

La peau : exemples de pathologies et solutions thérapeutiques

Après avoir mené des recherches sur les cancers cutanés des greffes d'organes, puis sur des séquences rétrovirales dans les cancers du sein, Isabelle Pélisson a intégré le centre de R&D des laboratoires Galderma¹ situé à Sophia Antipolis, où elle est actuellement chef de projet.

1 La peau et les pathologies cutanées

1.1. Principales fonctions de la peau

La peau est l'organe le plus étendu et le plus lourd du corps humain, qui représente environ 2 m² de surface et 5 kg chez un adulte (**Figure 1**). Sa fonction de protection contre les agressions externes est fondamentale : elle nous protège des attaques microbiennes et parasitaires, des agressions chimiques

et physiques (température, chocs, rayonnement UV).

La peau a également une fonction immunitaire : elle possède un certain nombre de cellules sentinelles² capables de renseigner notre système immunitaire sur la présence d'antigènes³ contre lesquels il faut induire une réponse.

2. Cellules sentinelles : cellules immunitaires qui résident en permanence dans les tissus, même lorsqu'ils ne sont pas infectés.

3. Antigènes : macromolécules (protéine, polysaccharide,...) reconnues comme étrangères par le système immunitaire qui va réagir à leur présence.

1. www.galderma.fr

Figure 1

La peau est l'organe le plus étendu du corps humain, et représente environ 2 m² de surface chez un adulte.



La peau joue aussi le rôle de régulateur thermique et contrôle la perte en eau du corps.

C'est enfin un organe sensoriel, qui joue en outre un rôle psycho-social.

dessous se trouve la couche la plus épaisse, le **derme**, de quelques millimètres d'épaisseur, qui confère à la peau sa résistance et son élasticité. Il contient le réseau vasculaire, et également toutes les annexes : les poils, les glandes sébacées⁵ et les glandes sudoripares⁶. Enfin, tout en dessous, l'**hypoderme** est essentiellement une protection physique et stocke des lipides puisqu'il est principalement constitué de graisse.

1.2. Structure de la peau

La peau est essentiellement constituée de trois couches (*Figure 2*). La couche la plus externe, l'**épiderme**, joue vraiment le rôle de barrière. L'épiderme est surtout constitué de cellules dont nous reparlerons, qui sont les *kératinocytes*⁴, et de cellules qui donnent la couleur de notre peau, les *mélanocytes*. En

4. Kératinocytes : cellules constituant 90 % de l'épiderme, qui synthétisent la kératine.

1.3. Les pathologies de la peau

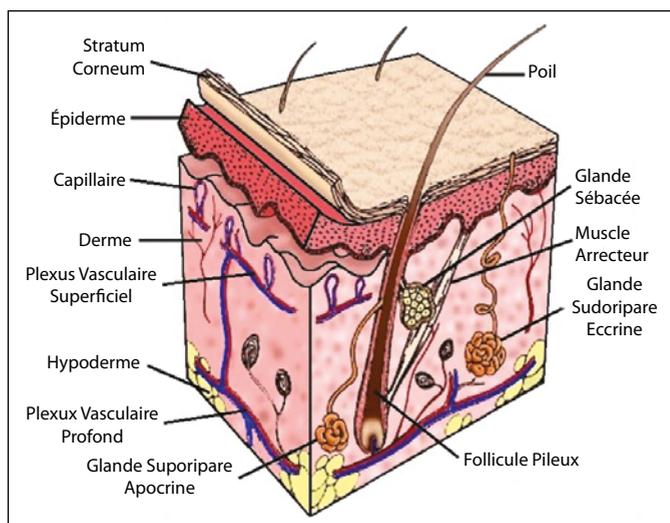
Les pathologies cutanées sont très nombreuses : on considère qu'il y en a environ 3 000, et que 70 % de la population est concernée par une pathologie en dermatologie au cours de sa vie. Elles sont aussi très diverses, en termes

5. Glande sébacée : présente dans le derme, sécrète le sébum qui limite le dessèchement de la peau.

6. Glande sudoripare : présente dans le derme, sécrétant la sueur.

Figure 2

Organisation de la peau en trois couches structurées avec une constitution et une utilité propres.



de fréquence – l'acné est très fréquente par exemple –, en termes de sévérité et également en termes de formes cliniques. Cette grande diversité des pathologies cutanées qui peuvent affecter des compartiments différents est illustrée sur la **Figure 3**.

