction de Jaffé. Il se fait par une méthode colorimétrique avec déprotéinisation, en présence d'acide trichloroacétique ou d'acide tungstique (Kit Spinreact). La créatinine forme avec l'acide picrique en milieu alcalin un complexe coloré dont l'intensité est proportionnelle à la concentration qui est mesurée à une longueur d'onde de 520 nm.

3.6. Dosage des paramètres hépatiques

- **Dosage de la transaminase glutamique pyruvique (TGP)**

L'alanine aminotransférase (ALT), initialement appelée transaminase glutamique pyruvique (TGP) catalyse le transfert réversible d'un groupe aminé à partir de l'alanine vers l'alpha-cetoglutarate avec la formation de glutamate et pyruvate.

Le pyruvate produit est réduit en lactate déshydrogénase (LDH) et NADH.

- $\text{Alanine} + \alpha\text{ cetoglutarate} \xrightarrow{\text{Alanine aminotransferase}} \text{Glutamate} + \text{pyruvate}$
- $\text{Pyruvate} + \text{NADH} + H^+ \xrightarrow{\text{Lactate déshydrogénase}} \text{Lactate} + NAD^+$

Le taux de réduction de la concentration du NADH dans le milieu déterminé photométriquement, est proportionnel à la cocentration catalytique de l'ALT présente dans l'échantillon testé (Kit Spinreact).

- **Dosage de la Transaminase glutamate oxalo-acétate (TGO)**

L'aspartateaminotransférase (AST), initialement appelée transaminase glutamate oxalo-acétate (TGO) catalyse le transfert réversible du groupement aminé de l'aspartate vers l'alpha-cetoglutarate avec la formation du glutamate et oxalo-acétate.

L'oxalo-acétate produit est réduit en malate en présence de malate déshydrogénase (MDH) et NADH.

- Aspartate + α cetoglutarate $\xrightarrow{\text{Aspartate aminotransferase}}$ Glutamate + oxalo-acétate
- Oxalo-acétate + NADH + H^+ $\xrightarrow{\text{Malate déshydrogénase}}$ Malate + NAD^+

Le taux de la réduction de la concentration du NADH dans le milieu, mesuré photométriquement est proportionnel à la concentration catalytique de l'AST présente dans l'échantillon (Kit Spinreact).

3.7 Dosage du Calcium

Le calcium, en milieu neutre, forme un complexe de couleur bleu avec l'arsénazo III (acide 1,8-dihidroxi-3,6-disulfo-2,7-naftalenen-bis (azo)- dibenzenarsonique).

L'intensité de couleur est directement proportionnelle à la quantité de calcium présent dans l'échantillon testé (Kit Spinreact).

3.8 Dosage de l'albumine

L'albumine se combine au vert de bromocrésol, à pH légèrement acide, entraînant un changement de couleur de l'indice, passant du jaune-vert au vert-bleuté, et proportionnel à la concentration d'albumine présente dans l'échantillon testé (Kit Spinreact).

4. Analyse statistique

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne ± écart type. Après analyse de la variance, la comparaison des moyennes entre hommes témoins et hommes atteints de psoriasis est réalisée par le test « t » de *Student* pour les différents paramètres. Les différences sont considérées significatives à * $p < 0,05$; et à ** $p< 0,01$ la différence est très significative. Tous les calculs sont réalisés grâce à un logiciel STATISTICA, version 4.1 (STATSOFT, TULSA, OK).

Résultats et Interprétations

1. Caractéristique de la population étudiée

Deux populations sont choisies pour participer à notre étude biochimique dont vingt hommes volontaires sains, et dix hommes atteints de psoriasis. Les caractéristiques de la population étudiée sont représentées dans le Tableau 1-2.

D'age et d'IMC comparable L'enquete montre qu'il existe peu de différence significative, mis a part au plan socioéconomiques dont le niveau d'instruction est plus au moin bas chez les personnes atteinte de la maladie, d'un niveau professionnelle et d'une activité physique à répartition plus varié [44 % libérale – 34 % sans profession], [45 % oisif - 44 % plus actif] respectivement a l'inverse du groupe sain ou les proportions sont apréciables.

En revanche la présence d'antécédents familiaux plus précisément, les maladies métaboliques « HTA, Diabéte, dyslipidémie » est plus marquer au sein des deux groupes ;

80 % chez les persones indemne et de 70 % parmis les persones psoriasique tandis pour l'immergence du psoriasis familiale, il est semi similaire dans la population abordée.

2. Les Paramétres Biochimiques

2.1 Teneurs plasmatiques en glucose, créatinine, urée et acide urique (figures 1,2,3 et 4, Tableau 3 en annexe)

Les teneurs plasmatiques en glucose (exprimé en g/l) ne montrent aucune différence significative chez les hommes psoriasique comparé aux valeurs obtenues des hommes témoins, avec une augmentation très significative (**$p < 0,01$) pour les concentrations en acide urique (exprimée en mg/l) (figure 1 et 2). Tandis pour la créatinine et l'urée les résultats montrent des concentrations plus faible chez les patients atteints comparée aux hommes témoins mais sans différence significative (Figure 3 et 4).

2.2 Teneurs plasmatique du calcium et de l'albumine (Figure 5 et 6, Tableau 4)

la différence est non significative pour les teneurs plasmatiques du calcium et de l'albumine au sain de la population psoriasiques comparée aux valeurs obtenues des personnes saines.

2.3 Teneurs plasmatiques en lipides (Figure 7 et 8, Tableau 5)

La diminution observée du cholestérol total (exprimé en g/l) chez les personnes atteintes de la pathologie est significative « $p < 0,05$ » et de manière très significative pour les triglycérides « $p < 0,01$ » comparé aux hommes témoins.

2.3 Teneurs plasmatiques des transaminases (Figures 9 et 10, Tableau 6)

Les valeurs constater sont réduites significativement pour les TGP (exprimé en UI/L) « $p < 0,05$ » chez les hommes psoriasiques par rapport aux témoins, tandis pour les teneurs en TGO, les résultats ne montrent aucune différence significative entre les deux populations étudiées.

Tableau 1. Caractéristiques de la population étudiée

Caractéristiques	Hommes Témoins	Hommes atteints de Psoriasis
Nombre	*20*	*10*
Age (ans)	*45 ± 6*	*44 ± 7*
Taille (m)	*1,70 ± 0,22*	*1,68 ± 0,24*
Poids (Kg)	*70 ± 3*	*71 ± 4*
IMC (Kg/m²)	*24,20 ± 1,33*	*24,61 ± 2,16*
Traitement	-	*Vaseline salicylée analogues de la vitamine D (Daivones, Apsor), Rétinoides*

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. IMC :Indice de masse corporelle, Poids (kg) / [Taille (m)]^2. La comparaison des moyennes entre les deux groupes de hommes est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance :

Hommes atteints de psoriasis comparés aux hommes témoins : * $p < 0,05$ différence significative ; ** $p<0,01$ différence très significative.

Tableau 2. Conditions socioéconomiques de la population étudiée

Paramètres	Hommes Témoins	Hommes atteints de Psoriasis
Origine		
Tlemcen	60 %	55 %
Hors Tlemcen	40 %	46 %
Niveau d'instruction		
Faible	0 %	77 %
Moyen	20 %	0 %
Elevé	80 %	23 %
Profession		
Cadre	100 %	22 %
Libérale	0%	44 %
Sans	0 %	34 %
Activité physique		
Faible	0 %	45 %
Moyenne	40 %	11 %
Elevée	60 %	44 %
Antécédents familiaux		
Maladies métaboliques	80 %	70 %
Psoriasis	20 %	30 %

Chaque valeur représente le pourcentage au sein de la population

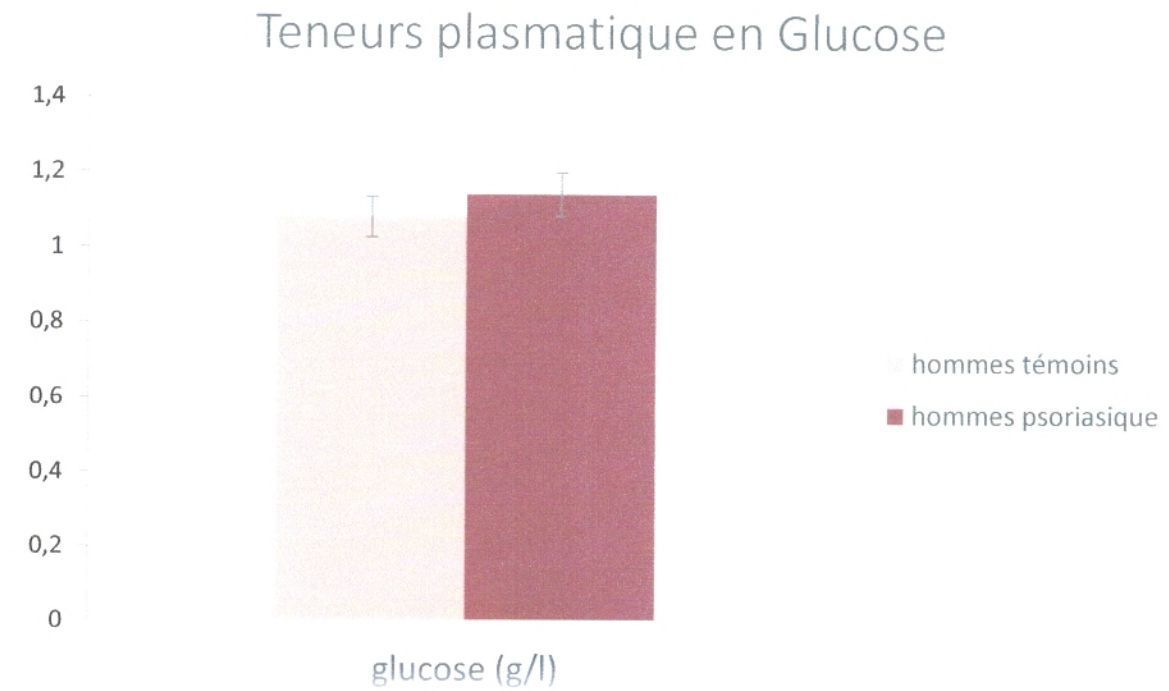


Figure 18 : Teneurs plasmatiques en glucose chez les hommes psoriasique et leurs témoins

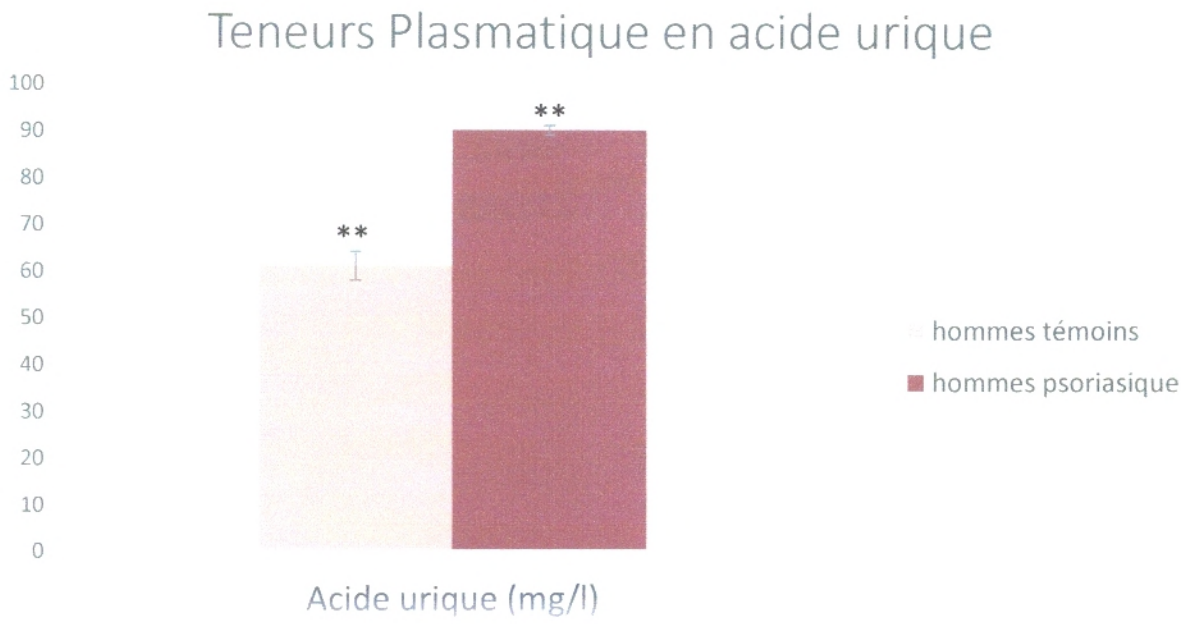


Figure 19 : Teneurs plasmatiques en acide urique chez les hommes psoriasique et leurs témoins

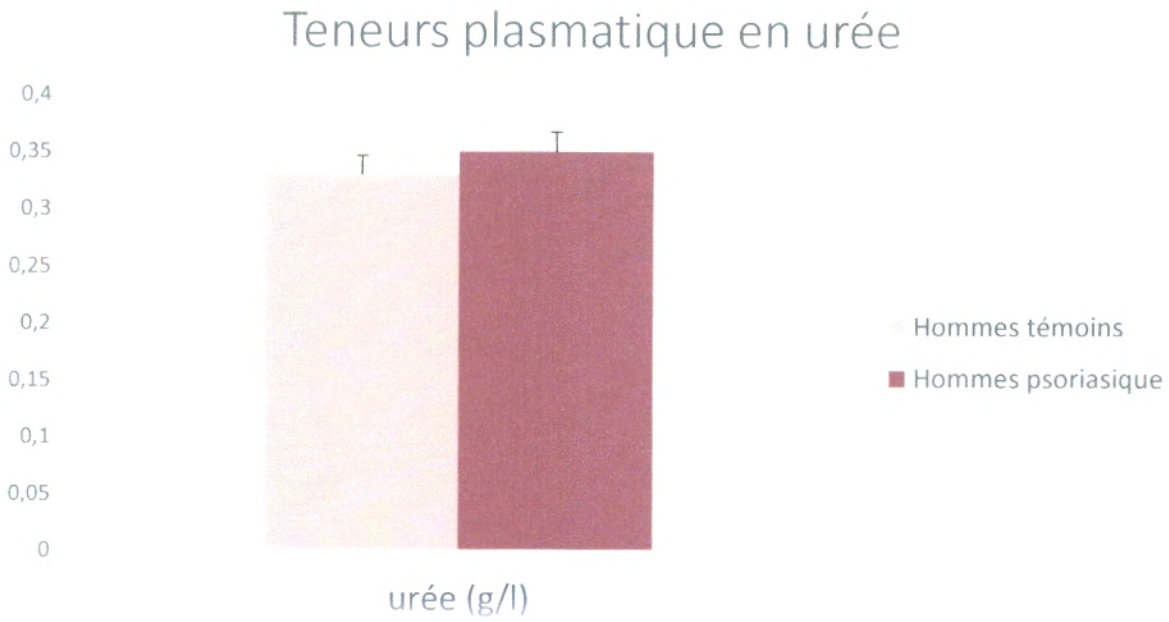


Figure 20 : Teneurs plasmatiques en urée chez les hommes psoriasiques et leurs témoins

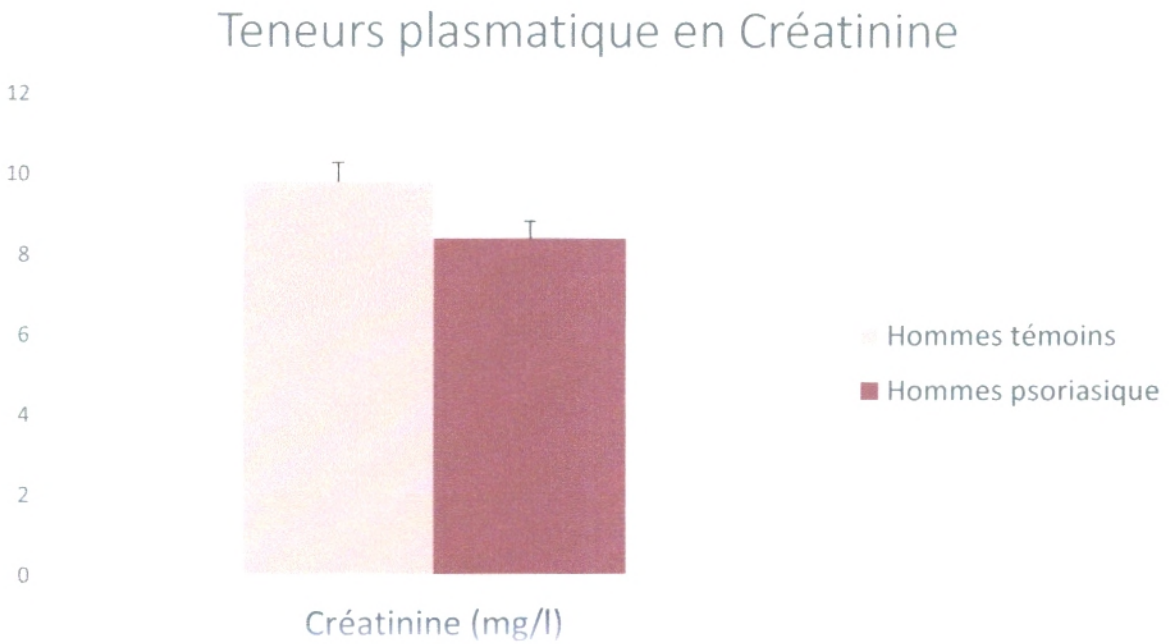


Figure 21 : Teneurs plasmatiques en créatinine chez la population étudiée

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. La comparaison des moyennes entre les deux groupes d'hommes est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance : Hommes atteints de psoriasis comparés aux Hommes témoins : ** $p < 0,01$ différence très significative.

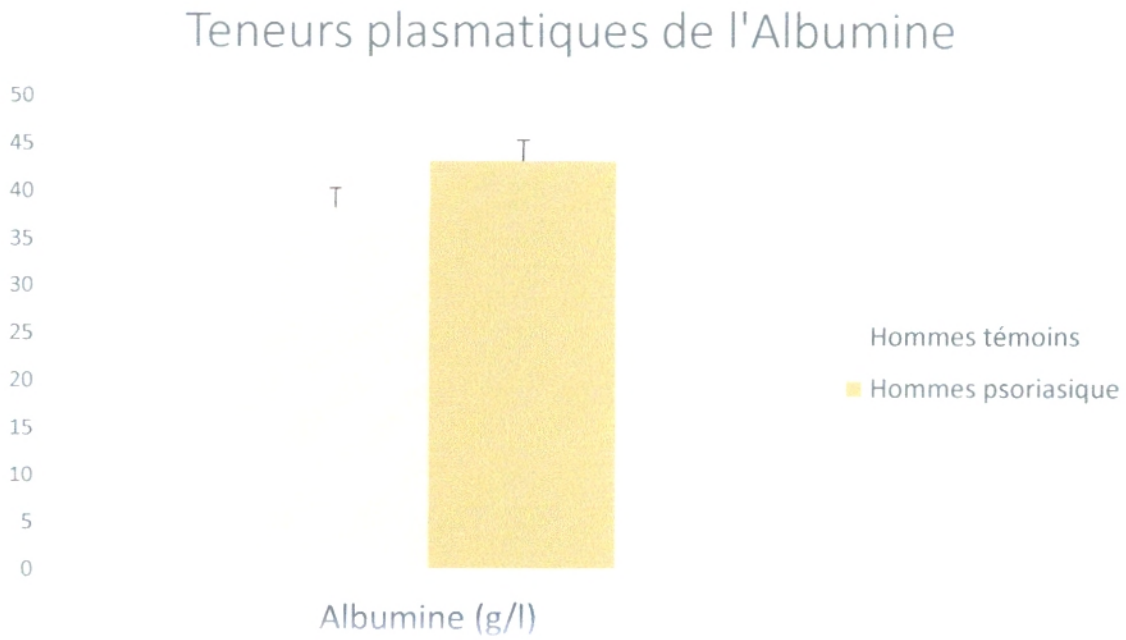


Figure 22 : teneurs plasmatiques en albumine chez les hommes psoriasiques et leurs témoins

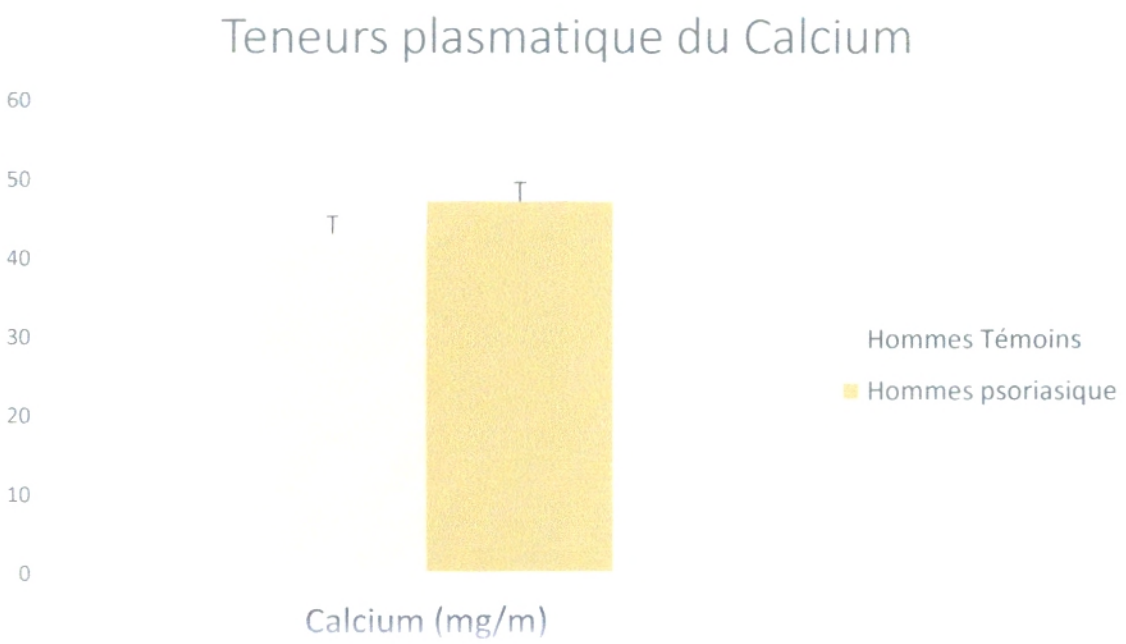


Figure 23 : Teneurs plasmatique du Calcium chez les hommes psoriasiques et leurs témoins

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. La comparaison des moyennes entre les deux groupes d'hommes est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance.

NB : pas de différence significative.

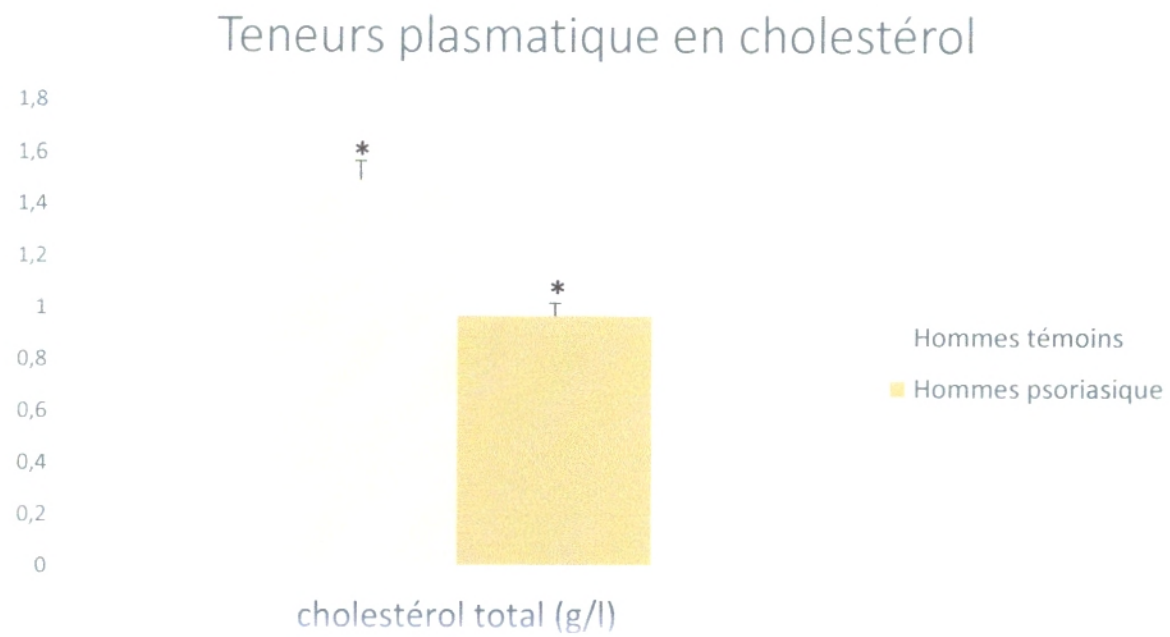


Figure 24 : teneurs plasmatiques du cholestérol total chez les hommes atteints de psoriasis et les témoins

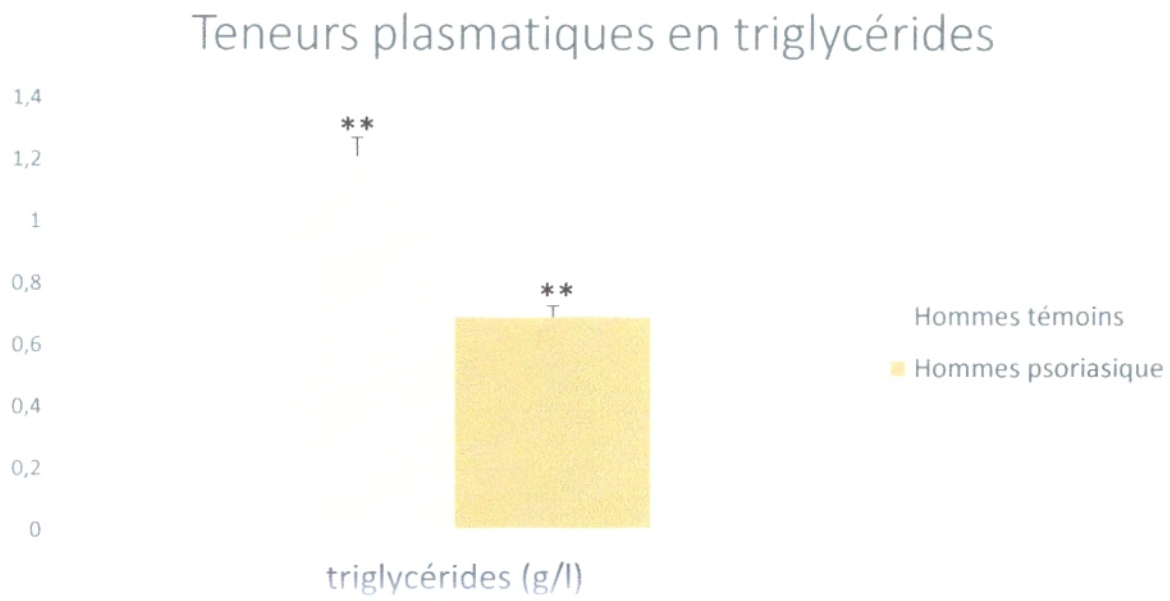


Figure 25 : Teneurs plasmatiques en triglycérides chez la population étudiées

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. La comparaison des moyennes entre les deux groupes d'hommes est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance : Hommes atteints de psoriasis comparés aux Hommes témoins : * $p < 0,05$ différence significative ; ** $p < 0,01$ différence très significative.

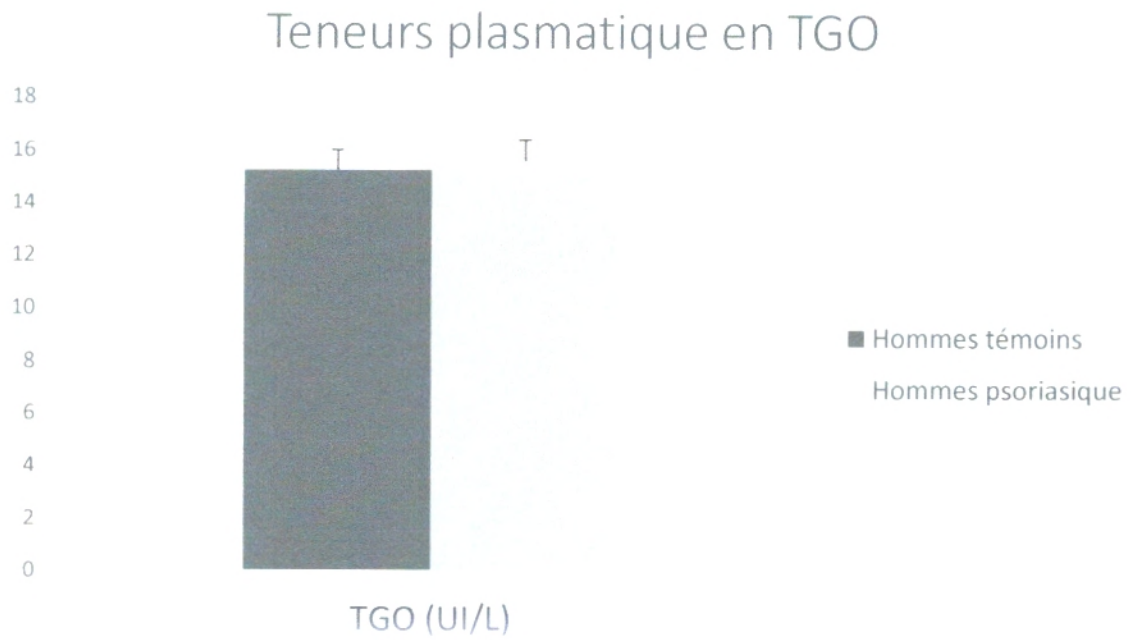


Figure 26 : Teneurs plasmatiques en TGO chez les patients psoriasiques et témoins

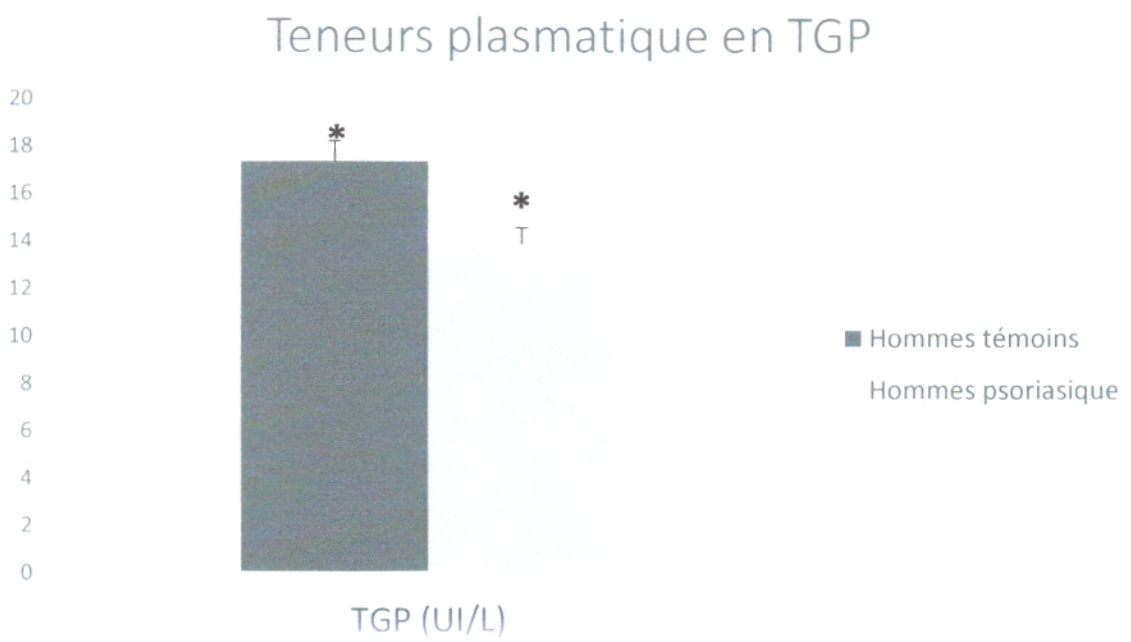


Figure 27 : Teneurs plasmatiques en TGP chez les patients psoriasiques et les témoins

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. La comparaison des moyennes entre les deux groupes d'hommes est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance : Hommes atteints de psoriasis comparés aux Hommes témoins : * $p < 0,05$ différence significative.

Discussion

L'homéostasie du tissu épidermique nécessite le maintien d'un équilibre entre l'état prolifératif des kératinocytes de la couche basale, la progression de la différenciation au niveau des couches supra-basales ainsi que du degré desquamant des cornéocytes. Le bouleversement de cette équilibre observé dans les lésions psoriasiques, ou le phénotype des kératinocytes est soumis à plusieurs mécanismes de régulation, faisant intervenir divers facteurs environnementaux comme les ions calcium du milieu extracellulaire, des facteurs de croissance protéiques ou même certains lipides qui affectent la signalisation par l'intermédiaire des mitogen activated protein kinases (MAPK) (Eckert et al., 1997; Bikle et al., 2001; Watt, 2002) sont modifier.

Notre travail étudit les variations de quelques paramètres métaboliques, chez une population masculine affectées par un psoriasis comparées à une population d'hommes témoins qui ne présentent aucune pathologie.

17 séquences génique exprimées de façon différentielle (EST) ont été identifiés et qui sont impliqués dans divers processus cellulaires, y compris la signalisation hormonale, le catabolisme de l'ARN, la régulation transcriptionnelle, la régulation du cycle cellulaire et du métabolisme **(Zhang et al., 2014)** du a Une anomalie de cellules progénitrices hématopoïétiques, chez des patients atteints de psoriasis ont été nettement augmentés et étroitement associés à la gravité de la maladie

De nombreuses études épidémiologiques ont montré que les malades atteints de psoriasis modéré à sévère et/ou de rhumatisme psoriasique présentent des pathologies qui ne sont pas reconnues comme résultant directement et de manière univoque de l'inflammation psoriasique, et qui sont pourtant associées au psoriasis avec une fréquence plus importante que ne le voudrait le simple hasard. Regroupées sous le terme de "comorbidités", la plupart de ces affections ont en commun un impact potentiel sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires, principalement de nature ischémique **(HAMMAMI et al., 2014, Kimball et al., 2008).**

L'intensité de la réponse immunitaire active, qui comprend à la fois les réponses innées et adaptatives, exercent un rôle lucratif sur le changement provisoire du programme métabolique **(Hotamisligil et al., 2006).**

Le tissu adipeux (TA) proche du ganglion lymphatique en repos est dominé par les acides gras polyinsaturés, tandis que la concentration de ces acides gras est beaucoup plus faible dans le tissu adipeux voisin. Dans des conditions d'activation inflammatoire prolongée du ganglion lymphatique, la composition lipidique se déplace pour fournir de grandes quantités d'acides et

de glycérol gras saturés, qui sont des substrats métaboliques pour lesquelles les cellules inflammatoires ont une prédilection connue. Ces observations définissent un réseau mutuellement coordonnée des signaux instructifs et provisoires entre les types de cellules immunitaires et métaboliques (**Westcott et al., 2005).**

Nos résultats révèlent une diminution significative du cholestérol et des triglycérides chez les personnes atteinte par rapport aux témoins de la population étudiée. Retrouvée notamment dans les états fébriles, inflammatoires ou lors d'une dépression mais peut être l'effet d'une activation des PPAR α intestinal qui augmente la sécrétion des HDL par les entérocytes, réduit l'estérification du cholestérol et exerce des actions hypotriglycéridémique par le foie **(Cllin et al., 2013).** La régulation à la hausse de PPAR α est transitoire et est en corrélation avec la phase inflammatoire précoce de la cicatrisation des plaies **(Michalik et al., 2011, Dubrac et al., 2011).**

Tandis pour l'expression de PPAR β /δ qui persiste tout au long du processus de réparation pour atteindre sa valeur maximal au cours la cicatrisation intégrale et est réajuster après la fermeture de la plaie. Le facteur PPAR β /δ est lié à la prolifération des kératinocytes, l'adhésion et la migration pour la reépithélisation de la zone lésée, ainsi que la Répression de la cascade apoptotique **(Van Scott et al.,1963)** .or ces dernières sous unités régulent l'oxydation des acides gras dans les tissus périphériques **(Michalik et al., 2001, Laracine et al., 2009).**

Les deux processus se chevauchent dans le temps, régulé par des mécanismes à la fois stimulants et négatifs de rétroaction **(Montagner et al., 2011,CIFR et al., 2006)**.

À l'inverse, La plupart des études rapportent une augmentation des taux de TG, de cholestérol total et des fractions VLDL et LDLc, ainsi qu'une diminution des HDLc chez les patients psoriasiques. Les liens entre psoriasis et dyslipidémie sont difficiles à définir. Des facteurs tels que l'alcoolisme, le tabagisme, l'obésité mais aussi certains traitements comme les rétinoïdes ou la ciclosporine peuvent entraîner ou favoriser les dyslipidémies dans le psoriasis. Cependant, des études ont pu montrer une augmentation significative du risque de dyslipidémie dès les formes débutantes de psoriasis indépendamment d'autres facteurs tels que l'IMC, le tabagisme ou l'alcoolisme. Ce risque pourrait en partie être d'origine génétique
La sévérité du psoriasis est corrélée au IMC, et surtout à l'obésité abdominale, ce qui est à l'origine de la production d'un complexe d'adipokines (leptine, resistine, adiponectine et omentine) **(Gerdes et al., 2011, Johnston et al., 2008).**

Ces altérations de l'expression de la kératine 14, de la kératine 10 et de l'involucrine dans l'épiderme psoriasique ressemblent aux altérations de l'expression de ces gènes induites par une déplétion en cholestérol dans les kératinocytes en culture. Le phénotype des kératinocytes psoriasiques pourrait donc ressembler au phénotype de kératinocytes ayant subi une déplétion en cholestérol, ce qui pourrait suggérer une relation entre le phénotype psoriasique et le taux en cholestérol des kératinocytes. Signalons d'ailleurs à ce sujet que le psoriasis pourrait être plus fréquent chez des patients dont le profil lipidique du sérum sanguin présente des anomalies **(Rocha-Pereira et al., 2001; Piskin et al., 2003; Reynoso-vonDrateln et al., 2003).**

Entre autre, nos résultats montrent des teneurs en glucose peu significatives chez les personnes atteintes de la physiopathologie cutanée comparé aux hommes témoins,
Le risque de diabète de type 2 semble être lié à la sévérité et à la durée d'évolution du psoriasis et n'est pas uniquement corrélé à l'IMC. Le risque de développer un diabète de type 2 serait également plus fréquent si le psoriasis survient à un âge précoce (psoriasis type 1). Parallèlement, une étude a montré que l'insulino-résistance était significativement corrélée au PASI « Psoriasis Area and Severity Index ». Sur le plan physiopathologique, il est intéressant de noter que les loci de susceptibilité au psoriasis PSORS 2, PSORS 3 et PSORS 4 sont également associés au loci de susceptibilité au diabète. Sur le plan thérapeutique, cette association renforce l'intérêt d'une prise en charge hygiéno-diététique des patients psoriasiques en surpoids **(Cheng et al., 2012).**
Retrouvée à des proportions physiologiques normales chez notre population étudié, le gradient d'ions calcium présent dans l'épiderme, exhibe une concentration faible dans les couches inférieures et une concentration plus élevée dans les couches supérieures. La concentration en ions calcium est plus importante au niveau de la couche granuleuse **(Menon et al., 1985; Mauro et al., 1998).** A ce niveau, l'entrée d'ions calcium dans les cellules engendre l'activation de la transglutaminase 1, qui conjugue les composants de l'enveloppe cornée **(Rice & Green, 1979; Michel & Demarchez, 1988).** L'exocytose de lysosomes s'en suit et pourrait donc être un phénomène concomitant avec la formation de l'enveloppe cornée.
Concernant le bilan rénal, les taux plasmatiques en urée et en créatinine ne révèlent aucune différence significative entre les hommes psoriasiques et témoins, d'autre part des études antérieures ont montré que les niveaux d'AMP , GMP et IMP monophosphates puriques sont diminuées dans l'épiderme et les cellules rouges des patients atteints de psoriasis **(Tikhonov et al., 1998)** reflétant le catabolisme purique accrue, chose qui explique les

taux élevés en acide urique, enregistré chez les personnes malade de la population étudiée.

Concernant le bilan hépatique, l'albumine préserve son homéostasie physiologique en revanche les transaminases TGP régulé à la baisse peuvent être la conséquence d'un déficits en vitamine B6

Des études récentes ont montré que le psoriasis est un facteur de risque indépendant de stéatose et de fibrose hépatique, Les psoriasiques ayant une stéatose hépatique non alcoolique (SHNA) présentent un risque surajoute de syndrome métabolique et de rhumatisme psoriasique par rapport aux psoriasiques sans SHNA .

Déceler avec le syndrome métabolique **(Sommer et al., 2006)** et de son association avec l'augmentation de l'indice de masse corporelle **(Naldi et al., 2005)** le psoriasis relie des voies de signalisation similaires avec d'autres troubles du métabolisme et de l'inflammation chronique.

Les prolifératéurs des peroxysomes (PPAR) bêta / delta (PPAR β / δ), l'un des trois isoformes de PPAR, qui est un régulateur clé de métabolisme du glucose et des lipides (**Lange et al., 2008)** est régulée à la hausse dans la lésion psoriasique, tandis que les autres isoformes de PPAR alpha, gamma, qui sont régulés à la baisse (**Romanowska et al., 2010)** . PPAR agit en tant que régulateurs de transcription, et est activé par des ligands lipidiques

Dans la peau, PPAR β / δ est impliquée dans la différenciation des kératinocytes et la réparation des plaies **(CIFR et al., 2006)** . il est induit (entre autres facteurs) par TNF α **(Tan NS et al., 2001, Di-Poi et al., 2003)**, stimule la prolifération et l'apoptose des kératinocytes blocs **(NALDI et al., 2005)** et active l'angiogenèse **(Barish et al., 2006)** . Son activation dans la couche épineuse est suffisante pour déclencher une maladie inflammatoire de la peau abritant des éléments majeurs de psoriasis, l'activation de STAT3, ainsi qu'une dérégulation du gène spécifique (**Romanowska et al., 2010)** . En outre, le profil de dysrégulation de géne induit par l'activation épidermique de PPAR β / δ chevauche sensiblement avec les caractéristique du psoriasis, telles que l'ensemble de l'IL1-modulateur ou le programme de biosynthèse du cholestérol, ce qui suggère que les produits de gènes dérégulée par l'activation de PPAR β / δ sont aussi contrôlé par PPAR β / δ dans le psoriasis. Collectivement, ces observations indiquent que la signalisation de PPAR β / δ peut contribuer au chevauchement entre le psoriasis et les troubles métaboliques, ainsi que des maladies cardio-vasculaires **(Azfar et al., 2008),** puis qu'elle est régulée à la hausse dans l'inflammation chronique et par l'apport calorique **(Sun et al., 2008, Masternak et al., 2005)**.

Le TNF α, l'obésité, l'inflammation chronique, la dyslipidémie et tous peuvent augmenter la pénétrance du psoriasis en induisant l'expression de PPAR et / ou l'activation des sous unités β / δ. Dans l'ensemble, plusieurs éléments de preuve suggèrent que l'activation des PPAR β / δ contribuant à la pathogenèse du psoriasis et que le blocage de son activation peut réduire l'activité de la maladie **(katrin hack et al., 2012).**

Conclusion

Conclusion

Le psoriasis est une dermatose méconnue, mal vécue par ceux qui en souffrent elle reflète sur une base génétique une interaction entre les cellules dendritiques, les lymphocytes T (Th1/Th17) et les kératinocytes durci et perpétue ainsi la diaphonie du phénotype inflammatoire visible par l'hyperplasie kératinocytaire.

Les paramètres biochimiques de la pathogenèse du psoriasis peuvent être attribués à la perturbation de l'expression des profils protéiques lors de la différenciation kératinocytaire

L'essor Associé aux comorbidités et aux troubles métaboliques des patients psoriasiques peut être associé à l'élévation des taux de leptine, une hormone qui joue un rôle important dans le métabolisme des lipides et les processus inflammatoires, ou la déplétion des kératinocytes en cholestérol observée dans notre travail attise l'activation des MAP kinase p38 et les récepteurs de l'EGF modificateurs du profil protéique dans la physiopathologie

En outre la nécrose tissulaire traduit l'augmentation urémique décelée chez les personnes atteintes comparé au groupe indemne, a cet effet le traitement reste symptomatique, pour soulager le patient, améliorer sa qualité de vie et ramener la dermatose à un niveau lésionnel acceptable au long cours.