Une pathologie très courante est l'acné, qui touche le follicule pilo-sébacé⁷. D'autres pathologies touchent le système pigmentaire, avec des pathologies de la

dépigmentation comme le *vitiligo*, ou au contraire des maladies dans lesquelles on a une hyperpigmentation comme le *mélasma*, caractérisé par des taches brunes sur le visage. Certaines pathologies concernent des problèmes de différenciation de l'épiderme. C'est le cas des *ichthyoses* liées à des mutations dans certaines protéines des kératinocytes, et qui vont conduire à une différenciation anormale. Il y a énormément de formes cliniques derrière ce simple terme d'ichthyoses. Nous parlerons dans ce chapitre

7. Follicule pilo-sébacé (ou follicule pileux) : cavité dans laquelle le poil prend naissance.



Figure 3

Principales pathologies de la peau : A) carcinome épidermoïde ; B) mélanome ; C) acné ; D) vitiligo ; E) mélasma ; F) dermatite atopique ; G) psoriasis ; H) rosacée ; I) ichthyose.

de la *rosacée*, une pathologie qui affecte le système vasculaire, et de *dermatoses inflammatoires*. Ces dernières sont des maladies vraiment très courantes, comme le *psoriasis* ou la *dermatite atopique*, qui est de plus en plus fréquente, en particulier chez les jeunes enfants.

La peau peut également être le siège de proliférations cancéreuses. Quand elles touchent le kératinocyte, on parle de *carcinomes épidermoïdes*, plus fréquents chez les personnes âgées, et, en général, bien gérés par des actes chirurgicaux. En revanche, quand c'est le mélanocyte qui est touché par ces proliférations cancéreuses, on a un *mélanome*⁸ et des cas dans lesquels le pronostic vital des patients peut être engagé si le diagnostic n'est pas fait suffisamment tôt.

2 Le psoriasis

2.1. Présentation et manifestations du psoriasis

Le psoriasis est une des dermatoses inflammatoires les plus fréquentes, puisqu'environ 2 % de la population française est atteinte de psoriasis. C'est une maladie chronique, avec une évolution qui est relativement imprévisible. Certains patients développent des lésions ou une poussée de lésions qui régressent spontanément, tandis que d'autres patients vont devoir lutter contre leur psoriasis au

cours des années, voire des décennies.

Il existe différentes formes de cette pathologie dont la plus courante, comme on le voit sur la **Figure 36**, est le psoriasis vulgaire, caractérisé par des plaques rouges surélevées avec des squames blanches en surface. Dans tous les cas, les lésions de psoriasis sont toujours caractérisées par une hyper-prolifération de l'épiderme en surface et une inflammation chronique située dans le derme, comme on le voit sur la coupe de peau de la **Figure 4**.

La **Figure 4A** correspond à une peau saine, avec son épiderme en surface. Dans la couche basale⁹, les kératinocytes se multiplient pour assurer le renouvellement de l'épiderme, et entament ensuite un processus de différenciation. Au fur et à mesure qu'ils montent vers la surface, ils se différencient pour contribuer à la formation de la barrière. À la fin de ce processus, des cellules mortes en surface se retrouvent dans la couche cornée¹⁰, et vont desquamer normalement de manière complètement asymptotique.

La **Figure 4B** est l'image au même grossissement d'une coupe de peau affectée de psoriasis (**Figure 4B**). On voit très clairement la forte hyperplasie de l'épiderme, c'est-à-dire l'augmentation du nombre de couches de