Références Bibliographique

1. Albanesi C, De Pita O, Girolomoni G. 2007 Resident skin cells in psoriasis : a special look at the pathogenetic functions of keratinocytes. Clinics in dermatology 25 (6) :581-8.
2. *Ammar.M, et al 2013 Psoriasis: Physiopathology and immunogenetics Pathologiebiologie Elsevier 10.1016/j.patbio.2013.07.014*
3. Azfar RS, Gelfand JM. 2008 Le psoriasis et les maladies métaboliques. Épidémiologie et la physiopathologie .CurrOpinRheumatol; 20 . :416-422
4. Barish GD, Narkar VA, Evans RM. 2006 PPAR delta: a dagger in the heart of the metabolic syndrome. J Clin Invest.116:590–59
5. Bernard BA, Asselineau D, Schaffar-Deshayes L, Darmon 1988 MY. Abnormal sequence of expression of differentiation markers in psoriatic epidermis: inversion of two steps in the differentiation program ? J Invest Dermatol 90, 801-805.
6. Bikle, D.D., D. Ng, C.L. Tu, Y. Oda, and Z. Xie. 2001. Calcium- and vitamin D-regulated keratinocyte differentiation. Mol Cell Endocrinol. 177:161-71.
7. Bikle DD, Oda Y, Xie Z. 2004 Calcium and 1,25 (OH)2D : interacting divers of epidermal differenciation. J Steroid BiochemMolBiol; 89-90:355-60.
8. Bonnetblanc J.M et collaborateurs 2012 item_123 Psoriasis Annales de Dermatologie et de Vénéréologie Elservier Masson Volume 139, Issue 11, Supplement, Pages A1-A246
9. Bos JD. Kapsenberg ML. (1993). The skin immune system: progress in cutaneous biology. Immunol. Today 14:75–78
10. *Boyman O, Hefti HP, Conrad C, Nickoloff BJ, Suter M, Nestle FO.Spontaneous 2004 development of psoriasis in a new animal model shows a essential role for resident T cells and tumor necrosis factor-alpha. J Exp Med mars; 199 (5) :731-6*
11. Bowcock AM. 2004 Psoriasis genetics: the way forward. J Invest Dermatol 122: 61-64.
12. Burgeson, R.E., and A.M. Christiano. 1997. The dermal-epidermal junction. *Curr Opin Cell Biol.* 9:651-8.
13. Burtis A et al.1999 Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed AACC.
14. Capon.F, M.Munro, J.Baker, R.Trembath 2001 Searching for the major histocompatibility complex psoriasis susceptibility gene J Invest Dermatol 121: 735-740

15. *Capuano M, Lesnoni la Parola I, Masini C, Uccini S, Cerimele D. 1999 Immunohistochemicalstudy of the early histopathologic changes occurring in trauma-injured skin of psoriatic patients. Eur J Dermatol 67: 1200-1.*
16. Christophers E. 2001. Psoriasis--epidemiology and clinical spectrum. *Clin. Exp. Dermatol.* 26:314–20
17. Cheng J, K uai D, Z hang L et al. 2012 Psoriasis increased the risk of diabetes : a metaanalysis.ArchDermatol Res; 304 :119-125.
18. Chuanjian Lu et al. 2013 Application of metabolomics on diagnosis and treatment of patients with psoriasis in traditional Chinese medicine Biochimica et Biophysica Acta 1844 (2014) 280–288
19. Cifr G, Wahli W, Michalik L. 2006 Fonctions du récepteur activé par les proliferateurs des peroxysomes (PPAR) alpha et béta dans l'homéostasie de la peau, la reparation de l'épithélium, et la morphogenèse. J DermatolInvestigSympProc; 11 :30-3
20. Colin Sophie et all 2013 Activation of intestinal Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α increases HDL published in European Heart Journal 34 (32) :2566-74
21. Costa C, Incio J, Soares R. 2007 Angiogenesis and chronic inflammation: cause or consequence Angiogenesis 3 (4): 279-286.
22. Crickx Béatrice 2005 Histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes Ann Dermatol Venereol; 132:8S5-48
23. Delasalle Patrick 2013 Conduite à tenir devant une élévation chronique des transaminases Post'U 323-326.
24. Dimon-Gadal, S., F. Raynaud, D. Evain-Brion, G. Keryer. (1998) MAP Kinase Abnormalities in Hyperproliferative Cultured Fibroblasts from Psoriatic Skin. Journal of Investigative Dermatology. 110:872-9
25. Di-Poi N, L Michalik, Tan NS, Desvergne B, Wahli W. 2003 Le rôle anti-apoptotique de PPARbeta contribue à la peau efficace cicatrisation. J MolBiol Steroid Biochem; 85 . :257-265
26. *Dubertret Louis et Bensussan Armand 2009 Psoriasis Institut National de la Sante et de la Rcherche Medicale 114(19):4320- 1.*
27. Dubertret Louis 2006 Le psoriasis : Evolution et révolution MEDECINE/SCIENCES ; *22 : 164-71*
28. Dubrac S, Schmuth M. 2011. PPAR-alpha dans l'inflammation cutanee Dermato-Endocrinology 3(1): 23–26.

29. Duvic, M., A.T. Asano, C. Hagar, S. Mays. (1998) The Pathogenesis of Psoriasis and the Mechanism of Action of Tazaroter. Journal of the American Academy of Dermatology. 4:S129-33.

30. Laracine Florian 2009 These Rôle des Peroxisome Proliferator-ActivatedReceptors (PPAR) dans le métabolisme lipidique FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE dumas-00592152.

31. Du-Thanh.A, D.Jullien, C.Girard 2013 Psoriasis EMC Dermatologie 98-520-A-10.

32. Eckert, R.L., J.F. Crish, and N.A. Robinson. 1997. The epidermal keratinocyte as a model for the study of gene regulation and cell differentiation. Physiol Rev. 77:397-424

33. Efimova, T., A.M. Broome, and R.L. Eckert. 2003. A regulatory role for p38 delta MAPK in keratinocyte differentiation. Evidence for p38 delta-ERK1/2 complex formation. J Biol Chem. 278:3427785.

34. Elder, J.T., G.J. Fisher, P.B. Lindquist, G.L. Bennett, M.R. Pittelkow, R.J. Coffey, Jr., L. Ellingsworth, R. Derynck. (1989) Overexpression of Transforming Growth Factor a in Psoriatic Epidermis. Science. 243:811-4

35. Elder JT.Nair RP, Hensler T, Jenisch S, Stuart P, Chia N, et al. 1994 The genetics of psoriasis Arch Dermatol;130:216-24.

36. Eming SA, Krieg T, Davidson JM. 2007. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *J. Investig. Dermatol.* 127:514–25

37. *Ferraq M. younes 2007 Thèse : Développement d'un modèle de cicatrisation épidermique après une désépidermisation laser*

38. Freinkel, R.K., and T.N. Traczyk. 1985. Lipid composition and acid hydrolase content of lamellar granules of fetal rat epidermis. J Invest Dermatol. 85:295-8.

39. Gayathri K. Perera, Paola Di Meglio, and Frank O. Nestle 2012 Psoriasis by Annual Reviews 7:385–422

40. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, et al. 2007. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch. Dermatol.* 143:1493–99

41. Gerdes S, R ostami-YazdiM , M rowietz U. 2011 Adipokines and psoriasis. ExpDermatol; 20 : 81-87.

42. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. 2005. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann. Rheum. Dis.* 64(Suppl. 2):14-17

43. Goebeler, M., J. Roth, C. Bos, G. Ader, C. Sorg. (1995) Increase of Calcium Levels in Epithelial Cells Induces Translocation of Calcium-binding Protein Migration Inhibitory Factor-related Protein 8 (MRP8) and MRP14 to Keratin Intermediate Filaments. Biochemistry Journal. 309:419-24.

44. Gross Barbara Inserm U1011 (Equipe 3) 2014-2015- Institut Pasteur de Lille – 1, rue Prof. Calmette BP 245, 59019 Lille Cedex

45. Guilhou JJ 2009 Psoriasis : diagnostic et étiopathogénie Encyclopédie Médico-Chirurgicale 98-190-A-10 Le manuel du résident Dermatologie edition Tsunami

46. HAMMAMI.H 1, T. Passeron juin 2012 Psoriasis et comorbidités cardiométaboliques réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie Inserm U1065.

47. Horn EJ, Fox KM, Patel V, Chiou CF, Dann F, Lebwohl M. 2007. Are patients with psoriasis undertreated Results of National Psoriasis Foundation survey.*J. Am. Acad. Dermatol.* 57(6):957–62

48. Hotamisligil GS. 2006. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 444:860–67

49. Hulsebosch.JD Bos, HJ.KriegSR.Bakker PM, Cormane RH, 1983 Immunocompetent cells in psoriasis. In situ immunophenotyping by monoclonal antibodies. Arch Dermatol 275 (3) :181-9.

50. Ishida-Yamamoto, A., H. Iizuka. (1995) Differences in Involucrin Immunoloabeling within Cornified Cell Envelopes in Normal and Psoriatic Epidermis. Journal of Investigative Dermatology. 104:391-5

51. Ishii, K., and K.J. Green. 2001. Cadherin function: breaking the barrier. Curr Biol. 11:R569-72.

52. Ishiko, A., Y. Matsunaga, T. Masunaga, S. Aiso, T. Nishikawa, and H. Shimizu. 2003. Immunomolecular mapping of adherens junction and desmosomal components in normal human epidermis. *Exp Dermatol.* 12:747-54.

53. Ivanova Katja , Simon Müller, Peter Itin, Peter Hausermann Dermatologische Poliklinik 2012 Psoriasis 1re partie: Pathogenese – Clinique – Comorbidites1 , Universitätsspital, Basel Forum Med Suisse ;12(20–21):410–415

54. Janeway CA,Travers P, Walport M, Schlomchick MJ. 2001 Immunobiology. 5th edition New York : Garland

55. Javitz HS, Ward MM, Farber E, Nail L, Vallow SG. 2002. The direct cost of care for psoriasis and psoriatic arthritis in the United States. *J. Am. Acad. Dermatol.* 46:850–60

56. Johnston A, Arnadottir S, Gudjonsson JE et al. 2008 Obesity in psoriasis :leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation. Br J Dermatol; 159 : 342-350.

57. Kagen MH, McCormick TS, Cooper KD. 2006 Regulatory T cells in psoriasis. Ernst Schering Research Foundation workshop 55 : 829 -35.

58. Kagramanova, A.T., L.D. Tishchenko, T.T. Berezov. (1991) The Ornithine Decarboxylase Activity of the Epidermis in Psoriasis as a Biochemical Index of the Hyperproliferative Process. American Journal of Pathology. 138:129-40

59. Kamoun Pierre et Jean-Pierre Grünfeld 2011 Insuffisance rénale Diagnostics et suivis biologiques-Ouvrage réalisé sous la direction de -Cahier de formation Bioforma • Insuffisance rénale

60. Kaplan A et al. 1984 Tryglycerides. ClinChemThe C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton; 437 and Lipids 1194-1206

61. Kaplan A. Urea. Kaplan A et al. 1984 ClinChemThe C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton; 1257-1260 and 437 and 418.

62. Kaplan L.A. Glucose. Kaplan A et al. 1984 ClinChemThe C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton 1984; 1032-1036.

63. Katrin Hack, Louise Reilly, Colin Palmer, Kevin D. Read, Suzanne Norval, Robert Kime, Kally Booth, John Foerster 2012 Skin-Targeted Inhibition of PPAR β/δ by Selective Antagonists to Treat PPAR β/δ – Mediated Psoriasis-Like Skin Disease In Vivo DOI: 10.1371/journal.pone.0037097

64. *Kiersenbaum.L Abraham 2006* Histologie et Biologie Cellulaire *une introduction à l'anatomie pathologique De Boeck*

65. Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM etal.National 2008 Psoriasis Foundation. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. J Am AcadDermatol; 58 : 1 031-1 042.

66. Kurd SK, Troxel AB, Crits-Christoph P, Gelfand JM. 2010. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Arch. Dermatol 146 (8) :891-5.*

67. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, et al. 2007 Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. Nature 449 (7162) :564-9.

68. Lange de P, Lombardi A, Silvestri E, F Goglia, Lanni A, et al.2008, PPAR proliferateurs des peroxysomes récepteur activé Delta: Un directeur Conserves de l'homeostasie des lipides par le règlement de la capacité oxydative des Muscle.ID 172676

69. Leigh IM, Navsaria H, Purkis PE, McKay IA, Bowden PE, Riddle PN. 1995 Keratins (K16 and K17) as markers of keratinocyte hyperproliferation in psoriasis in vivoandin vitro. Br J Dermatol 133 (4):501-11.

70. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. 2007 Pathogenesis and therapy of psoriasis. Nature 445:866-73.

71. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, et al. 2008 Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. The Journal of investigative dermatology Vol 128 (5) :1207-1211.

72. Lowes MA, Lew W, Krueger JG. 2004 Current concepts in the immunopathogenesis of psoriasis. Dermatologic clinics 22 : 349-69, vii.

73. Marieb N.Elaine 2008 Biologie humaine principe d'anatomie et de physiologie 8eme edition Edition Nouveaux horizons

74. Masternak MM, Al-Regaiey KA, Del Rosario Lim MM, Bonkowski MS, le juge Panici, et al. 2005 Résultats de la restriction calorique en diminution de l'expression de peroxysomes superfamille des récepteurs activés par les proliferateurs dans le muscle de la normale et le récepteur de l'hormone de croissance à long terme / souris protéine de finale de liaison. J Gerontol A BiolSci Med Sci; 60 . :1238-1245

75. Mauro, T., G. Bench, E. Sidderas-Haddad, K. Feingold, P. Elias, and C. Cullander. 1998. Acute barrier perturbation abolishes the Ca2+ and K+ gradients in murine epidermis: quantitative measurement using PIXE. J Invest Dermatol. 111:1198-201.

76. Maza.A et al, 2013 Psoriasis de l'enfant : prise en charge pratique Elservier 27, 1-8

77. Menon, G.K., R. Ghadially, M.L. Williams, and P.M. Elias. 1992b. Lamellar bodies as delivery systems of hydrolytic enzymes: implications for normal and abnormal desquamation. Br J Dermatol. 126:337-45.

78. Menon, G.K., S. Grayson, and P.M. Elias. 1985. Ionic calcium reservoirs in mammalian epidermis: ultrastructural localization by ion-capture cytochemistry. J Invest Dermatol. 84:508-12.

79. Michalik L, Desvergne B, Tan NS, et al. 2001 Peau avec facultés affaiblies dans la cicatrisation récepteur active par les proliférateurs des peroxysomes (PPAR) α et PPARβ souris mutantes. Journal of CellBiology, 154, 799-814.

80. Michel, S., and M. Demarchez. 1988. Localization and in vivo activity of epidermal transglutaminase. J Invest Dermatol. 90:472-4.

81. Miele L , V allone S, Cefalo C et al. 2009 Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. J Hepatol; 51 : 778-786.

82. Mils V, Basset-Séguin N, Molès JP, Tesniere A, Leigh I, Guilhou JJ. 1994 Comparative analysis of normal and psoriatic skin both in vivo and in vitro. Differentiation

83. Molhuizen, H.O., H.A. Akemade, P.L. Zeeuwen, G.J. de Jongh, B. Wieringa, J. Schalkwijk. (1993) SKALP/Elafin: an elastase Inhibitor from Cultured Keratinocytes. Purification, cDNA sequence, and evidence for transglutaminase cross-linking. Journal of Biological Chemistry. 268:12028-32

84. Morita, K., and Y. Miyachi. 2003.Tight junctions in the skin. J Dermatol Sci.31:81-9.

85. Morgan PITTE 2008 fonctions hepatiques soins-infirmiersMulfinger Loriane, Ph.D.Juniata 2001 The Pathogenesis of Psoriasis: Biochemical Aspects Trina Grove Juniata College Advisor: College Journal of Young Investigators. Volume Four.

86. Montagner A, Rando G, G Degueurce, Leuenberger N, L Michalik, Wahli W. 2011 nouvelles connaissances sur le rôle des PPARs. prostaglandines et leucotriènes Acides gras essentiels, 85:235- 43.

87. Murray R. Aspartate aminotransferase. Kaplan A et al. 1984 ClinChemThe C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton; 1112-116.

88. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, BelloniFortina A, Peserico A, et al. 2005 Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. J Invest Dermatol;125:61–67

89. Nanney, L.B., C.M. Stoscheck, M. Magid, L.E. King, Jr. (1993) Altered [125I] Epidermal Growth Factor Binding and Receptor Distribution in Psoriasis. Biull Eksp Biol Med 115:618-20

90. Nagpal, S., J. Athanikar, R.A. Chandraratna (1995) Separation of Transactivation and AP1 Antagonism Functions of Retinoic Acid Receptor. Journal of Biological Chemistry. 270: 923-27

91. Nagpal, S., S.M. Thacher, S. Patel, S. Friant, M. Malhotra, J. Shafer, G. Krasinski, A.T. Asano, M. Teng, M. Duvic, R.A. Chandraratna. (1996) Negative Regulation of Two Hyperproliferative Keratinocyte Differentiation Markers by a Retinoic Acid Receptor-Specific Retinoid: Insight into the Mechanism of Retinoid Action in psoriasis. Cell Growth and Differentiation. 7:1783-91

92. Nestle FO, Di Meglio P, Qin J-Z, Nickoloff BN. 2009. Skin immune sentinels in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 9:679–91

93. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. 2009. Psoriasis. *N. Engl. J. Med.* 361:496–509

94. Nickoloff, B.J., G.D. Karabin, J.N. Barker, C.E. Griffiths, V. Sarma, R.S. Mitra, J.T. Elder, S.L. Kunkel, V.M. Dixit. (1991) Cellular Localization of Interleukin-8 and Its Inducer, Tumor Necrosis Factor-alpha in Psoriasis. American Journal of Pathology. 138:129-40

95. Nograles KE, Davidovici B, Krueger JG. 2010. New insights in the immunologic basis of psoriasis. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 29:3–9

96. Nosbaum Audrey Jean-François Nicolas 2009 Physiopathologie du psoriasis © John LibbeyEurotext.

97. Orlow, S.J. 1995. Melanosomes are specialized members of the lysosomal lineage of organelles. J Invest Dermatol. 105:3-7.

98. Raychaudhuri SP, Gross J. 2000. A comparative study of pediatric onset psoriasis with adult on set psoriasis. *Pediatr. Dermatol.* 17:174–78.

99. Reynoso-von Drateln, C., E. Martinez-Abundis, B.R. Balcazar-Munoz, R. Bustos-Saldana, and M.Gonzalez-Ortiz. 2003. Lipid profile, insulin secretion, and insulin sensitivity in psoriasis. J Am Acad Dermatol. 48:882-5.

100. Schultz A. Uric acid. Kaplan A et al. 1984 ClinChemThe C.V. Mosby Co. St Louis, Toronto. Princeton; 1261-1266 and 418.

101. Ralph Jans 2004 these Etude du rôle des lysosomes et du cholestérol au cours de la différenciation des kératinocytes épidermiques Université de Namur

102. Rice, R.H., and H. Green. 1979. Presence in human epidermal cells of a soluble protein precursor of the cross-linked envelope: activation of the cross-linking by calcium ions. Cell. 18:681-94.

103. Romanowska M, L Reilly, Palmer CN, Gustafsson MC, Foerster J. 2010 Activation de PPARbeta / delta provoque une maladie du psoriasis comme peau in vivo. PLoS One ; 5:e9701

104. ROZIERES.A, A. HENNINO, J.-F. NICOLAS 2006 Le TNF-α dans la physiopathologie du psoriasis *Ann DermatolVenereol ; 133:174-80.*

105. Schalkwijk, J., I.M. van Vlijmen, J.A. Alkemade, G.J. de Jongh. (1993) Immunohistochemical Localization of SKALP/Elafin in Psoriatic Epidermis. Journal of Investigative Dermatology. 100:390-3

106. Schroeder, W.T., S.M. Thacher, S. Stewart-Galetka, M. Annarella, D. Chema, M.J. Siciliano, P.J. Davies, H.Y. Tang, B.A. Sowa, M. Duvic. (1992) Type I Kerantinocyte Transglutaminase: Expression in Human Skin and Psoriasis. Journal of Investigative Dermatology. 99:27-34

107. Sommer DM, Jenisch S, M Suchan, Christophers E, Weichenthal M. 2006 augmentation de la prévalence du syndrome métabolique chez les patients atteints de psoriasis modéré à sévère. Arche DermatolRes; 298:321-328

108. Steinert, P.M., and L.N. Marekov. 1995. The proteins elafin, filaggrin, keratin intermediate filaments, loricrin, and small proline-rich proteins 1 and 2 are isodipeptide cross-linked components of the human epidermal cornified cell envelope. J Biol Chem. 270:17702-11.

109. Streilein JW. (1983). Skin-associated lymphoid tissues (SALT): origins and functions. J. Investig. Dermatol. 80 : 12–16S

110. Sung, K.J., S.E. Chang, E.M. Paik, M.W. lee, J.H. Choi. (1999) Vasoactive Intestinal Polypeptide Stimulates the Proliferation of the HaCaT cell via TGF-alpha. Neuropeptides. 33:435-46

111. Sun L, Ke Y, Zhu CY, Tang N, Tian DK, et al. 2008, Réaction inflammatoire contre endogène peroxysomes récepteurs expression proliferator-activated, ré-explorer complications d'organes secondaires de rats spontanément hypertendus Chin Med J (angl); 121 . :2305-2311

112. Tachibana, T. and T.Nawa, 2005 Immunohistochemical reactions of receptors to metenkephalin, VIP, substance P, and CGRP located on Merkel cells in the rat sinus hair follicle. Arch Histol Cytol, . 68(5): p. 383-91.

113. Tan NS, Michalik L, N Noy, Yasmin R, Pacot C, et al. 2001 Rôles essentiels de PPAR bêta / delta en réponse à l'inflammation des kératinocytes. GenesDev. 15 .:3263-3277

114. Thewes, M., R. Stadler, B. Korge, D. Mischke. (1998) Normal Psoriatic Epidermis Expression of Hyperproliferation-associated Keratins. Journal of Investigative Dermatology. 90:801-5

115. Tietz N W et al. 1995 Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed AACC.

116. Tikhonov.L U.V. L.I. Markusheva, R.T. Toguzov, 1998 Metabolism of purine compounds in psoriasis, Klin. Lab. Diagn. 3 (3) (1998) 3–6.

117. Trembath RC, Clough RL, RosbothamJL,Jones AB, Camp RD, Frodsham A, et al. 1997 Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. ;6:813–20.

118. Pereira-Rocha, P., A. Santos-Silva, I. Rebelo, A. Figueiredo, A. Quintanilha, and F. Teixeira. 2001.Dislipidemia and oxidative stress in mild and in severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease. Clin Chim Acta. 303:33-9.

119. Piskin, S., F. Gurkok, G. Ekuklu, and M. Senol. 2003. Serum lipid levels in psoriasis. Yonsei Med J.44:24-6.

120. Updike John et Ed Gallimard 2007 Le Psoriasis Leo pharma.

121. Uyemura K, Yamamura M, Fivenson DF, Modlin RL, Nickoloff BJ.1993, The cytokine network in lesional and lesion-free psoriatic skin is characterized by a T-helper type 1 cell-mediated response. J Invest Dermatol Nov;101(5):701-5.