9. Couche basale : première couche de l'épiderme (en contact avec le derme).

10. Couche cornée : couche protectrice formée de cellules mortes entourées d'un ciment lipidique.

8. Mélanome : cancer de la peau développé aux dépens des mélanocytes.

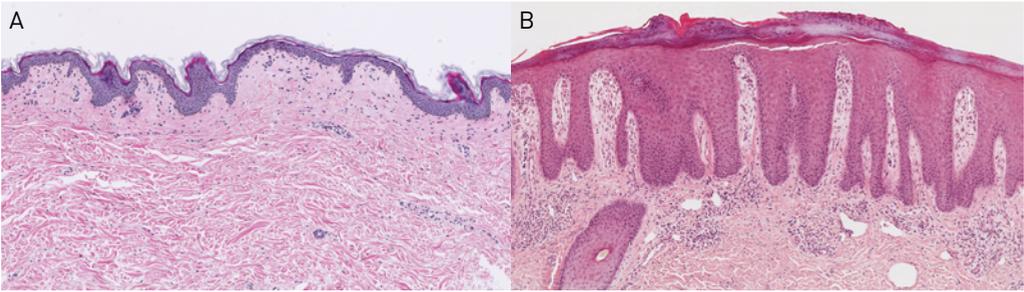


Figure 4

Image de microscopie d'une coupe de peau : A) une peau saine ; B) manifestation cutanée du psoriasis par l'épaississement de l'épiderme et de la couche cornée, et l'inflammation chronique du derme.

cellules épidermiques. Il y a également une accumulation de cellules mortes dans la couche cornée, ce qui est responsable des squames blanches en surface. De plus, les vaisseaux sont plus nombreux et dilatés, et cette prolifération vasculaire va contribuer à l'arrivée sur le site des cellules inflammatoires, visibles dans le derme (petits points violets).

2.2. Que se passe-t-il dans le psoriasis ?

On observe une réaction inflammatoire intense dans le derme associée à la présence des cellules inflammatoires (globules blancs : lymphocytes, polynucléaires) qui synthétisent des médiateurs chimiques. Ces derniers agissent sur les kératinocytes

de l'épiderme et induisent leur prolifération. Davantage de cellules entament leur processus de différenciation, ce qui conduit à l'augmentation de l'épaisseur de l'épiderme. Tout s'accélère : alors qu'il faut environ trente jours à un kératinocyte de la couche basale pour atteindre la surface dans une peau normale, ce processus s'effectue en trois jours environ dans le psoriasis. En revanche, la desquamation en surface ne peut pas accélérer, ce qui contribue à l'accumulation de la couche cornée et à la formation des squames blanches en surface.

On voit sur la **Figure 5B** la multiplication du réseau vasculaire et sa vasodilatation, apportant les cellules inflammatoires, en particulier les deux populations de lymphocytes T (lymphocytes

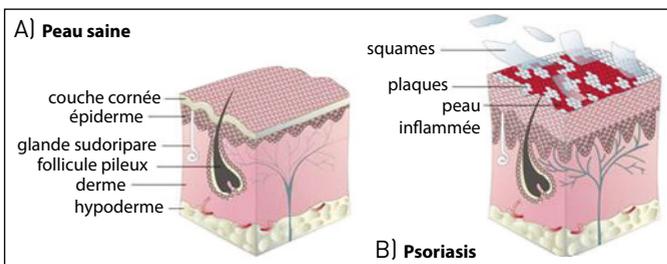


Figure 5

Derme et épiderme d'une peau saine (A) et d'une peau affectée de psoriasis (B) pour laquelle la multiplication des kératinocytes est favorisée par le développement du système vasculaire.

Th1 et Th17) qui synthétisent les médiateurs chimiques, qui vont eux-mêmes activer la prolifération des kératinocytes.

Bien que l'on comprenne de mieux en mieux le rôle de tous les acteurs, c'est-à-dire des cellules et des médiateurs chimiques impliqués dans le psoriasis, l'origine et le facteur déclenchant ne sont pas encore clairement identifiés. On sait qu'il existe une prédisposition génétique dans le psoriasis, et qu'il est souvent déclenché par un stress. Cela peut être un stress d'ordre psychologique mais aussi un stress mécanique, par exemple on sait que les coudes et les genoux, qui sont des zones de frottement, sont souvent atteints par le psoriasis. On pense aujourd'hui que le déclenchement des lésions résulte de la combinaison de différents facteurs impliquant à la fois l'épiderme et le système immunitaire.

On a évoqué une maladie auto-immune¹¹, sans jamais clairement identifier la cible tissulaire qui serait à l'origine de cette réaction. Certaines données suggèrent une réaction immunitaire croisée avec des antigènes bactériens. En effet, les poussées de psoriasis commencent souvent, en particulier chez l'enfant, après une angine à streptocoque. Certaines protéines de streptocoque ont une forte homologie avec des kératines de l'épiderme, ce qui pourrait en quelque sorte tromper

le système immunitaire qui se retournerait contre ses propres cellules. Il existe également des données qui montrent qu'une réaction immunitaire anormale peut être déclenchée par de l'ADN ou de l'ARN de kératinocyte.