122. Van Scott EJ, Ekel TM. Kinetics of hyperplasia in psoriasis. *ArchDermatol* 1963 ; 88 : 373-381

123. Vielhaber, G., S. Pfeiffer, L. Brade, B. Lindner, T. Goldmann, E. Vollmer, U. Hintze, K.P. Wittern, and R. Wepf. 2001. Localization of ceramide and glucosylceramide in human epidermis by immunogold electron microscopy. J Invest Dermatol. 117:1126-36.

124. Yu AP, Tang J, Xie J, Wu EQ, Gupta SR, et al. 2009. Economic burden of psoriasis compared to the general population and stratified by disease severity. *Curr. Med. Res. Opin.* 25:2429–38

125. Warhol, M.J., J. Roth, J.M. Lucocq, G.S. Pinkus, and R.H. Rice. 1985. Immuno ultrastructural localization of involucrin in squamous epithelium and cultured keratinocytes. J Histochem Cytochem. 33:141-9

126. Watt, F.M. 2002a. Role of integrins in regulating epidermal adhesion, growth and differentiation. Embo J. 21:3919-26.

127. Westcott E, Windsor A, Mattacks C, Pond C, Knight S. 2005. Fatty acid compositions of lipids in mesenteric adipose tissue and lymphoid cells in patients with and without Crohn's disease and their therapeutic implications. Inflamm. Bowel Dis. 11:820–27

128. Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, et al. 2007 Development,cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells.Nature immunology Sep; 8 (9) :903-5

129. Wolkenstein Pierre Collège National des Enseignants de Dermatologie 2010-2011 Item 123 : Psoriasis

130. Zhang N. et al. Mol Cell Biochem. 2011 ; 353(1-2) :41-6

131. Zhang Z 1 , Z Yu 2 , Tian P 1 , Hou S 3 , S Han 1 , Tan X 1 , Piao Y 1 , Liu X 1 2014. Gènes différentiellement exprimés identifiés par hybridation soustractive suppressive dans la moelle osseuse des cellules souches hématopoïétiques de patients atteints de psoriasis. US National Library of Medicine National Institutes of Health Pages: 479-485.

Annexes

Tableau 3. Teneurs plasmatiques en glucose, urée, créatinine et acide urique chez la population étudiée

Paramètres	Hommes Témoins	Hommes atteints de Psoriasis
Glucose (g/L)	1,08 ± 0,04	1,14 ± 0,05
Urée (g/L)	0,33 ± 0,05	0,35 ± 0,04
Créatinine (mg/L)	9,80 ± 0,62	8,40 ± 0,81
Acide urique (mg/L)	61,05 ± 2,63	90,10 ± 3,04 **

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. La comparaison des moyennes entre les deux groupes d'hommes est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance : Hommes atteints de psoriasis comparés aux Hommes témoins : ** $p < 0,01$ différence très significative.

En prémice mes remerciements s'adressent directement à dieu par sa clémence et sa miséricorde, Qui m'a donné le courage, la volonté et m'a guidé vers le droit chemin pour réaliser ce travail.

Mon respect est destiné à la présidente du jury madame Merzouk, de m'avoir honoré en acceptant de présider ce jury. Mes vifs remerciments s'adressent à ma chère encadreur madame Loukidi qui durant tout mon cursus m'a été de bon conseil et de soutien permanent lors de la conception de ce mémoire. Merci d'avoir accepté de me prendre en charge pour réaliser ce travail.

Je tiens à remercier madame BABA Ahmed, maitre de conférence A, d'avoir accepté l'examination de ce modeste travail.

Mes remerciments vont à mon très cher papa qui a su me dire les mots qu'il fallait pour avancer, apprécier l'essentiel et la simplicité des choses, de donner mon meilleur et d'y avoir foi.

A ma confidente, ma meilleure amie, ma très chère mère nouria qui m'apporte un équilibre au quotidien

A mes très chers frères nassim et mohamed qui mettent un Zeste d'humour dans ma vie, et à la personne légèrement excentrique mais suprêmement attachante, Débordante d'amour ma sœur souhila

Je remercie mes amis qui m'ont inspiré, mes enseignants qui ont été des mentors, et qui ont façonné ma vie et celle de mes confrères et nous ont influencé à tout jamais.

Ce travail n'aurait pu être achevé sans l'aide du personnel de l'établissement hospitalier, service de dermatologie Damerdji de Tlemcen, pour ce fait je tiens à remercier le chef de service Dr.Boudghene et le personnel de cet établissement, ainsi ceux de la faculté et l'équipe du laboratoire.

Je n'oublie tout de même pas à exprimer mes remerciments à tous les patients pour leur coopération, car sans eux ce travail n'avait pas d'intérêt. Je tiens à remercier mes invités qui ont pris de leur temps pour participer et partager avec moi ma soutenance.

Liste des Tableaux

Tableau 1. Caractéristiques de la population étudiée ---------- 44

Tableau 2. Conditions socio-économiques de la population étudiée ---------- 45

Tableau 3. Teneurs plasmatiques en glucose, urée, créatinine et acide urique chez la population étudiée ---------- 66

Tableau 4. Teneurs plasmatiques en albumine et en calcium chez la population étudiée---------- 67

Tableau 5. Teneurs plasmatiques en lipides chez la population étudiée ---------- 68

Tableau 6. Teneurs plasmatiques en transaminases (TGO, TGP) chez la population étudiée---------- 69

Liste des Figures

Figure 1 : caractères histo-pathologiques d'une lésion psoriasique ---------- 5

Figure 2: Psoriasis ----------5

Figure a:Phénomène de Köbner ---------- 8

Figure b:Langue discrètement plicaturée ----------8

Figure d-e : Psoriasis des ongles ----------8

Figure f : Psoriasis plantaire ---------- 9

Figure g : Psoriasis diffus du cuir chevelu ---------- 9

Figure h : Psoriasis diffus en plaques, nummulaire et en gouttes ---------- 9

Figure i : Psoriasis en plaques ---------- 9

Figure j : l'arthrite psoriasique sévère ---------- 9

Figure k : le psoriasis pustuleux ---------- 9

Figure l : érythrodermie psoriasique : forme sèche ---------- 9

Figure 3 : Différenciation des kératinocytes : expression des kératines ---------- 12

Figure 4 : Composants de la barrière aux fluides épidermique---------- 13

Figure 5 : La cellule de Langerhans, une cellule dendritique présentant l'antigène ----------13

Figure 6 : Schéma récapitulatif du mécanisme pathologique au cours d'une lésion « mature » du psoriasis ---------- 23

Figure 7 : lésion psoriasique ---------- 23

Figure 8: physiopathologie du psoriasis ---------- 25

Figure 9: le profil d'expression protéique de l'épiderme normal et de l'épiderme psoriasique ---------- 31

Figure 10 : Les trois signaux d'Activation ----------33

Figure 11 : Population des cellules TCD 4+ et troubles auto-immuns ---------- 33

Figure 12 : réponsesPutatifsdes lymphocytes T dans la pathogenèse d'unelésion psoriasique---------- -34

Figure 13 : la stimulation des LT et l'élaboration du psoriasis ---------- 36

Figure 14 : Conséquences de l'activation des Th1 et Th17 ---------- *36*

Figure 15 : Réseau de cytokines et chimiokines dans la lésion psoriasique ---------- 37

Figure 16. Carte génétique du locus PSORS1 ---------- 39

Figure 17 : La vitamine D et la signalisation de la régulation de l'immunité innée des macrophages ---------- 39

Figure 18 : Teneurs plasmatiques en glucose chez les hommes psoriasiqueset leurs témoins ---------- 46

Figure 19 : Teneurs plasmatiques en acide urique chez les hommes psoriasiqueset leurs témoins ---------- 46

Figure 20 : Teneurs plasmatiques en urée chez les hommes psoriasiques et leurs témoins ---------- 47

Figure 21 : Teneurs plasmatiques en créatinine chez la population étudiée ---------- 47

Figure 22 : Teneurs plasmatiques en albumine chez les hommes psoriasiqueset leurs témoins ---------- 48

Figure 23 : Teneurs plasmatiques du Calcium chez les hommes psoriasiqueset leurs témoins ---------- 48

Figure 24 : Teneurs plasmatiques du cholestérol total chez les hommes atteints de Psoriasis et les témoins ---------- 49

Figure 25 : Teneurs plasmatiques en triglycérides chez la population étudiée---------- 49

Figure 26 : Teneurs plasmatiques en TGO chez les patients psoriasiques et témoins---------- 50

Figure 27 : Teneurs plasmatiques en TGP chez les patients psoriasiques et les témoins ----- 50

Table des Matières

Introduction----------1

Etat Actuel du Sujet

1. Epidémiologie du psoriasis---------- 4
2. Psoriasis---------- 4
   2.1 Définition----------4
   2.2 La lésion du psoriasis---------- 6
   2.3 Les types cliniques----------6
      2.3.1 La forme des lésions----------6
      2.3.2 La topographie----------6
      2.3.3 L'âge----------7
      2.3.4 Évolution et complications---------- 7
      2.3.5 Psoriasis et infection par le VIH---------- 7

3. Organisation générale de l'épiderme----------10
   3.1 L'épiderme---------- 10
   3.2 Différenciation d'un kératinocyte---------- 10
   3.3 Régulation de l'homéostasie épidermique---------- 11
   3.4 Les Mélanocytes---------- 14
   3.5 Les Cellules de Langerhans « cellules dendritiques »---------- 14
   3.6 Les Cellules de Merkel---------- 15

4. Le Métabolisme---------- 15
   4.1 Le Métabolisme Glucidique---------- 15
   4.2 Le Métabolisme Lipidique---------- 16
      4.2.1 Les triglycérides---------- 16
      4.2.2 Le cholestérol---------- 16
   4.3 Le Métabolisme protéique---------- 16
   4.4 Le Métabolisme Minéral ---------- 17
   4.5 Le Métabolisme rénal « la créatinine, l'urée, l'acide urique »----------17
   4.6 Fonction hépatique « transaminases »----------17
   4.7 Liens physiopathologiques entre psoriasis et comorbidités cardio-vasculaires---18

5. Une maladie multifactorielle---------- 19
   5.1 Facteurs Génétiques---------- 19
   5.2 Facteurs Environnementaux---------- 19

6. Physiopathologie du psoriasis---------- 20
   6.1 Survenue de la Maladie Psoriasique---------- 20
   6.2 Mécanismes de Formation des Lésions---------- 20
   6.3 La cellule dendritique plasmacytoïde (pDC) : une cellule potentiellement
      Initiatricedu psoriasis---------- 21
   6.4 Anomalies de la différenciation kératinocytaire dans les lésions psoriasiques----22
      6.4.1 Facteurs extra kératinocytaires----------22
      6.4.2 Facteurs intrakératinocytaires----------22

6.4.3 Activité pro-inflammatoire secondaire des kératinocytes activés---------- 24
6.4.4 Anomalies moléculaires de la kératinisation---------- 26
6.5 Biochimie de la pathogenèse---------- 26
6.5.1 La différenciation des kératinocytes---------- 26
6.5.2 Hyperprolifération---------- 27
6.6 Terminaisons nerveuses et neuromédiateurs---------- 29

7. Immunopathologie du psoriasis---------- 29
7.1 Activation des lymphocytes T----------30
7.2 Présence accrue de lymphocytes Th1 et Th17 dans les lésions de psoriasis------- 32
7.3 Une activité Th1 et Th17 insuffisamment régulée par les lymphocytes T régulateurs dans le psoriasis---------- 32
7.4 Amplification de la réponse inflammatoire par les lymphocytes Th1 et Th17 activés----------32
7.5 Angiogenèse et inflammation se renforcent mutuellement---------- 35

8. Génétique---------- 38
9. Traitement---------- 38
9.1 Traitements topiques----------38
9.2 Traitements généraux ----------38

Matériel et Méthodes

1. Population étudiée---------- 40
2. Prélèvements sanguins et Préparation des échantillons---------- 40
3. Analyse biochimique---------- 41
3.1 Dosage du glucose---------- 41
3.2 Détermination des paramètres lipidiques---------- 41
3.2.1 Dosage du cholestérol total
3.2.2 Dosage des triglycérides
3.3 Détermination des teneurs en urée---------- 41
3.4 Détermination des teneurs en acide urique---------- 42
3.5 Détermination des teneurs en créatinine---------- 42
3.6 Dosage des paramètres hépatiques---------- 42
3.6.1 Dosage de la transaminase glutamique pyruvique (TGP)
3.6.2 Dosage de la Transaminase glutamate oxalo-acétate (TGO)
3.7 Dosage du Calcium---------- 42
3.8 Dosage de l'albumine---------- 42
4. Analyse statistique---------- 42

Résultats et Interprétation

1. Caractéristiques de la population étudiée---------- 43
2. Les Paramètres Biochimiques---------- 43
2.1 Teneurs plasmatiques en glucose, créatinine, urée et acide urique
2.2 Teneurs plasmatiques du calcium et de l'albumine
2.3 Teneurs plasmatiques en lipides
2.4 Teneurs plasmatiques des transaminases

Discussion---------- 51

Conclusion---------- 55

Références bibliographiques---------- 56

Annexes---------- 66

Résumé

Introduction

La peau agit comme une barrière physique, biochimique, et une borne immunologique importante contre les agressions du milieu environnant et, est composée de l'épiderme dans sa partie externe et du derme dans sa partie moyenne. La barrière physique se compose principalement de la strate corneum, imperméable à l'eau qui comprend des protéines « la kératine », et une barrière biochimique composée de lipides, des acides, des enzymes hydrolytiques, et des peptides antimicrobiens (SAP).

La barrière immunologique, ou le système immunitaire de la peau (à l'origine connue sous le nom : Skin-associated lymphoid tissue, ou SALT) (Bos et al., 1993, Streilein et al., 1983), est composée des constituants humoraux et cellulaires du système immunitaire (Nestle et al., 2009). La réponse inflammatoire d'une peau normale est une réponse rapide, « autolimitée », processus de protection qui se produit, dans des conditions normales dites : conditions physiologiques, comme la première phase de cicatrisation des plaies ou lésions tissulaires. La dysrégulation d'un quelconque facteur impliqué dans cette réponse inflammatoire riposte la synergie du développement de la maladie, et l'incapacité à résoudre. Cette réponse conduit à une inflammation chronique qui ne guérit plus, créant un microenvironnement hostile pour la régénération tissulaire. L'hypoxie tissulaire et les fragments de tissu nécrotique produits par ce microenvironnement inflammatoire amplifie la réponse en agissant comme un stimulus de plus à la poursuite de l'infiltration des neutrophiles et des macrophages (Eming et al., 2007) qui libèrent, à leur tour, des cytokines, des chimiokines et des protéases dans l'environnement, ce qui inhibe les médiateurs essentiels des étapes de la cicatrisation, réparateurs de la plaie.
Chez un individu génétiquement prédisposé, tous les éléments présents dans l'épiderme et le derme impliqué dans le maintien de l'intégrité de la barrière sont déréglés en réponse à, soit une atteinte exogène ou un auto- antigène. La dérégulation continue du système immunitaire vis-à-vis de la peau présente toutes les caractéristiques d'un cercle vicieux (Nestle, Kaplan et al., 2009, Nograles et al., 2010).

Le psoriasis est une maladie inflammatoire commune à médiation immunitaire qui affecte la peau et les articulations. L'affection serait connue depuis l'Antiquité mais était mal individualisée et décrite sous diverses appellations : lèpre (Bible), impétigo (Celse). C'est Galien qui, le premier aurait utilisé le terme de « Psoriasis » (du grec « psora », prurit) pour une éruption prurigineuse du scrotum. Par la suite, Hippocrate a classé le psoriasis dans les éruptions squameuses (Guilhou et al., 2009). Mais il fallut attendre Willan en 1805 et Hebra en 1841 pour une description exacte de la maladie dont les divers aspects cliniques et

histologiques seront ensuite progressivement précisés. C'est en 1963 que Van Scott et Ekel démontrèrent l'état hyperprolifératif des kératinocytes dans la lésion (Van Scott et al., 1963).
Plusieurs études cliniques ont récemment montré que le psoriasis était associé à une augmentation du risque cardio-vasculaire .La sévérité du psoriasis chez des personnes atteintes de pathologies métabo-inflammatoires comme l'obésité, est plus importante. Inversement, la prise en charge des dyslipidémies par la Simvastatine (Gross, 2014) ou de la surcharge pondérale par un régime ou par chirurgie bariatrique, a un effet bénéfique sur le psoriasis. Ces données cliniques suggèrent une interconnexion entre le psoriasis et ces maladies métaboliques. A ce jour, les mécanismes physiopathologiques liant ces pathologies, sont mal connus (Gross 2014, Ivanova et al., 2012).
Des études transcriptomiques ont récemment montré la surexpression du récepteur nucléaire PPARβ/δ (Peroxysome Proliferator – Activated receptor β/δ) dans les lésions de psoriasis (Gross 2014) La surexpression du PPARβ/δ et son activation dans la peau, dans un modèle de souris transgénique, provoque un psoriasis. Or ce récepteur nucléaire est initialement connu pour son rôle dans la régulation transcriptionnelle des gènes du métabolisme lipidique, glucidique et énergétique.

Le psoriasis représente un facteur de risque indépendant d'événements cardio- et cérébro-vasculaires, de diabète et d'hypertension artérielle. Le risque d'anomalies biologiques telles que l'athérosclérose et les anomalies du bilan lipidique (augmentation du cholestérol et des triglycérides), est directement proportionnel à la sévérité du psoriasis. Donc, les facteurs de risque cardio-vasculaire doivent faire l'objet d'un dépistage et, le cas échéant, d'un traitement systémique (Katja Ivanova et al. 2012)
C'est dans ce contexte que s'inscrit le thème de notre mémoire de Master proposé qui s'interesse particulièrement à l'alternance des différents marqueurs biochimiques : glucose, urée, créatinine, acide urique, albumine, calcium, cholestérol total, triglycérides et transaminases, chez une population d'hommes atteints de psoriasis comparée à une population d'hommes témoins.

Etat Actuel du Sujet

1. Epidémiologie du psoriasis

Cette atteinte inflammatoire récidive de la peau et des articulations a une prévalence de 2 à 3 % de la population mondiale, avec une prévalence plus élevée en Amérique et la Population canadienne (de 4,6% et 4,7%) respectivement, comparée à la population Africaine, et asiatique respectivement de 0,4 - 0,7% (Nestle, Kaplan et al., 2009 ; Christophers, 2001). Le Psoriasis présente une distribution bimodale avec un pic entre 15 et 30 ans et de l'autre côté entre 50 et 60 ans (Raychaudhuri et al., 2000). Une étude de la population a suggéré que le psoriasis sévère est associée à une augmentation de risque de mortalité, ou les patients de sexe masculin semblait mourir 3,5 années plus tôt, et chez les femmes 4,4 années plus tôt (Gelfand et al., 2007) que les témoins appariés selon l'âge, et son impact sur l'économie d'un pays en soins de santé est comparable à celui des maladies cardio-vasculaires, du diabète, et des maladies mentales(Yu AP et al., 2009, Javitz et al., 2002). Une augmentation de ces derniers et les idées suicidaires a également été associé au psoriasis. Dans le Royaume-Uni une étude de population sur la base, et rapport de risques(HR) de la dépression était plus élevée chez les patients avec un psoriasis sévère [HR , 1,72 ; 95% confidence intervalle (CI) , de 1,57 à 1,88] par rapport aux patients atteints de psoriasis léger (HR , 1,38 ; IC à 95% , De 1,35 à 1,40) (Kurd et al., 2010).
L'inflammation se limite généralement à la peau, mais peut être associée à l'arthrite invalidante. La prévalence de l'arthrite psoriasique (RP) dans la population générale est estimée de : 0,04 % à 1,2 %, tandis que sa prévalence par rapport aux patients psoriasiques est estimée de 25 % à 34 % (Gladman et al., 2005, Horn et al., 2007). PSA peut progresser d'une maladie poly-articulaire érosive joignant la destruction et la perte de fonctionnalité (à savoir, une arthrite mutilante).

2. Psoriasis

2.1 Définition

Dermatose érythémato-squameuse, le psoriasis correspond à un trouble de l'homéostasie épidermique « hyperplasie et altération de la différenciation kératinocytaire » (squames), entretenu par une inflammation (érythème) de médiation immunitaire chronique et récurrente (Bonnetblanc et al., 2012)
IL se traduit par l'apparition de plaques rouges, prurigineuses ou douloureuses, couvertes de squames blanchâtres où l'épiderme se renouvelle en cinq à sept jours au lieu de 28 jours (Dubertret 2006)
Génétiquement programmée il débute le plus souvent chez l'adulte jeune, dont l'évolution est imprévisible, Par succession de phases de rémissions aux phases de récidives. Il est induit par le stress et par des facteurs « environnementaux » (Updike et al., 2007).

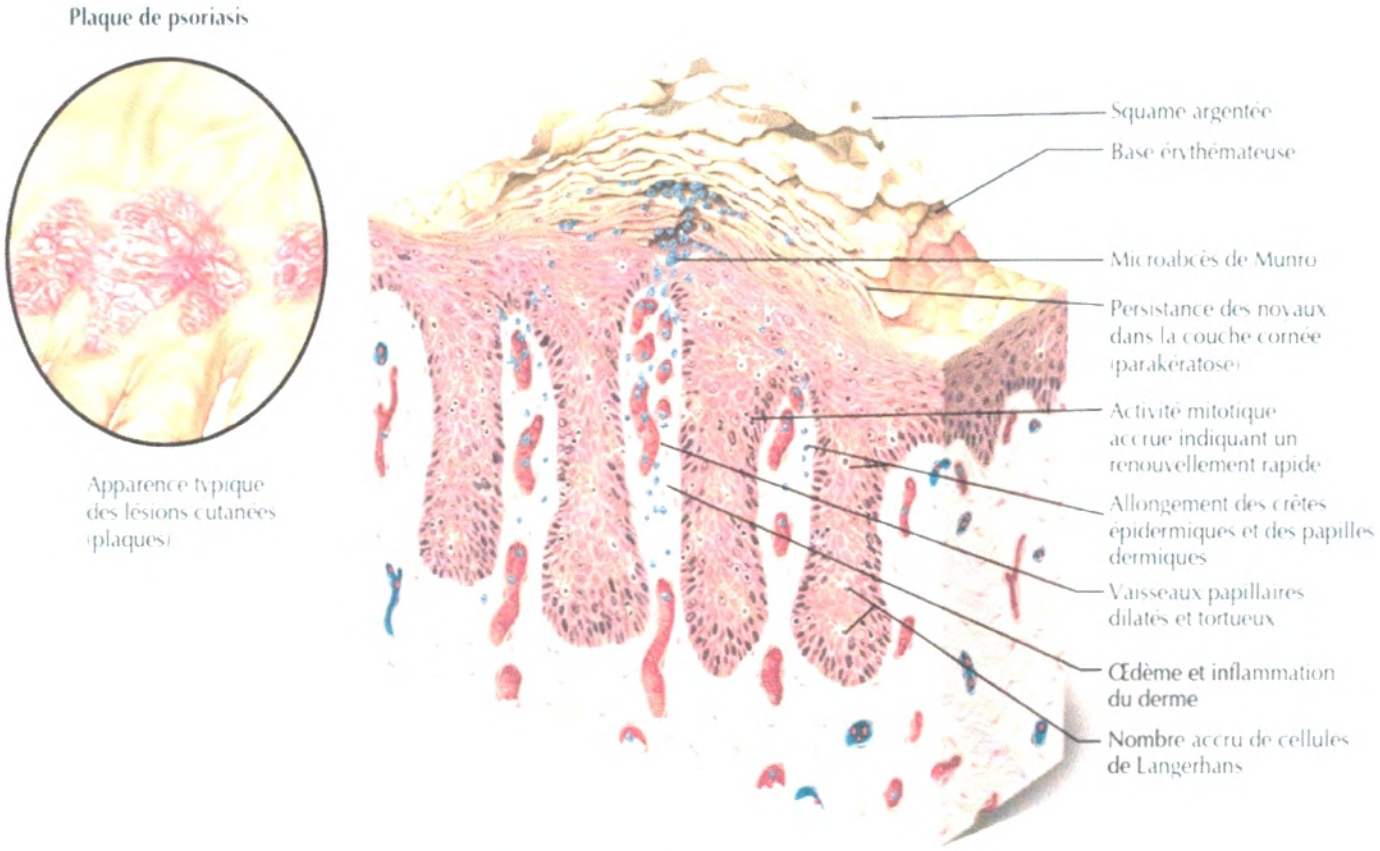


Figure 1 : caractères histo-pathologique d'une lésion psoriasique (Heidi et al., 2012)

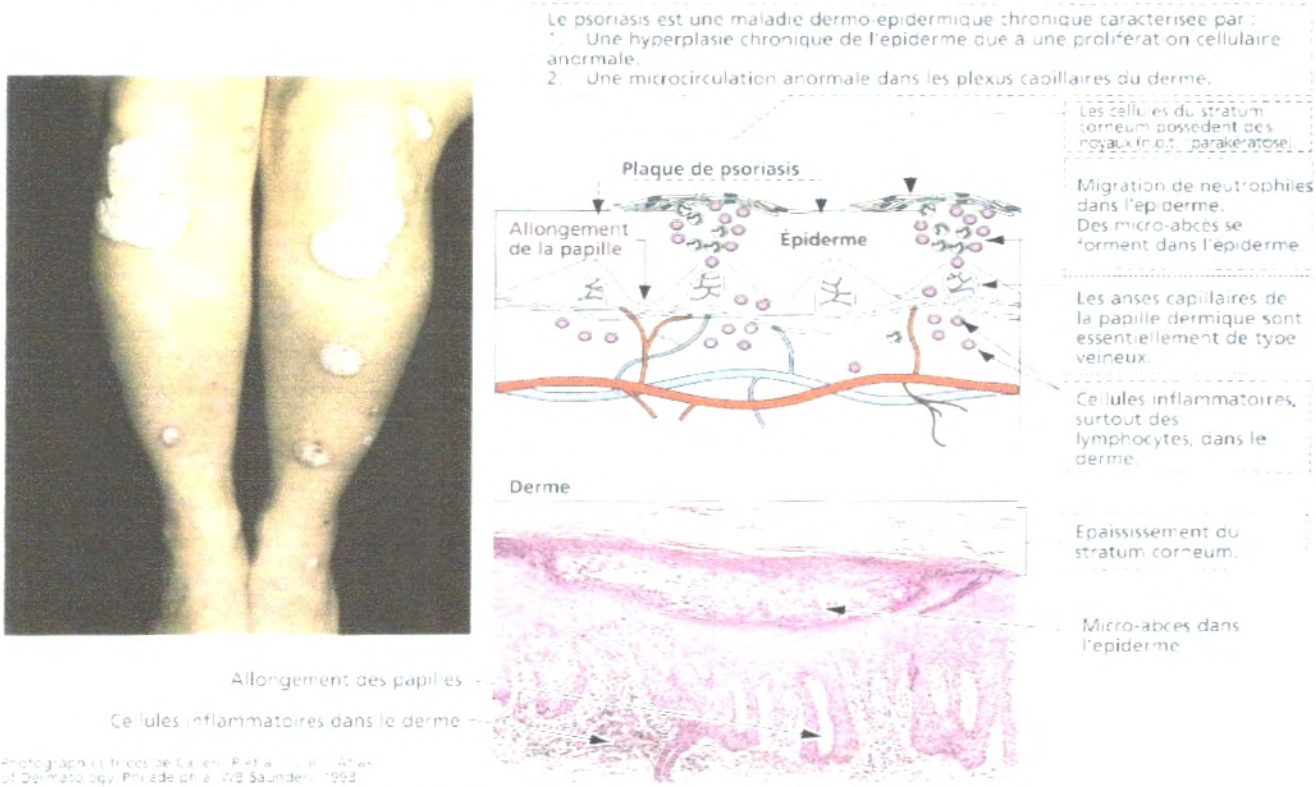


Figure 2: Psoriasis (Callen et al., 1993)

Ni contagieux ni de nature allergique , Le psoriasis affecte de manière semi- similaire les hommes et les femmes.

2.2 La lésion du psoriasis

L'examen histologique montre une hyperkératose de l'épiderme liée à une augmentation de l'activité mitotique qui donne lieu à une rétention des noyaux à l'intérieur des cellules de la couche cornée « parakératose » et un épaississement de l'épiderme appelée acanthose (figure 1) (Bonnetblanc et al. 2012, CRICKX 2005)

En outre, l'épiderme est le siège de micro-abcès à polynucléaires (figure2) ; L'infiltrat est essentiellement formé de lymphocytes TCD4 dans le derme papillaire supérieur, progressivement remplacés par des lymphocytes TCD8 lors de la régression des lésions avec allongement des papilles dermiques « papillomatose » (Bonnetblanc et al., 2012)

La membrane basale est épaissie, dédoublée, et comporte des solutions de continuité permettant l'augmentation des échanges entre l'épiderme et le derme (Guilhou et al., 2009, Crickx et al., 2005).

2.3 Les types cliniques

On peut classer les types cliniques selon la forme et la topographie des lésions ; l'âge du patient ; l'existence de complications ou la gravité du psoriasis

2.3.1 La forme des lésions

Peut-être : *en points* (« *punctata*») ou *en gouttes* (« guttata »), nummulaires ou en plaques

Au maximum, le psoriasis atteint tout le tégument ; c'est le psoriasis généralisé ou « universalis » qui prend l'aspect d'une érythrodermie (Du-Thanh et al., 2013).

2.3.2 La topographie

Le psoriasis a une prédilection pour certains sites cutanés :

- les coudes et les bords cubitaux des avant-bras ;
- les genoux et les régions pré-tibiales ;
- la région lombo-sacrée ;
- les régions plus particulières telles que les muqueuses, les plis, le cuir chevelu, le visage, les faces palmo-plantaires et les ongles (Ammar et al., 2013).

2.3.3 L'âge

Le psoriasis est classé en deux types selon l'âge d'apparition (Bonnetblanc et al., 2012, Ammar et al., 2013):

- Le type I où la maladie se déclare chez l'enfant ou le jeune adulte, avec des antécédents familiaux et une évolution assez sévère. il peut succéder à une infection rhinopharyngée streptococcique chez l'enfant.
- Le type II où le psoriasis se développe après 40 ans, sans antécédents familiaux et avec une évolution plus bénigne.

2.3.4 Évolution et complications

Il existe des complications telles que les surinfections bactérienne, mycosique ou l'eczématisation. (Ammar et al., 2013).Les plaques rouges évoluent par poussées entrecoupées de rémissions. La durée de chaque crise varie selon les individus.

La pathologie peut adopter des formes plus ou moins sévères et entraîner diverses complications. Lorsqu'il s'étend au corps tout entier, on parle **d'érythrodermie psoriasique**, nécessitant parfois une hospitalisation. **Le psoriasis pustuleux** est caractérisé par de multiples pustules sur les plaques qui ont la particularité de ne pas contenir de germes. Enfin, dans un cas sur dix se développe **un rhumatisme psoriasique**, par inflammation des articulations (Dubertret et al., 2009).

2.3.5 Psoriasis et infection par le VIH

Au cours de l'infection par le VIH, le psoriasis est souvent plus grave et réfractaire aux thérapeutiques conventionnelles. Il peut s'agir d'un psoriasis classique, pustuleux ou érythro-dermique.

En dehors des formes graves et rebelles au traitement (15 % des cas), cette affection s'avère bénigne.Si elle met rarement en danger la vie d'une personne, elle a en revanche un fort impact sur sa qualité de vie. Eu égard à son aspect inesthétique et à sa chronicité, la maladie fait souvent naître des sentiments de dévalorisation, une souffrance morale et au fil du temps, une dépression.

Les personnes psoriasiques connaissent souvent des difficultés de communication, tout particulièrement lorsque leurs lésions sont exposées au regard d'autrui : c'est notamment le cas pour le psoriasis du visage, du cuir chevelu et des mains (Updike 2007).

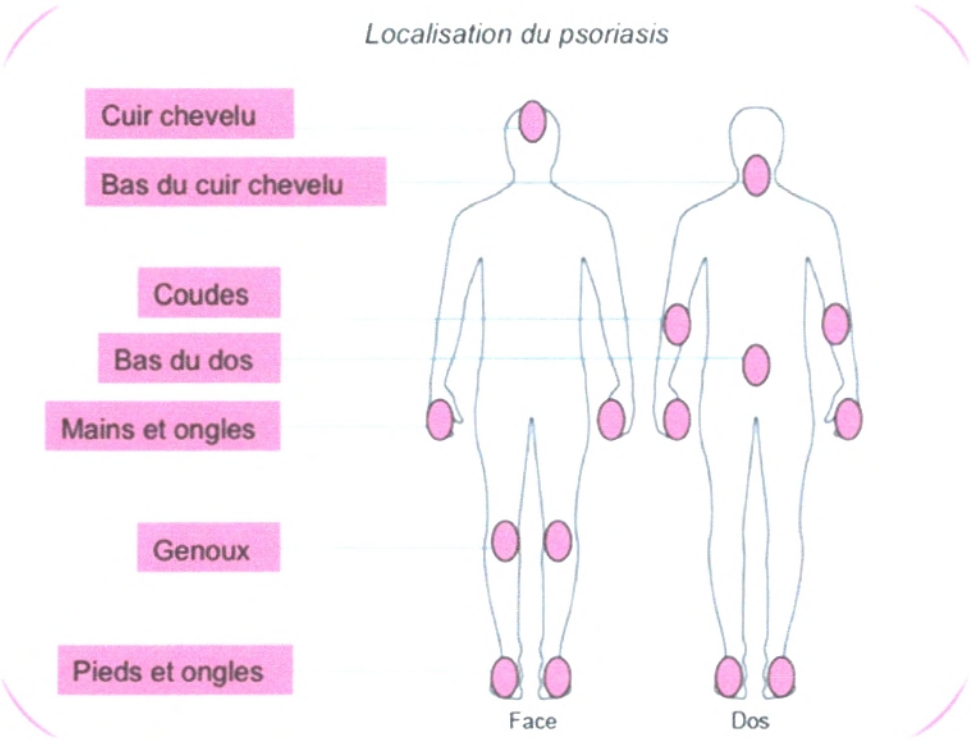


Figure a: Phénomène de Köbner[91], Figure b:Langue discrètement plicaturée[43][74]

Figure d-e : Psoriasis des ongles [74].

Figure f : Psoriasis plantaire [43]

Figure g : Psoriasis diffus du cuir chevelu [43]

Figure h : Psoriasis diffus en plaques, nummulaire et en gouttes [43].

Figure i : Psoriasis en plaques [74]

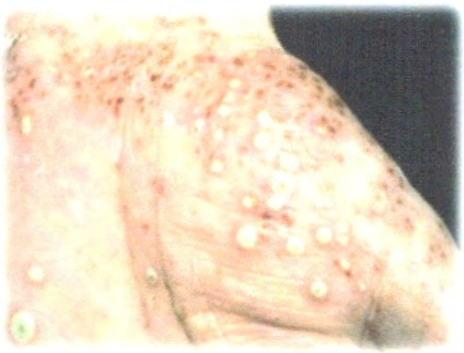


Figure j : l'arthrite psoriasique sévère [68] ; Figure k : le psoriasis pustuleux [38] ; Figure l : érythrodermie psoriasique : forme sèche [43].

3. Organisation générale de l'épiderme

3.1 L'épiderme

L'épiderme est un épithélium de revêtement, stratifié, pavimenteux et ortho-kératosique. Il est normalement constitué de 4 types cellulaires.

Les kératinocytes représentent 80 % de l'ensemble de ses cellules. Ce sont eux qui, en migrant, donnent à l'épiderme ses caractéristiques morphologiques : stratification en plusieurs couches, cellules superficielles pavimenteuses et anucléés. Les 20 p. 100 des autres cellules de l'épiderme sont dispersées entre les kératinocytes : les mélanocytes, les cellules immunocompétentes (cellules de Langerhans et lymphocytes) et les cellules de Merkel (Kiersenbaum et al.,2006)

En partant de la couche qui repose sur le derme vers la couche la plus externe, les kératinocytes subissent un processus de **différenciation** qui permet la distinction morphologique de quatre couches superposées, les couches basale, épineuse, granuleuse et cornée (figure 3).

3.2 Différenciation d'un kératinocyte

La **couche épidermique basale** contient des kératinocytes cylindriques non différenciés attachés au derme au niveau de la jonction épidermo-dermique par des jonctions d'ancrage nommées hémi-desmosomes et contacts focaux (Burgeson & Christiano, 1997). Les cellules basales adjacentes sont reliées au niveau de jonctions membranaires appelées jonctions adhérens (Ishiko et al., 2003) et desmosomes (Ishii & Green, 2001)

Les kératinocytes de la **couche épineuse** forment 3 à 5 assises. Ces cellules sont plus grandes que les cellules de la couche basale et contiennent des faisceaux denses de filaments intermédiaires de kératine. En observant des coupes histologiques, l'abondance de desmosomes entre les kératinocytes donne lieu à une morphologie en épines des contours cellulaires, d'où le nom de couche épineuse.

Les kératinocytes s'aplatissent au fur et à mesure qu'ils montent vers la couche granuleuse. Formée par 1 à 2 assises de kératinocytes aplatis, la **couche granuleuse** doit son nom au contenu des cellules en grains de kératohyaline. Les kératinocytes de la couche granuleuse contiennent également des corps lamellaires ou corps d'Odland, qui sont des vésicules d'origine golgienne remplies de lamelles lipidiques composées majoritairement de glucosyl-céramides et de sulfate de

cholestérol, mais aussi d'un mélange d'hydrolases lysosomales comme par exemple la lipase acide (Freinkel & Traczyk, 1985; Menon et al., 1992b; Vielhaber et al., 2001).

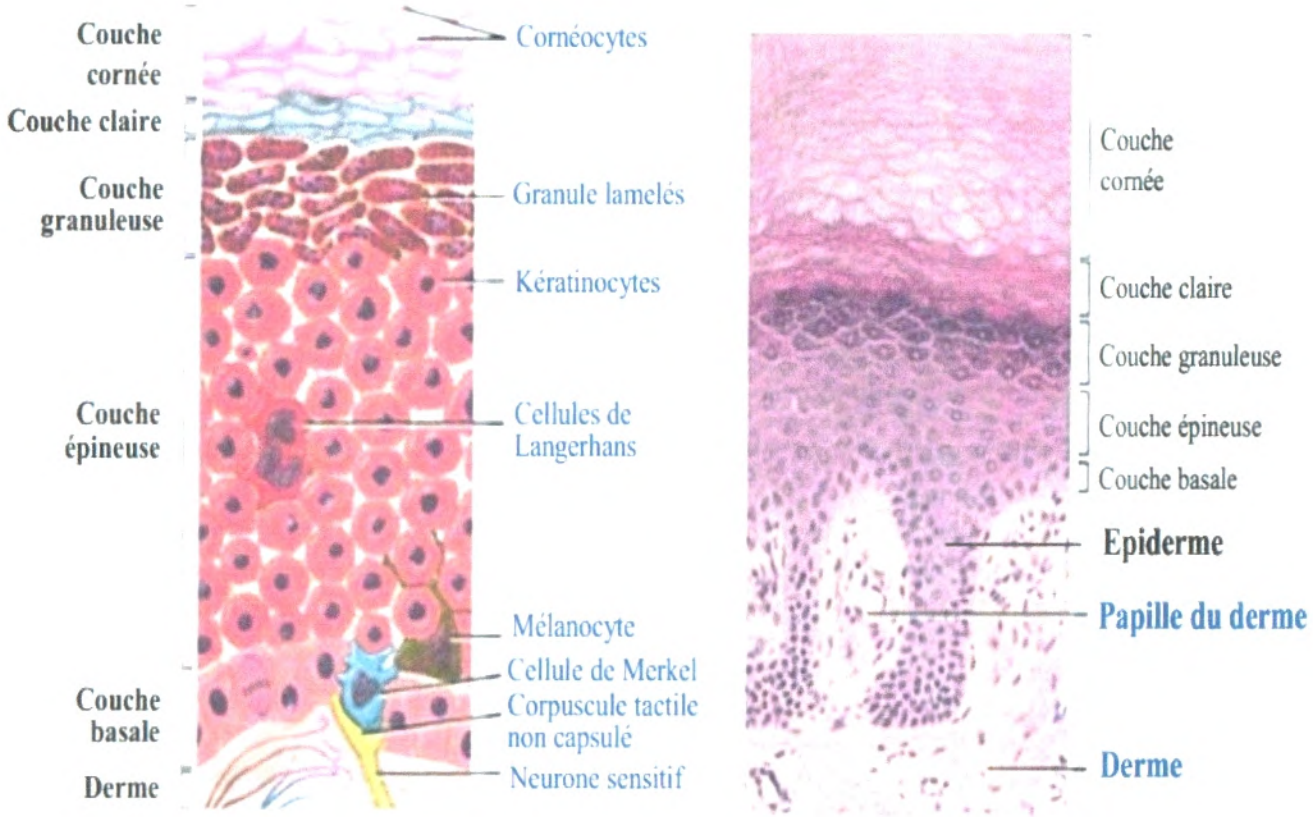
A ce niveau, les membranes plasmiques des kératinocytes contiennent des jonctions étanches de type *tight* (Morita & Miyachi, 2003). Avant de parvenir à la couche cornée, les kératinocytes subissent des modifications importantes. Les cellules s'aplatissent davantage, les organites cellulaires sont détruits par action enzymatique et le noyau devient pycnotique.

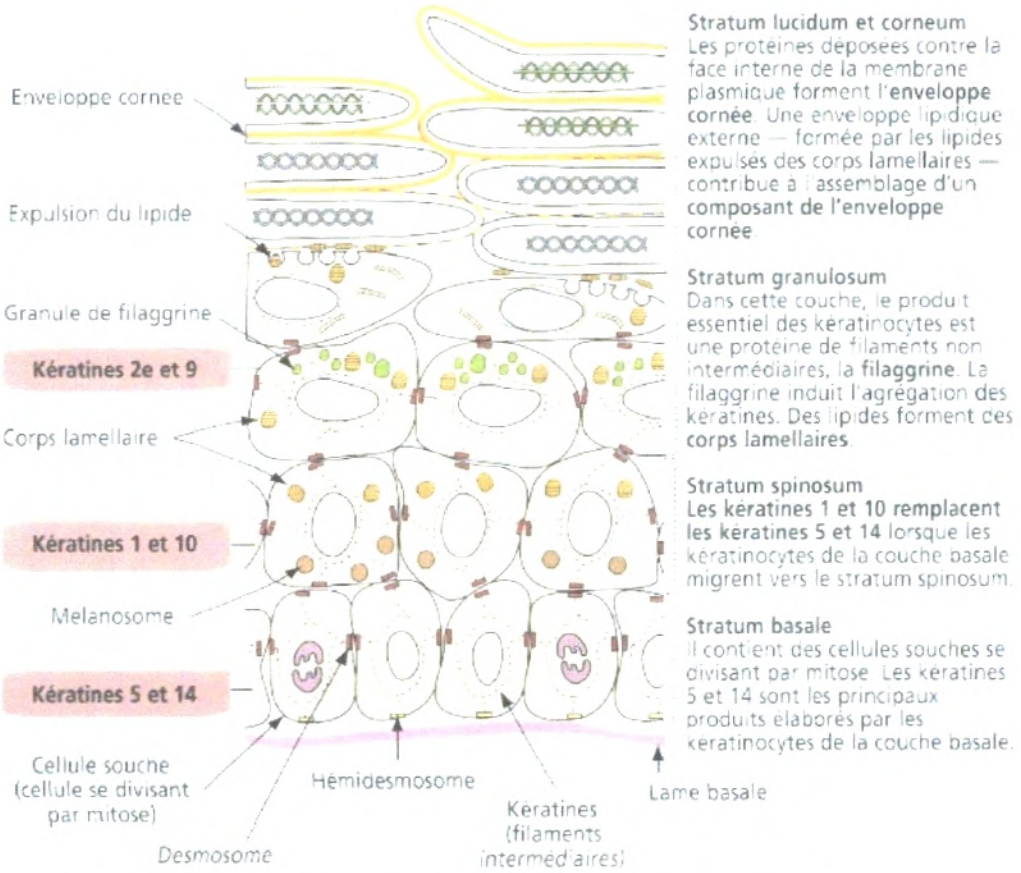
Les filaments de kératine sont agrégés dans le cytosol par la filaggrine issue des grains de kératohyaline, tandis que d'autres protéines comme **l'involucrine « différenciation tardive »** (Warhol et al., 1985) ou la **loricrine** et bien d'autres (Steinert & Marekov, 1995) sont conjuguées par la transglutaminase 1 pour former une enveloppe cornée sous-jacente à la membrane plasmique (Rice& Green, 1979; Michel & Demarchez, 1988). Les corps lamellaires fusionnent avec la membrane plasmique et déversent leur contenu dans l'espace extracellulaire. L'épaisseur de la **couche cornée** est variable selon la région corporelle. Au niveau de cette couche, les kératinocytes sont morts et appelés cornéocytes. 80% du contenu des cornéocytes est constitué par des kératines agrégées qui sont entourées par l'enveloppe cornée. A la surface du tissu, les cornéocytes perdent leurs liaisons intercellulaires et se détachent progressivement du tissu, donnant lieu au phénomène de desquamation. Au cours de la différenciation des kératinocytes, on observe une expression de kératines spécifiques des différentes couches cellulaires (Kiersenbaum 2006).