Dans tous les cas, il est aujourd'hui admis qu'il y a à la fois une contribution de l'immunité innée, c'est-à-dire les réactions immédiates déclenchées par exemple suite à une infection, mais également de l'immunité adaptative, qui se met en place après alerte du système immunitaire par des cellules présentatrices d'antigènes.

2.3. Le traitement du psoriasis

L'objectif du traitement est à la fois de normaliser le fonctionnement de l'épiderme et de contrôler l'inflammation sous-jacente, si possible de façon durable. Les praticiens ont deux critères de choix pour le traitement : d'abord la sévérité des lésions, c'est-à-dire l'épaisseur des plaques, des squames, et surtout la surface à traiter.

2.3.1. Traitement topique

Dans le cas d'un psoriasis léger, qui occupe une faible proportion de la surface corporelle¹² (moins de 2 %), les patients sont traités par un produit topique appliqué localement sur la peau. Pour des psoriasis modérés (moins de 10 % de surface corporelle), le

11. Maladie auto-immune : maladie due à un dysfonctionnement du système immunitaire qui s'attaque à des constituants normaux de l'organisme.

12. 1% de surface corporelle correspond à peu près à la surface d'une main, paume et doigts compris.

choix du traitement est guidé à la fois par l'étendue des lésions et également par le retentissement sur la qualité de vie du patient. Dans le cas des psoriasis sévères, on utilise des traitements par voie systémique, c'est-à-dire orale ou injectable.

Trois classes pharmacologiques sont utilisées dans les formes topiques peu sévères : les corticostéroïdes, les analogues de vitamine D et les rétinoïdes (**Tableau 1**). Ces traitements agissent sur la prolifération et/ou la différenciation de l'épiderme, et ont des effets anti-inflammatoires et immuno-modulateurs. Mais ces traitements locaux ne sont plus une solution quand les surfaces corporelles atteintes sont trop étendues.

2.3.2. Photothérapie

Dans ce cas, on peut faire appel à la photothérapie¹³, qui exploite certains effets bénéfiques des UV. Différents

protocoles peuvent être utilisés : les patients sont exposés soit à des rayonnements UVB, soit à des rayonnements UVA combinés avec la prise de psoralènes (on parle de PUVA thérapie). Dans tous les cas, on recherche un effet antiprolifératif sur les kératinocytes, qui peut se combiner à l'effet immunosuppresseur¹⁴ des UV.

L'avantage principal de la photothérapie est qu'elle permet de traiter de grandes surfaces, jusqu'au corps entier. La photothérapie induit en général de longues rémissions et ne présente pas les effets secondaires des traitements systémiques. En revanche, le patient doit avoir accès à un centre équipé pour de la photothérapie, et le traitement est contraignant avec plusieurs séances par semaine sur plusieurs mois. Cette approche thérapeutique est limitée dans le temps puisque l'exposition UV cumulée sur le long terme augmente le risque

13. Photothérapie : traitement par un rayonnement électromagnétique non-ionisant, souvent la lumière.

14. Effet immunosuppresseur : atténuation ou suppression des réactions immunitaires de l'organisme.

	Effets sur l'épiderme	Effets sur l'inflammation
Corticostéroïdes modérés à forts	Réduisent la prolifération des kératinocytes de l'épiderme	Effet anti-inflammatoire important et rapide
Dérivés de la vitamine D (ex. : calcitriol, calcipotriol)	Régulent la prolifération et la différenciation des kératinocytes	Effet immuno-modulateur (action lente sur l'inflammation)
Combinaison bétaméthasone + calcipotriol	Action complémentaire des corticoïdes et des dérivés de la vitamine D	
Rétinoïdes (tazarotène)	Régulent la prolifération et la différenciation des kératinocytes	Effet anti-inflammatoire modéré (irritant au début)

Tableau 1

Les traitements topiques du psoriasis.

de développer des cancers cutanés. Ce n'est donc pas une solution pérenne pour les patients qui restent affectés sur de longues périodes.