3.3 Régulation de l'homéostasie épidermique

De nombreuses molécules, sécrétées localement ou circulantes, sont impliquées dans le contrôle de la balance prolifération / différenciation épidermique. Cette régulation fait appel en grande partie aux **facteurs de croissance**.

Il a été montré que les kératinocytes produisent des facteurs de croissance qui peuvent agir localement en activant ou en bloquant les mitoses et en régulant les programmes de différentiation. Ainsi le facteur **EGF** et le **TGFα** stimulent la prolifération et la migration des kératinocytes, notamment des kératinocytes basaux. Alors que le **TGFβ** inhibe la prolifération cellulaire et assure ainsi la sortie des kératinocytes du cycle cellulaire. Cette première étape est indispensable à leur entrée dans le processus de différenciation. Ce rôle est partagé par le TNFα, qui inhibe aussi la prolifération kératinocytaire et stimule la différentiation. Ceci est bien visible lors des altérations de la barrière cornée où la concentration en TNFα augmente brutalement, permettant ainsi d'induire un phénomène de réparation cornéocytaire rapide.





Les déficits en **kératine 2e** sont responsables de l'**ichtyose bulleuse de Siemens (IBS)**. Un déficit en **kératine 9** est associé à la **kératodermie palmo-plantaire épidermolytique (EPPK)**.

Une mutation des **kératines 1** ou **10** est la cause de l'**hyperkératose épidermolytique** (EHK).

Une mutation des **kératines 5** ou **14** est la cause de l'**épidermolyse bulleuse simple** (EBS).

Figure 3 : Différenciation des kératinocytes : expression des kératines (*Abraham 2006*)

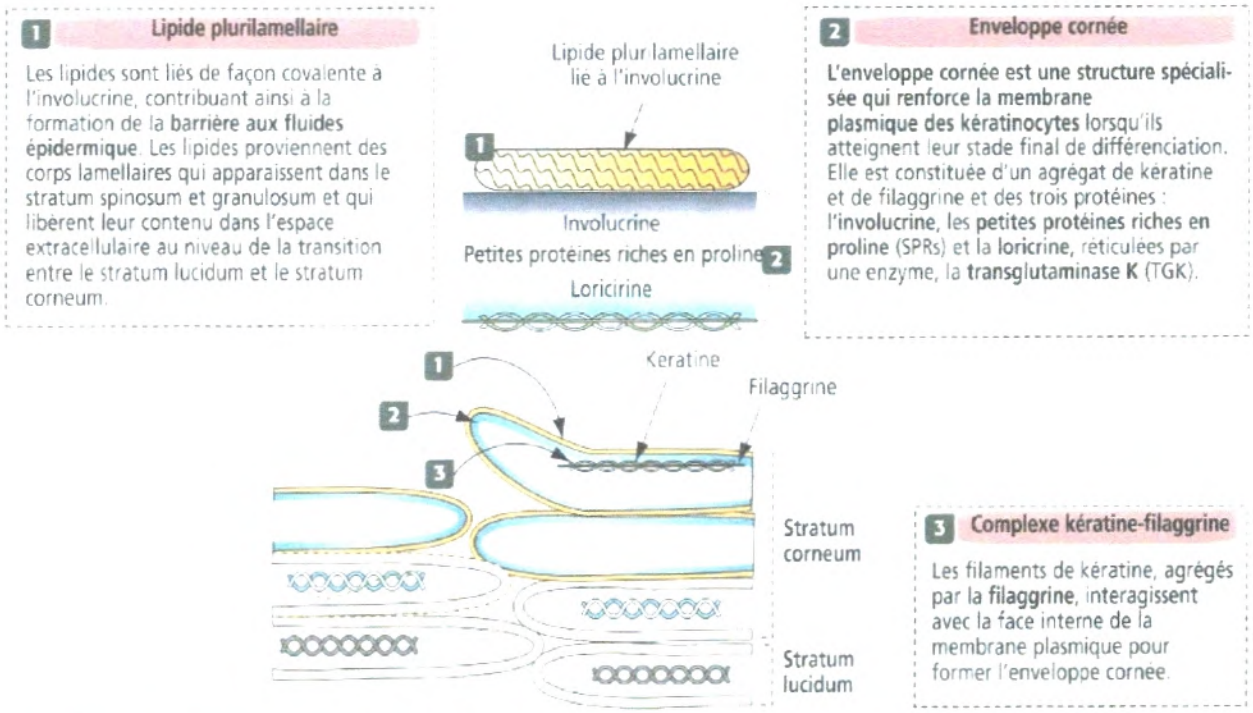


Figure 4 : Composants de la barrière aux fluides épidermique (*Kiersenbaum 2006*)

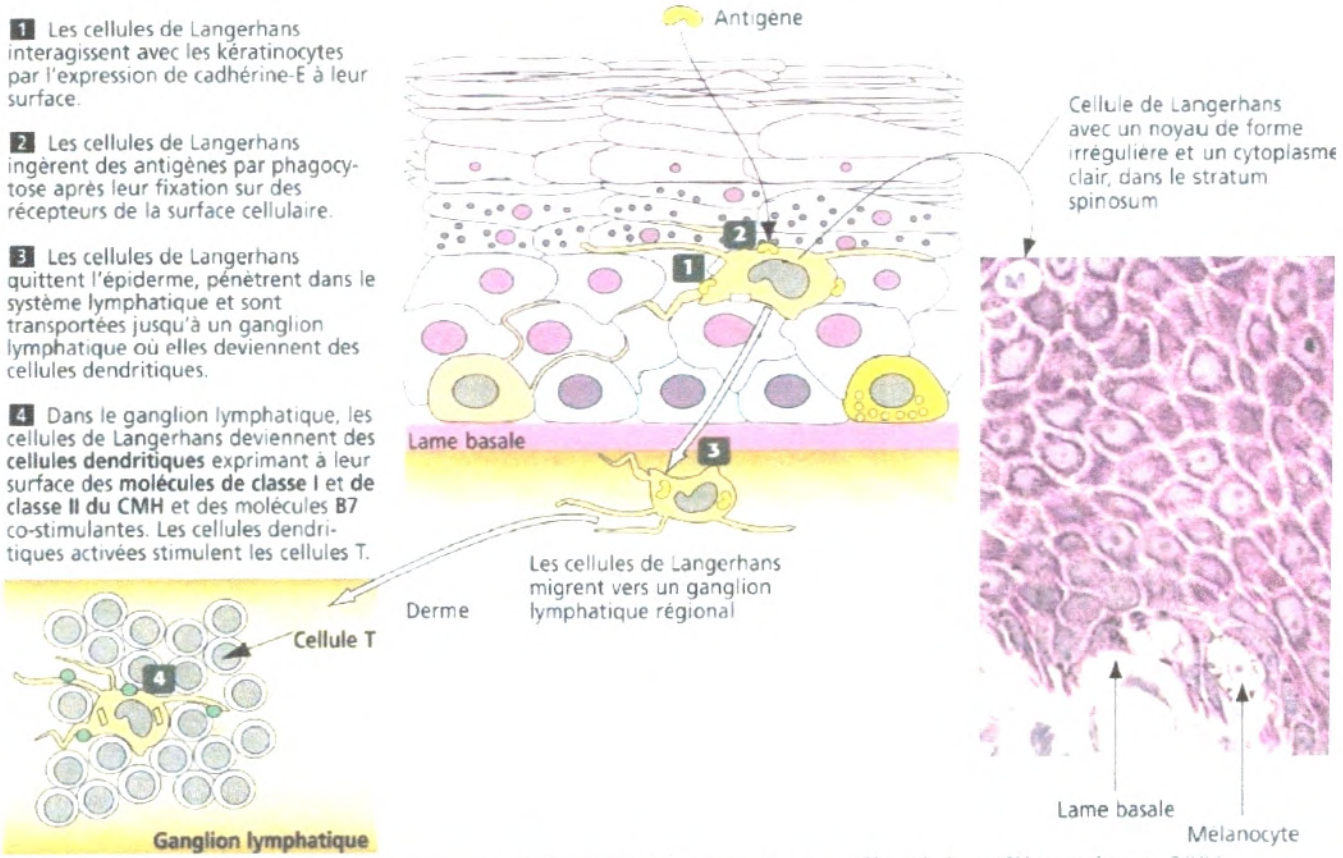


Figure 5 : La cellule de Langerhans, une cellule dendritique présentant l'antigène (*Kiersenbaum 2006*)

D'autres éléments interviennent aussi dans cette homéostasie, **les ions et les oligoéléments**.
Ainsi le calcium intervient dans la différentiation des kératinocytes. In vivo, on constate l'existence d'un gradient calcique croissant depuis les couches basales vers les couches superficielles de l'épiderme. D'autres oligo-éléments (zinc, cuivre, manganèse…), jouent un rôle anti-radicalaire et par conséquent participe à l'élimination des radicaux libres qui favorisent le vieillissement et la carcinogenèse. (Le zinc à un rôle anti-inflammatoire sur les kératinocytes. Le cuivre intervient dans la synthèse de la kératine).
La régulation de la cicatrisation fait intervenir également des **hormones et facteurs apparentés.**

Cependant à forte concentration (10^{-6} M), l'acide rétinoïque inhibe la différenciation épidermique, en se liant à des récepteurs nucléaires qui permettent la régulation de l'expression de gènes codant pour des protéines épidermiques. De la même manière, les vitamines telle que la vitamine A qui stimule la division mitotique ou encore la vitamine D qui inhibe la prolifération des kératinocytes et induit leur différentiation en stimulant la synthèse de kératines et l'activité transglutaminase (Ferraq et al., 2007).

3.4 Les Mélanocytes

Les mélanocytes sont des cellules issues des crêtes neurales et qui se localisent dans la couche basale de l'épiderme au cours du développement.
Ces cellules sont responsables de la synthèse et de la maturation de la mélanine à l'intérieur des mélanosomes, qui sont des organites spécialisés et apparentés aux lysosomes (Orlow, 1995). Ces mélanosomes sont transférés aux kératinocytes voisins où ils sont dispersés dans le cytoplasme, afin de garantir la photo-protection du tissu épidermique (Seiberg, 2001).**L'albinisme** résulte d'une incapacité des cellules à fabriquer de la mélanine (Kiersenbaum, 2006).

3.5 Les Cellules de Langerhans « cellules dendritiques »

Les cellules de Langerhans, troisième population cellulaire de l'épiderme, représentent 3 à 8 p. 100 des cellules épidermiques. Elles appartiennent au groupe des cellules dendritiques présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T, trans-épithéliales (figure 5).
En effet, les cellules de Langerhans sont d'abord produites au niveau des organes hématopoïétiques. Elles vont ensuite migrer vers l'épiderme, s'y installer, y acquérir leur morphologie dendritique et un phénotype spécifique. Là, dans l'épiderme, la fonction des cellules de Langerhans est de capturer les exo-antigènes par la voie des endosomes, de les apprêter et de

les ré-exprimer en surface avec les molécules de classe I et II du CMH. Les cellules de Langerhans migrent ensuite à travers l'épiderme, puis le derme vers le système lymphatique où dans la lymphe elles prennent l'aspect de cellules voilées.

Enfin, elles gagnent le cortex profond des ganglions lymphatiques où elles prennent le nom de cellules inter- digitées. C'est là qu'elles présentent l'antigène sous forme de peptides associés aux molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité, préférentiellement aux lymphocytes T CD4+ de type Th1. Ce sont les seules cellules présentatrices d'antigènes, capables de présenter un antigène à un lymphocyte T naïf.

3.6 Les Cellules de Merkel

Les cellules de Merkel : sont des cellules neuro-endocrines. Elles sont impliquées dans le tact et produisent des substances neuroactives telles que le VIP (peptide intestinal vasoactif), la substance P (Tachibanaet al. 2005), la somatostatine et la sérotonine. Ces molécules permettent probablement l'échange d'informations avec les neurones adjacents (Ferraq et al., 2007).

- En microscopie électronique Les cellules épidermiques d'un patient psoriasique ont une grande activité métabolique : le réticulum endoplasmique, l'appareil de Golgi, les mitochondries et les ribosomes sont très développés. En outre, on constate :

- l'élargissement des espaces intercellulaires avec disparition presque complète des glycoprotéines de surface ;
- la diminution du nombre des tonofilaments et des desmosomes ;
- l'absence ou la nette réduction des granules de kératohyaline ;
- des anomalies des nexus ou gap junctions, canaux membranaires dont le rôle est important dans les transferts intercellulaires ; ces structures sont retrouvées en grand nombre, souvent annulaires, de grande taille, de situation parfois intracellulaire et les connexines qui les composent sont anormales (Guilhou et al., 2009).

4. Le Métabolisme

4.1 Le Métabolisme Glucidique

Le glucose est la plus grande source d'énergie pour les cellules de l'organisme ; l'insuline facilite l'entrée de glucose dans les cellules.

Le diabète est une maladie qui se manifeste par une hyperglycémie, causée par un déficit d'insuline (Kaplan 1984, Burtis al.,1999, Tietzet al., 1995).

4.2 Le Métabolisme Lipidique

4.2.1 Les triglycérides

Les triglycérides sont des graisses qui fournissent à la cellule son énergie. Tout comme le cholestérol, ils sont transportés vers les cellules de l'organisme par les lipoprotéines du sang. Un régime fort en graisses saturées ou en carbohydrates peut élever les niveaux de triglycérides.

Leur augmentation est relativement neutre. Diverses maladies, telles que certaines dysfonctions hépatiques (cirrhose, hépatite, obstruction biliaire) ou diabète mellitus, peuvent être associées à des hausses de triglycérides(Kaplan et al., 1984, Tietz et al., 1995, Burtiset al., 1999).

4.2.2 Le cholestérol

Le cholestérol est un lipide retrouvé dans toutes nos cellules. Sa synthèse est à 80 % hépatique, où il favorise la régularisation des hormones, aide à l'utilisation de la vitamine D et à la digestion.

La détermination du taux de cholestérol sérique est l'un des importants outils pour le diagnostic et la classification des lipidémies. L'hypercholestérolémie est l'un des principaux facteurs de risque dans les atteintes cardiaques (Tietz et al., 1995, Burtiset al., 1999).

4.3 Le Métabolisme protéique

Les protéines forment l'essentiel de la structure cellulaire et la plupart des molécules fonctionnelles. Les cellules les conservent soigneusement. Les acides aminés qu'elles ne peuvent élaborer sont appelés acides aminés essentiels captés par voie exogène.

L'albumine est l'une des protéines plasmatiques des plus importantes produite par le foie.

Parmi ses multiples fonctions, on retiendra la nutrition, l'entretien de la pression oncotique et le transport des substances telles que la Ca++, la bilirubine, les acides gras, les drogues et les stéroïdes. Des perturbations dans les valeurs de l'albumine signalent des maladies du foie, une malnutrition, des lésions de la peau telles que de la dermatite, des brûlures importantes ou une déshydratation

L'oxydation des acides aminés en vue de la production d'ATP se produit le plus souvent en l'absence d'autres combustibles. L'ammoniac libéré au cours du catabolisme des acides aminés est détoxiqué par les cellules hépatiques, qui le combinent au gaz carbonique pour former de l'urée (Schultz 1984, Marieb 2008).

4.4 Le Métabolisme Minéral

Les minéraux, qu'on trouve surtout dans les légumes, les légumineuses, le lait et certaines viandes, jouent un rôle important dans le fonctionnement des enzymes. Le calcium sert à la formation des os, à la coagulation du sang et aux activités de sécrétion ou signalisation (Marieb 2008).

4.5 Le Métabolisme rénal « la créatinine, l'urée, l'acide urique »

Une des fonctions principales des reins est l'excrétion des « déchets » produits par le fonctionnement de l'organisme principalement :

La créatinine qui provient du métabolisme de la créatine dans les muscles, ou la production dépend de la modification de la masse musculaire, et varie peu (Burtis A et al., 1999, Kaplan A et al., 1984)

L'urée qui est formé dans le foie à partir du catabolisme des protéines, l'élévation dans le sang (d'urémie) est retrouvée dans : les régimes alimentaires riches en protéines, les maladies rénales, la crise cardiaque, l'hémorragie gastro-intestinale, la déshydratation ou l'obstruction rénale (Burtis A et al., 1999, Tietz N W et al., 1995, Kaplan A. 1984) ;

L'acide urique et ses sels sont le produit final de la dégradation des purines, l'ammoniac du métabolisme de la glutamine, et ils font partie des toxines urémiques dont l'accumulation est potentiellement toxique (Burtis A et al., 1999, Tietz N W et al., 1995, Kaplan A. 1984);

Dans une insuffisance rénale progressive, il y a une rétention dans le sang d'urée, créatinine et acide urique (Kamoun 2011).

4.6 Fonction hépatique « transaminases »

Les transaminases AST «A*spartate-amino transférase », ALT «Alanine amino transférase »* sont des enzymes ayant une activité métabolique importante à l'intérieur des cellules hépatiques. Leur rôle est de transférer un groupe amine lors des nombreux processus chimiques qui se déroulent au niveau du foie (Morgan, 2008).

Leur augmentation reflète une lésion cellulaire, en particulier au niveau hépatique, du muscle cardiaque, du muscle squelettique, du rein, du cerveau, du pancréas, du poumon, des leucocytes et des érythrocytes (par ordre décroissant de concentration) (Morgan 2008, Delasalle 2013).

Bien qu'un niveau élevé d'AST dans le sérum ne soit pas caractéristique d'une maladie hépatique, L'ALT l'est tout au contraire caractéristique de l'hépatite

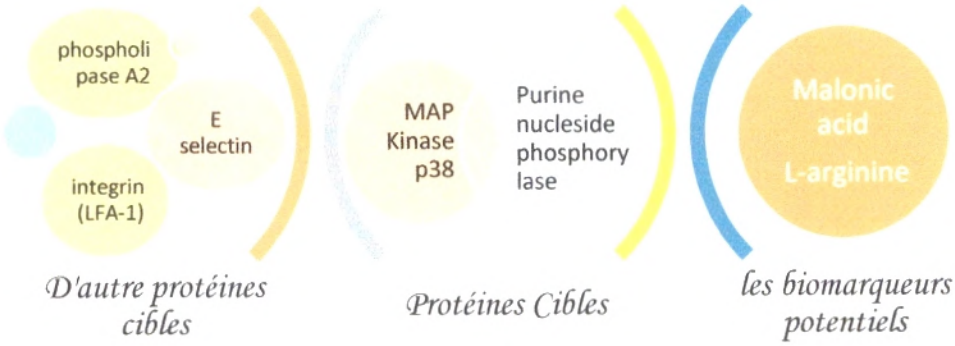
Elles s'utilisent également dans le suivi et le cadre du contrôle post-infarctus, chez les patients souffrant de troubles musculaires du squelette et dans certains autres cas (Burtis A et al.,1999 Tietz et al., 1995 ; Kaplan, Murray et al., 1984).

4.7 Liens physiopathologiques entre psoriasis et comorbidités cardiovasculaires

L'inflammation et troubles métaboliques

La perturbation de l'homéostasie épidermique au cours du psoriasis serait à l'origine de la production de cytokines impliquées dans l'état d'insulino-résistance (notamment L'insuline-like-growth-factor II). Chez les malades atteints de psoriasis sévère, on observe une augmentation des taux sériques de **leptine**, produits par les adipocytes, impliqués dans l'appétit et dans les actions pro-inflammatoires multiples. Parallèlement, il existe une diminution de la production d'adiponectine, qui exerce à l'inverse des effets anti-inflammatoires par l'inhibition du facteur de transcription NF-Kappa B et la production de TNFα. Son taux est augmenté chez les psoriasiques et corrélé à l'obésité et la sévérité de la maladie. Il est donc possible que l'augmentation de la graisse viscérale constatée au cours du psoriasis puisse entretenir l'inflammation et être ainsi responsable d'un véritable cercle vicieux (Hammami et al., 2012)

Récemment une Application de la métabolomique sur le diagnostic et le traitement des patients atteints de psoriasis en médecine traditionnelle chinoise a émis d'importantes protéines cibles reliées aux bio marqueurs du métabolisme psoriasique (Chuanjian Lu et al., 2013)



5. Une maladie multifactorielle

Le psoriasis est une maladie génétique due à un bouquet de gènes et non à un seul gène , révélée par des facteurs d'environnement, à la fois exogènes : changements de saison, frottement des vêtements... et endogènes : maladies infectieuses, stress psychologique, prise de certains médicaments... (Updike, 2007).

5.1 Facteurs Génétiques

30 % des psoriasis sont familiaux. La transmission génétique a un lien fort avec certains gènes tel que celui codant pour HLA-Cw6 au cours du psoriasis familial à début précoce.

Cependant d'autres gènes de cette région chromosomique non liés au système HLA sont candidats (TNF α, TAP, protéasomes) et également le gène MHC-S localisé à proximité du gène HLA-C et codant pour la cornéo-desmosine, protéine exprimée dans la couche granuleuse et dans la couche cornée, impliquée dans la différenciation kératinocytaire. La protéolyse de cette protéine surexprimée au cours du psoriasis est vraisemblablement une étape importante de la desquamation (Bonnetblanc, 2012).

5.2 Facteurs Environnementaux

L'alcool et le tabac sont des facteurs de gravité et de résistance thérapeutique. Le rôle des infections bactériennes « streptococcique pharyngée ou amygdalaire » et virales « rétrovirus » dans les poussées est souligné en particulier chez l'enfant.

Les facteurs psychologiques peuvent fréquemment déclencher des poussées. Certains médicaments peuvent induire ou aggraver le psoriasis, en particulier les sels de lithium, les bétabloquants, qui agiraient en inhibant l'adénylate-cyclase, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, l'interféron alpha

Les traumatismes cutanés (griffures, vaccinations, chirurgie) peuvent être le siège d'une efflorescence de lésions psoriasiques (phénomène de Koebner) (Bonnetblanc, 2012).

6. Physiopathologie du psoriasis

6.1 Survenue de la Maladie Psoriasique

Deux modèles principaux ont été proposés pour expliquer la physiopathologie du psoriasis :

- le premier modèle suggère que l'anomalie réside dans les kératinocytes qui libéreraient des médiateurs responsables d'un grand recrutement de cellules immunitaires dans le site lésionnel (Ammar et al., 2013);
- le second modèle propose que la prolifération des kératinocytes soit stimulée par l'infiltrat cellulaire du derme, en particulier par les cellules T, activés par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) dont les cellules dendritiques qui réagiraient contre un antigène d'origine épidermique. (Hulsebosch et al., 1983) Soutenue par la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires capables de modifier le comportement des kératinocytes (figure 7).

6.2 Mécanismes de Formation des Lésions

Le développement des lésions chez un individu « sensibilisé » fait suite à l'interaction des LT spécifiques avec les CPA cutanées. Plusieurs étapes sont nécessaires à la formation de la plaque psoriasique (Rozieres et al., 2006) :

- Les CPA sont activées et produisent des cytokines de la famille de l'IL-12 (IL-12 et IL-23) responsables de l'orientation de la réponse LT vers la production de cytokines de type 1 et du TNFα facteur mitogène pour les LT (Boymanet al., 2004). Le signal initiateur de cette activation des CPA reste inconnu et peut être un microtraumatisme (phénomène de Koebner) (Capuanoet al., 1983), une altération de la barrière cutanée, la présence de super antigènes bactériens de la flore, l'activation de la voie des ligands de Toll.
- L'activation des LT induit la synthèse de cytokines de type 1 (UYemura et al., 1993) parmi lesquelles le TNFα et l'IFNγ sont les plus importantes car douées d'activité synergique et capables d'amplifier le signal par activation des cellules exprimant les récepteurs pour le TNF et pour l'IFNγ.

- L'activation des cellules cutanées résidentes, dont les kératinocytes, aboutit à la production d'un ensemble de cytokines inflammatoires (IL-1, TNF-α, IL-8) et de chimiokines.
- Cette « tempête cytokinique » permet le recrutement des leucocytes du sang dans le derme puis l'épiderme et la constitution de la réaction inflammatoire psoriasique responsable de la prolifération accrue des kératinocytes.

6.3 La cellule dendritique plasmacytoïde (pDC) : une cellule potentiellement initiatrice du psoriasis

Classiquement, les pDC sont peu présentes en peau saine. Elles sont impliquées dans les réponses antivirales du fait de leur capacité à produire de grandes quantités d'IFN-α. Elles sont activées par des acides nucléiques viraux/microbiens, stimulant les Toll-like récepteurs (TLR) 7 et 9 exprimés sélectivement dans leur cytoplasme (dans les vésicules endosomales). Dans le psoriasis, à un stade infra-clinique, les pDC infiltrent précocement la peau, s'activent et sécrètent de l'IFN-α. Cette sécrétion provoque ensuite l'activation et l'expansion locale de LT pathogènes, aboutissant à l'apparition des lésions cliniques.

L'événement initial menant à l'activation des pDC commence à être mieux connu et pourrait conforter l'hypothèse d'une origine auto-immune du psoriasis, à partir d'une reconnaissance anormale de l'ADN du soi. En effet, les pDC ne s'activent habituellement pas en présence d'ADN du soi, mais un peptide antimicrobien, surexprimé en peau lésée est appelé LL37, va se fixer sur cet ADN. La formation du complexe ADN du soi/LL37 va stimuler TLR9 et aboutir à la production d'IFN-α par la CDp (Lande et al., 2007)

▼

De cette manière, LL37 apparaît comme un élément fondamental dans la rupture de tolérance au soi, conduisant in fine à une réponse inflammatoire auto-immune, responsable du psoriasis (Lande et al., 2007)

6.4 Anomalies de la différenciation kératinocytaire dans les lésions psoriasiques

Le renouvellement accéléré de l'épiderme peut être induit par des facteurs de prolifération extrakératinocytaires où peut résulter les anomalies intrinsèques du kératinocyte. Des analyses de génomique fonctionnelle à grande échelle ont prouvé qu'au cours de cette pathologie, l'expression de plus de 1300 gènes, est altérée (Ammar et al., 2013, Wolkenstein et al., 2010).

6.4.1 Facteurs extra kératinocytaires

Ils pourraient être produits par les polynucléaires neutrophiles (qui migrent dans la couche cornée et participent aux signes histologiques du psoriasis qui sécréteraient des protéases),

Ou par des antigènes classiques ou des Super antigènes activés, liant les molécules du CMH II à la chaine β du TCR des lymphocytes T induisant par conséquent diverses cytokines stimulant le turn over des kératinocytes(Wolkenstein et al., 2010).

En outre, il existe des anomalies de l'immunité humorale : augmentation des IgA, des IgE, présence de facteurs rhumatoïdes de type IgG (Guilhou 2009).

6.4.2 Facteurs intrakératinocytaires

Différentes anomalies de transduction de la membrane au noyau ont été décrites dans le

Psoriasis (diminution de la voie de la protéine kinase A, augmentation de la voie de la proteine kinase C, des nucléotides cycliques…), avec une augmentation de l'acide guanosine monophosphorique cyclique (GMPc) par rapport à l'acide adénosine monophosphorique cyclique (AMP_C) (Guilhou et al., 2009, Wolkenstein et al., 2010)

L'augmentation de l'activité de la phospholipase C de la voie du phosphatidylinositol aboutissant à une production accrue de diacylglycérol (activateur de la protéine kinase C [PKC]) et d'inositol triphosphate (capable d'activer la phospholipase A2) (Wolkenstein et al., 2010)

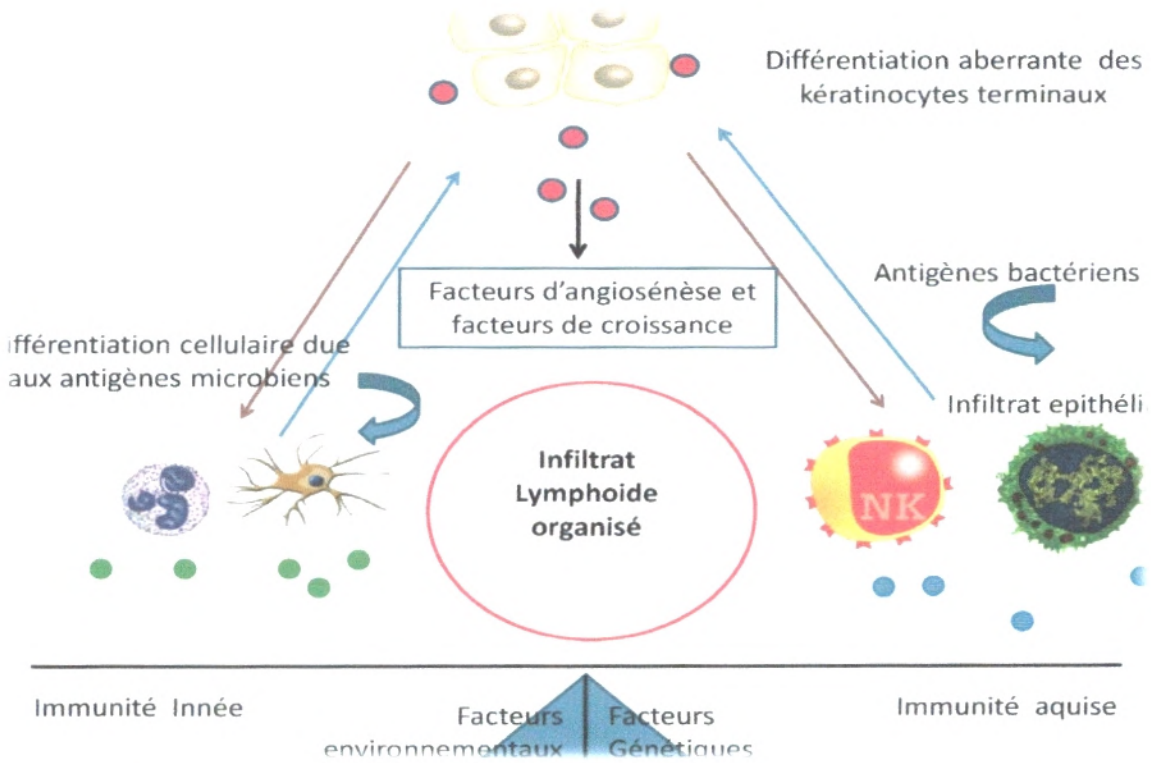


Figure 6 : Schéma récapitulatif du mécanisme pathologique au cours d'une lésion « mature » dupsoriasis : dans une lésion psoriasique (Ammar et al., 2013)

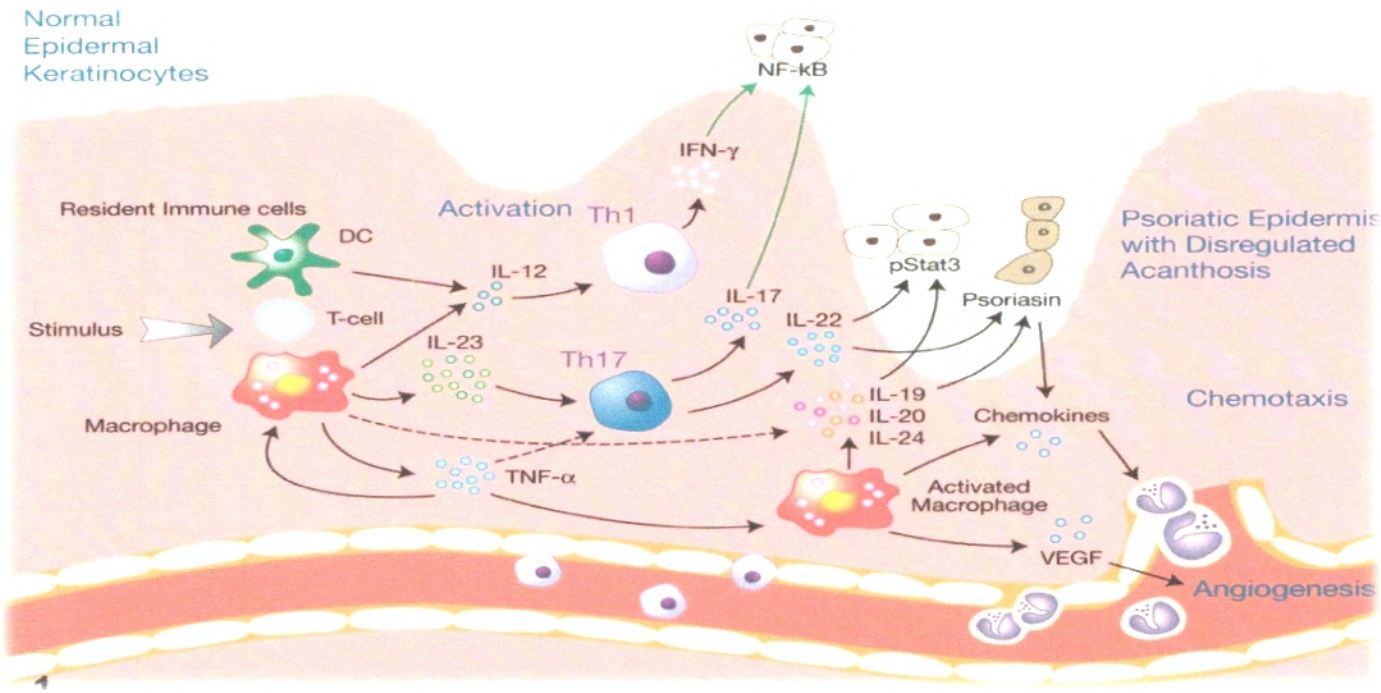


Figure 7 : lésion psoriasique (Nosbaum et al., 2009)

On constate une augmentation de l'expression de différents récepteurs à l'epidermal growth factor (EGF), anomalie de l'expression des récepteurs insulin-like growth factor-1 et des b1 intégrines (Lowes et al., 2004).

Diverses affections des molécules d'adhésion, comme la b-defensine et l'ICAM-1 (intercellularadhesionmolecule), une perturbation de divers facteurs de croissance et de différentiation des kératinocytes TGF-α (transforming growth factor α), KGF (keratinocytegrowth factor) et Amphiréguline qui stimule la prolifération des cellules basales(Costa et al., 2007,Nosbaum et al., 2009):

Le GM-CSF qui favorise la production médullaire de nouvelles cellules phagocytaires

- diverses Anomalies des gènes codant pour des cytokines impliquées dans l'angiogenèse, notamment le VEGF (vascularendothelialgrowth factor), PDGF (platelet-derived growth factor, et d'autres gènes impliqués dans la réponse à la vitamine D et à la vitamine A qui Participent à la prolifération et à la différentiation épidermique (WOLKENSTEIN, 2010).
- FGF-10 (fibroblast growth factor-10), mitogène habituellement impliqué dans la réparation épithéliale ;
- IL-19 et IL-20, surexprimées dans le psoriasis, associés à la prolifération kératinocytaire et à l'inflammation

6.4.3 Activité pro-inflammatoire secondaire des kératinocytes activés

Les kératinocytes, une fois activés par ces facteurs de croissance, produisent également des médiateurs pro-inflammatoires contribuant aussi au développement des lésions de psoriasis (Dubertret, 2006) :

- CXCL8 (IL-8) : chimiokine responsable de l'infiltrat neutrophilique intra-épidermique ;
- CCL2 (MCP-1), CCL5 (RANTES), CXL10 (IP-10) induisent la migration des monocytes et des cellules Th1 ;
- IL-15, essentiel pour l'activation des LT, des monocytes et la résistance à l'apoptose des kératinocytes ;
- IL-18 régule la migration des cellules de Langerhans ;
- CCL20 (MIP-3α) et CCL (MCP-4) orientent la circulation des cellules dendritiques immatures

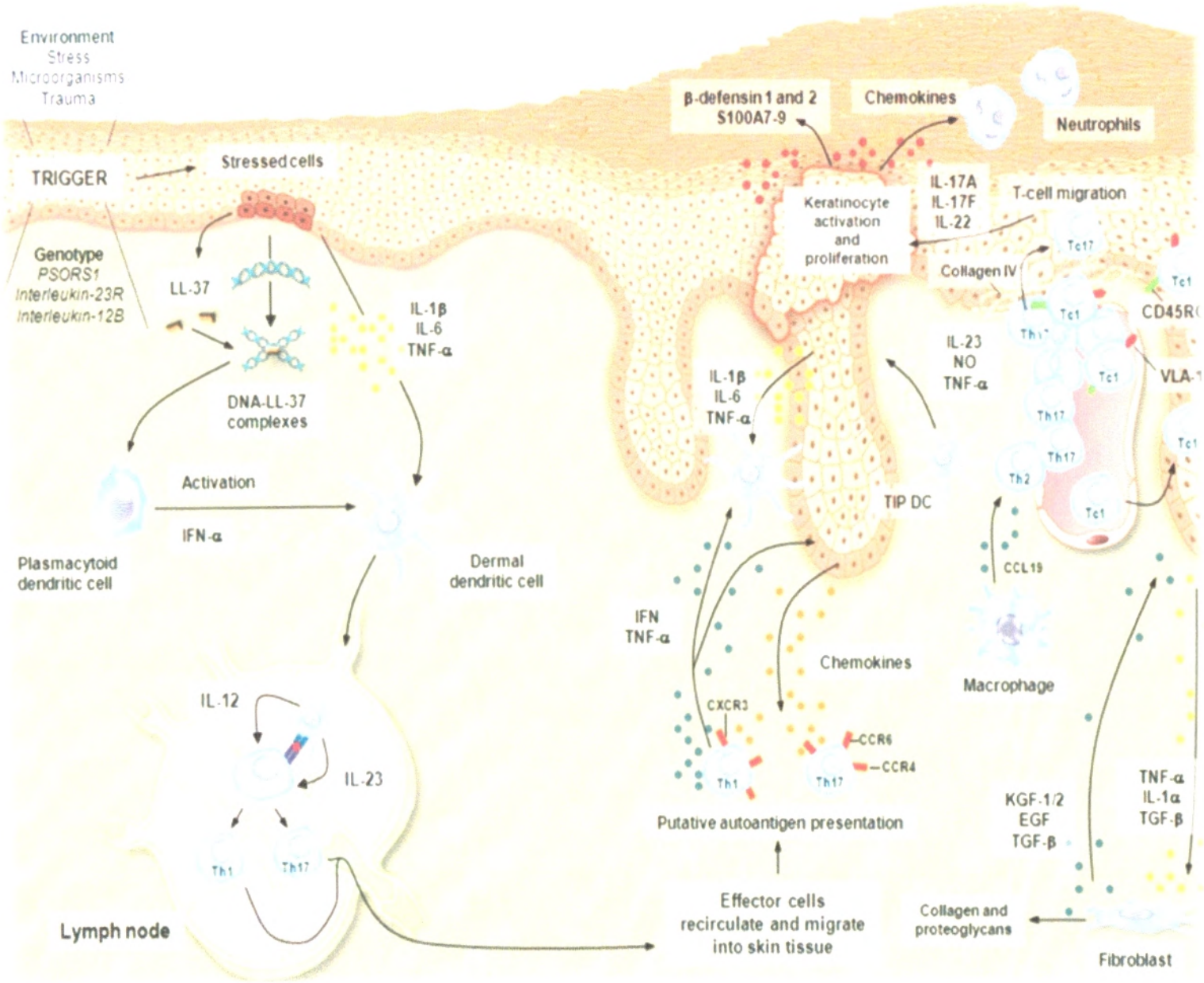


Figure 8: physiopathology of psoriasis (Nestle FO, et al., 2005)

6.4.4 Anomalies moléculaires de la kératinisation

Les perturbations de la maturation du kératinocyte se traduisent par la modification du profil des kératines : augmentation de l'expression des kératines basales K5 et K14, réduction des kératines de maturation K1 et K10 alors qu'apparaissent les kératines de prolifération K6, K16 et K17. Il existe en outre un blocage de la synthèse de la filagrine (normalement synthétisée dans la granuleuse pour participer à la constitution des grains de kératohyaline), une apparition précoce, dès les premières assises suprabasales, de l'involucrine (protéine de l'enveloppe cornée), une forte activité transglutaminase et une diminution de l'expression de la loricrine(Bernard et al.,1988, Leigh et al., 1994, Mils et al., 1994).

6.5 Biochimie de la pathogenèse

La base biochimique de la pathogenèse du psoriasis, ce qui est tout aussi variée que la base génétique, peut être attribuée à la fois à la surexpression et la sous-expression de certaines protéines dans les lésions psoriasiques (Duvic et al., 1998). Les anomalies de l'expression des protéines peut être divisé en trois catégories : celle de la différenciation anormale des kératinocytes, leur hyperprolifération, et l'infiltration d'éléments inflammatoires (Duvic et al., 1998).

6.5.1 La différenciation des kératinocytes

Au moins six marqueurs de différenciation des kératinocytes anormaux ont été trouvés, et tous ont des implications dans la pathogenèse de la maladie. Il s'agit notamment des aberrations de kératinocytes de type I, de la transglutaminase (TGase K) , *skin-derived anti-leukoprotease*, (SKALP) inhibiteur de protéase des leucocytes dérivés de la peau, *Myeloid-related protein 8* (MRP- 8) , involucrine , filaggrine et l'expression de la kératine.

La TGaseK , qui catalyse une étape essentielle de la formation de l'enveloppe cornée, est précocement exprimée dans le psoriasis (Schroeder et al., 1992). La surexpression de cette enzyme entraîne la kératinisation excessive observée dans les lésions psoriasiques, sous forme de disques entassés.

Un autre marqueur du psoriasis est SKALP, qui se trouve uniquement dans la peau psoriasique (Schalkwijk et al., 1993). Ce polypeptide est un inhibiteur majeur de l'élastase, sécrétée par les

kératinocytes épidermiques ainsi qu'un substrat pour la transglutaminase(Molhuizen et al., 1993),appelée aussi élafine(Steinert &Marekov, 1995),par l'intermédiaire d'une activation de la proteine kinase p38 (Pfundt et al. 2000; Pol et al., 2003)

Un marqueur supplémentaire de différenciation des kératinocytes anormale est le MRP-8 Myeloid-relatedprotein, une protéine de liaison de Ca2 +. Bien que sa fonction biochimique n'est pas complètement élucidée, il a été retrouvé dans le psoriasis et d'autres maladies inflammatoires, mais pas dans la peau normale (Nagpal et al., 1996). Un rôle fonctionnel de MRP- 8 dans la réorganisation du cytosquelette au cours du psoriasis a été impliqué, car il est spécifiquement exprimée au cours de la différenciation terminale et associé avec les filaments intermédiaires (Goebeler et al., 1995) .

L'Involucrine, une protéine précurseur qui contribue à la stabilisation de l'enveloppe cornée, est également régulée à la hausse dans le psoriasis vulgaire (Yamamoto et al., 1995). Retrouvée durant les premières étapes de l'assemblage des couches epidermiques.Elle est initiée prématurément, dans la peau psoriasique et persiste lors de la maturation des cellules cornéennes (Yamamoto et al., 1995). Le Dialecte de différenciation kératinocytaire terminal anormal par l'expression excessive des cornéocytes justifie la lésion psoriasique durcie

L'Expression des kératines est également perturbé dans le psoriasis (Thewes et al., 1988). K6 et K16, des marqueurs de conditions anormales hyperproliférantes, sont régulés à la hausse dans l'épiderme psoriasique, alors que K1 et K10, des marqueurs de différenciation terminale, sont régulés à la baisse (Thewes et al., 1988).

La filaggrine, qui se trouve normalement dans la couche granulaire de la peau, est absente dans les lésions psoriasiques (Bernard et al., 1986) . La perte de la couche granulaire dû à l'extension dans la peau psoriasique retrace l'absence de la filaggrine (Dubertret, 2006).

6.5.2 Hyperprolifération

Les kératinocytes hyper prolifératifs est la deuxième catégorie d'anomalies qui contribue aux symptômes du psoriasis vulgaire. Plusieurs causes biochimiques possibles pour la surproduction des kératinocytes ont été trouvées dans la peau psoriasique : le facteur de croissance épidermique (EGF) , la protéine morphogénétique osseuse 6 (BMP- 6) ,le facteur de croissance de transformation (TGF- α) , l'ornithine décarboxylase , la protéine d'activation (AP1) et mitogen-activated protein kinase (MAPK) .

L'EGF, qui stimule la croissance et la différenciation de l'épiderme humain, assure la médiation des réponses cellulaires en se liant à des récepteurs spécifiques dont l'activité et l'affinité avec son ligand est dédoublée dans les couches supérieures de l'épiderme psoriasique et en illustre l'hyperprolifération. (Nanney et al., 1993).

Le BMP- 6, un autre facteur de croissance, est présent chez les nouveau-nés, mais disparaît généralement à l'âge adulte, sauf chez les patients psoriasiques (Bénédiction et al.,1996). Bénédiction et al. (1996) ont réussi à induire le psoriasis chez la souris en utilisant le BMP- 6 épidermique.

Elder et al. (1989) ont découvert que l'expression du TGF α été régulée à la hausse dans la peau psoriasique. Ensuite, Nickoloff et al. Ont détecté le TGF α dans l'épiderme superficiel des lésions psoriasiques, mais pas dans la peau normale (Nickoloff et al., 1991). Le polypeptide intestinal vaso-actif (VIP), est un neuropeptide important, inducteur de la production de TGF-α in vivo;de sorte qu'il initie la stimulation de la croissance des kératinocytes par l'intermédiaire de ce facteur (Sung et al., 1999).

L'Activiton de l'ornithine décarboxylase, une enzyme essentielle à la biosynthèse des polyamines, est plus élevée dans la peau psoriasique lésionnelle et non lésionnelle (Kagramanova et al., 1991). Ainsi, cette enzyme contribue à la pathogenèse du psoriasis indirectement en provoquant une hyperprolifération des kératinocytes par l'activation de la mitose.

L'AP1, un complexe des oncoprotéines Jun et Fos, stimule l'expression de nombreux gènes qui sont importants dans la prolifération cellulaire et celle de l'inflammation (Nagpal et al., 1995). Ces facteurs ont été montré pour avoir un modèle d'expression altérée dans le psoriasis en

plaques, et ils ont également été impliqués dans la pathogenèse du psoriasis (Basset - Seguin et al., 1991, Duvic et al 1998).

Le dernier indicateur, MAPK , aide à réguler la prolifération cellulaire (Dimon-Gadal et al., 1998). De nombreux facteurs de croissance et des cytokines modulent l'activité des MAPK, qui est plus élevée dans les fibroblastes psoriasiques (Dimôn - Gadal et al., 1998).

6.6 Terminaisons nerveuses et neuromédiateurs

L'action des neuromédiateurs dans la peau est complexe : ils peuvent être mitogènes pour les kératinocytes, modifier le comportement des cellules de Langerhans et des lymphocytes, induire la dégranulation des mastocytes. Ils ont donc une grande importance dans les phénomènes inflammatoires et immunitaires cutanés.

Dans le psoriasis, les modifications de la substance P et du *vasoactive intestinal peptide* (VIP) ont été décrites, de même que des contacts plus nombreux entre les terminaisons nerveuses et les mastocytes (Guilhou 2009).

Récemment, plusieurs études ont démontré une augmentation importante du *nerve growth factor* (NGF), produit par les kératinocytes et qui a un rôle régulateur dans la production des neuromédiateurs. Le NGF est en outre un inhibiteur de l'apoptose, sans doute par stimulation de l'oncogène Bcl-2, et pourrait donc jouer un rôle important dans les anomalies de la maturation des kératinocytes psoriasiques. Par ailleurs, les peptides opioïdes, étroitement liés aux neuromédiateurs, sont retrouvés en plus grande quantité dans la peau psoriasique (Guilhou 2009).

7. Immunopathologie du psoriasis

Le rôle des LT a été démontré par l'effet bénéfique des traitements ciblant sélectivement les LT (Anticorps monoclonaux anti-CD4 et anti-CD3) et des immunosuppresseurs lymphocytaires T comme la ciclosporine et le tacrolimus, tous capables de « blanchir » des patients atteints de psoriasis sévère. Par ailleurs dans des modèles animaux, le transfert de LT de patient induit des lésions de psoriasis chez des animaux ayant reçu une greffe de peau non-lésionnelle du même patient. Les LT pathogènes c'est-à-dire ceux qui sont responsables du développement des lésions

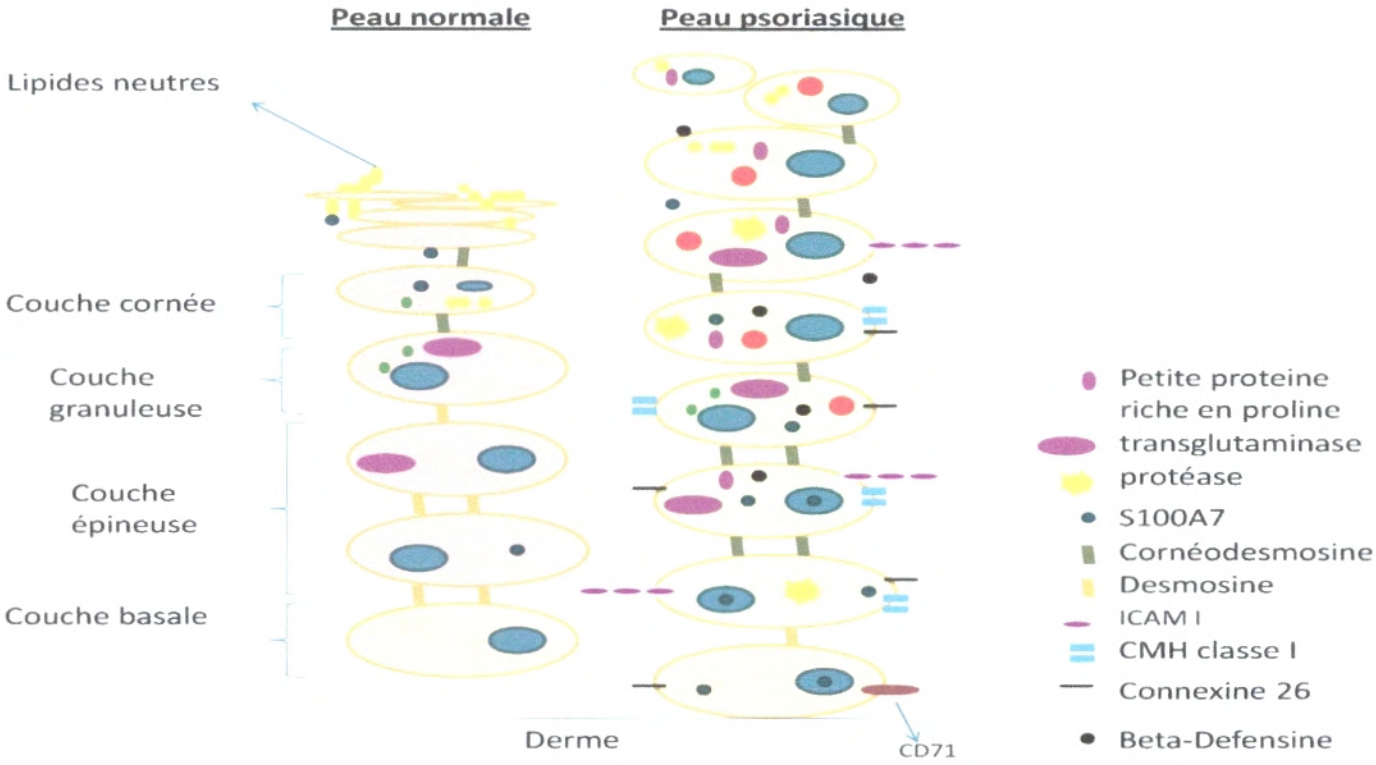
sont retrouvés dans le sang de la peau des patients et se présentent comme des expansions oligoclonales suggérant que l'antigène qui est responsable de leur activation est un antigène protéique présenté classiquement dans la niche à peptides des molécules de complexe majeur d'histocompatibilité de classe I et/ou de classe II (Guilhou 2009)

7.1 Activation des lymphocytes T

L'interaction entre les cellules dendritiques (DC) et les lymphocytesT (LT) met en jeu de nombreuses molécules. La reconnaissance du complexe CMH/peptide antigénique par un récepteur T (TCR) spécifique de l'antigène constitue le *premier signal* d'activation des LT naïfs. Dans le psoriasis, les peptides sont principalement présentés par les molécules du CMH-II, qui stimulent les lymphocytes T auxiliaires CD4+ (Th). À l'endroit précis du contact DC/LT, se forme alors une zone de rapprochement serré pour un contact durable de quelques minutes : c'est la « synapse immunologique » (Janeway et al., 2001).

L'activation complète du LT nécessite ensuite des signaux de co-stimulation qui constituent le *second signal*. Il est assuré par des ligands de surface spécifiques qui relient les DC aux LT : ICAM-1 à LFA-1, LFA-3 à CD2 et B7 à CD28 (figure 10). Ces signaux de co-stimulation renforcent le premier signal et permettent la différenciation et l'expansion clonale des LT. Une présentation d'antigène (premier signal) sans second signal ne permet pas l'activation lymphocytaire et induit au contraire une anergie (tolérance), avec une résistance des LT à toute stimulation ultérieure par les APC (Janeway et al., 2001).

À cette étape de l'activation, survient alors le *troisième signal.* Il correspond à la sécrétion de cytokines par la DC, induisant la différenciation des LT CD4+ en cellules effectrices, puis leurs prolifération. Il existe différents types de LT CD4+ effecteurs (Th1, Th2, Th17), dont le phénotype dépend directement du type de cytokines libérées par la DC.
Dans le psoriasis, l'IL-12 et l'IL-23 sont retrouvées de façon accrue au cours du troisième signal:elles favorisent respectivement l'émergence de lymphocytes Th1 et Th17 (Wilson et al., 2007)



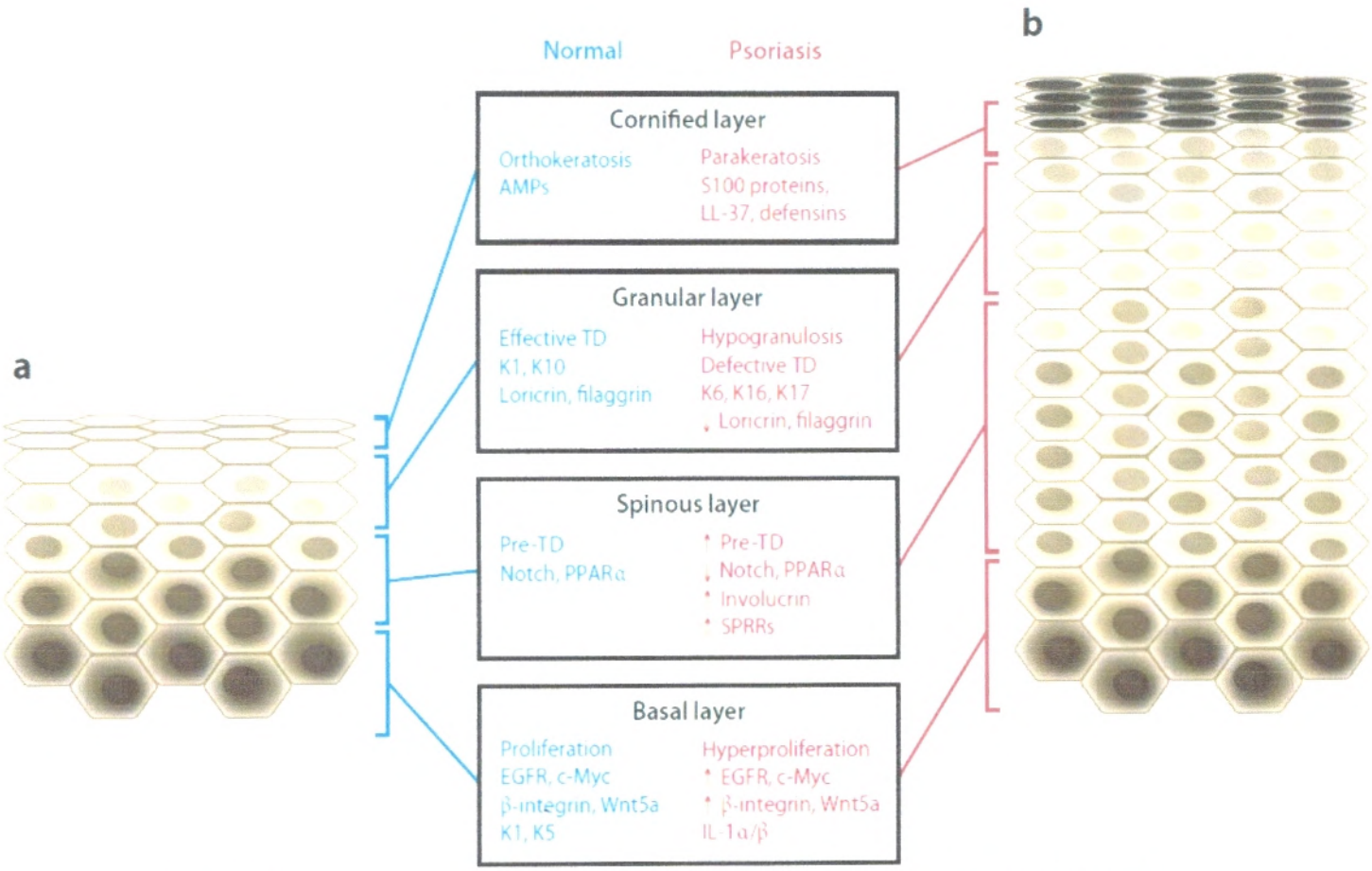


Figure 9 : le profil d'expression protéique de l'épiderme normal et de l'épiderme psoriasique (Frank O. Nestle 2012, Ammar et al 2012)

7.2 Présence accrue de lymphocytes Th1 et Th17 dans les lésions de psoriasis

Dans le psoriasis, la qualité de l'activation lymphocytaire et la concentration d'antigènes et de cytokines dans le milieu influencent le type de sous-population lymphocytaire CD4+ généré par les DC. Chaque sous-population exprime ensuite un panel de cytokines qui lui est propre, telle une « signature » caractéristique (Janeway *et* al., 2001*)*:

– IFN-γ et TNF-α pour les Th1 ;

– IL-4 pour les Th2 ;

– IL-17, IL-22 et TNF-α pour les Th17 ;

– IL-10 et TGF-β pour la sous-population T régulatrice (Treg).

▼

Logiquement, de par la sécrétion importante d'IL-12 et d'IL-23 par les DC, les sous-populations Th1 et Th17 sont retrouvées de façon majoritaire dans les plaques de psoriasis (Lowes et al.,2008)

7.3 Une activité Th1 et Th17 insuffisamment régulée par les lymphocytes T régulateurs dans le psoriasis

Les réponses immunitaires normales sont transitoires : elles se résolvent une fois que l'agent déclenchant disparaît. Les lymphocytes T régulateurs (Treg) prennent part à ce processus en inhibant l'activation et la prolifération des autres sous-populations T.

Chez les patients psoriasiques, l'activité suppressive des Treg a été retrouvée significativement diminuée comparée aux Treg de patients non psoriasiques : elle serait 8 fois moins importante que chez les patients contrôlés (Kagen et al.,2006)

▼

Ce déficit de régulation immunitaire pourrait jouer un rôle dans la persistance et la chronicité de la réponse inflammatoire dans le psoriasis

7.4 Amplification de la réponse inflammatoire par les lymphocytes Th1 et Th17 activés

Les lymphocytes helpers (Th1) activés sécrètent de l'IFN-γ et du TNF-α qui favorisent le développement et la persistance des lésions de psoriasis. Par les voies de transcription intracellulaires (NF-κB, STAT-1), elles régulent l'expression de nombreuses molécules aux activités diverses, impliquées dans la réponse inflammatoire (Janewayet al. 2009,Lowes et al 2004, Costa et al 2007):

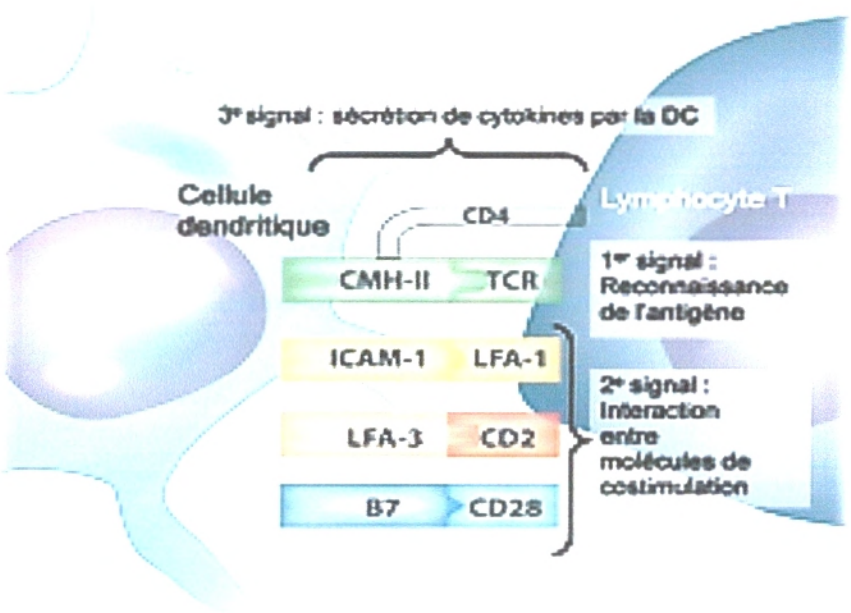


Figure 10 : Les trois signaux d'Activation (Nosbaum 2009)

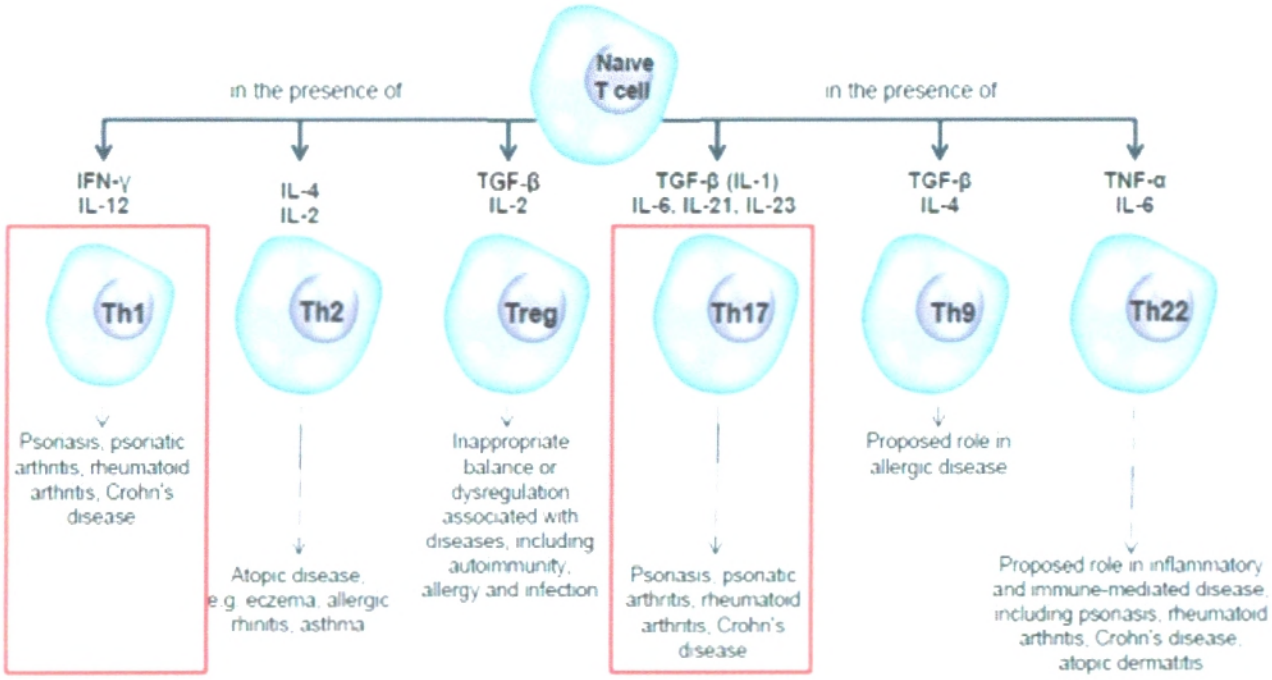


Figure 11 : Population des cellules TCD 4+ et troubles auto-immuns (Zhang et al., 2011)

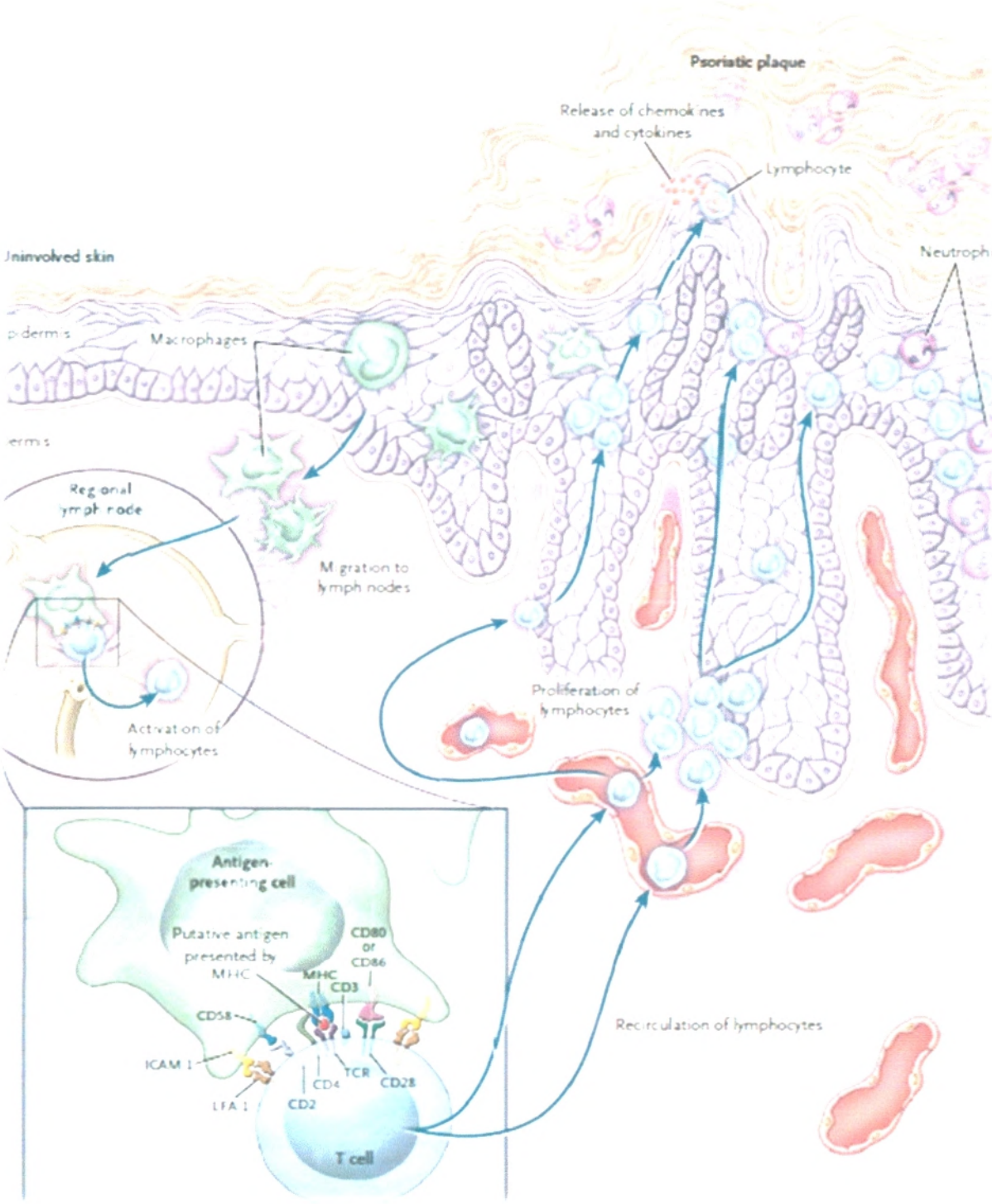


Figure 12 : Putatives réponses des lymphocytes T dans la pathogenèse d'une lésion psoriasique (Michael P. Schön et al 2005)