2.3.3. Traitements systémiques

Pour les patients les plus sévères, on fait appel à des traitements systémiques par voie orale, qui sont en général des immuno-modulateurs ou des immunosuppresseurs (**Tableau 2**). Par exemple, le méthotrexate est un traitement anti prolifératif qui agit au niveau des kératinocytes et des cellules inflammatoires. La cyclosporine est également beaucoup utilisée, elle a un effet immunosuppresseur sur l'ensemble de la réponse immunitaire qui touche les lymphocytes T. Les rétinoïdes par voie orale régulent davantage la différenciation du kératinocyte et ont également des effets anti-inflammatoires.

Sans entrer dans les détails, tous ces traitements par voie

orale présentent des effets secondaires, qui sont bien connus puisqu'ils sont utilisés depuis longtemps. En général, ces effets adverses sont bien gérés pour la plupart des patients, qui sont suivis de très près tout au long de leur thérapie.

2.3.4. Traitements systémiques ciblés

Certains patients sévères restent en échec thérapeutique sous traitement oral et leur prise en charge a été révolutionnée par l'arrivée des traitements systémiques ciblés : on parle de biothérapie ou de médicaments biologiques. Ces thérapies ciblent spécifiquement certains médiateurs chimiques, les cytokines¹⁵, qui sont impliquées dans la cascade inflammatoire du psoriasis. Elles utilisent des anticorps ou des

15. Cytokines : synthétisées par les cellules du système immunitaire, elles permettent la communication cellulaire.

	Effets sur l'épiderme	Effets sur l'inflammation	Avantages & inconvénients
Méthotrexate	Réduit la prolifération des kératinocytes	Réduit la prolifération des cellules inflammatoires	<ul style="list-style-type: none"> - Risque d'interactions médicamenteuses - Toxicité pulmonaire et hépatique sur le long terme
Cyclosporine	?	Effet immunosuppresseur sur les lymphocytes T	<ul style="list-style-type: none"> - Action souvent rapide - Toxicité rénale - Augmente le risque de cancers cutanés post-photothérapie
Rétinoïdes (étrétinate et acitrétine)	Régule la prolifération et la différenciation des kératinocytes	Effet anti-inflammatoire	<ul style="list-style-type: none"> - Pas d'immunosuppression - Sécheresse cutanéomuqueuse - Perturbation lipidique

Tableau 2

Les immuno-modulateurs et immunosuppresseurs pour le traitement systémique du psoriasis.

protéines recombinantes¹⁶, qui vont aller cibler la cytokine elle-même ou son récepteur. Les médicaments biologiques aujourd'hui disponibles pour le traitement du psoriasis ont initialement été développés dans l'arthrite rhumatoïde, qui a des caractéristiques communes avec le psoriasis. Ils ciblent soit le TNF alpha¹⁷, soit une sous-unité commune aux interleukines¹⁸ 12 et 23, soit l'interleukine 17.

Ces traitements présentent une forte efficacité et sont très chers. Pour les plus récents comme ceux qui ciblent

l'interleukine 17, le recul reste limité sur leur sécurité à long terme. Ils sont donc réservés aux patients les plus sévères en échec thérapeutique sous traitement oral. Ils sont administrés par voie injectable et la première prescription se fait en milieu hospitalier après un bilan complet pour vérifier entre autres qu'il n'y a pas de risque infectieux sous-jacent asymptomatique.

Ces traitements ont aidé à mieux comprendre quelles étaient les cytokines clés dans la physiopathologie du psoriasis : TNF alpha, IL-12, IL-23 et IL-17 (Figure 6). Cette information est très importante car elle ouvre la porte à de nouvelles voies thérapeutiques. En effet, si on est capable de cibler ces cytokines par des approches plus classiques avec de petites molécules chimiques, on peut espérer avoir un bénéfice dans la pathologie, en particulier chez des patients moins sévères

16. Protéine recombinante : protéine produite par une cellule dont le matériel génétique a été modifié par recombinaison génétique, et qui peut être utilisée à des fins thérapeutiques.

17. TNF alpha : Tumor Necrosis Factor, cytokine impliquée dans les réactions inflammatoires.

18. Interleukines : groupe de cytokines qui stimulent les réponses du système immunitaire.

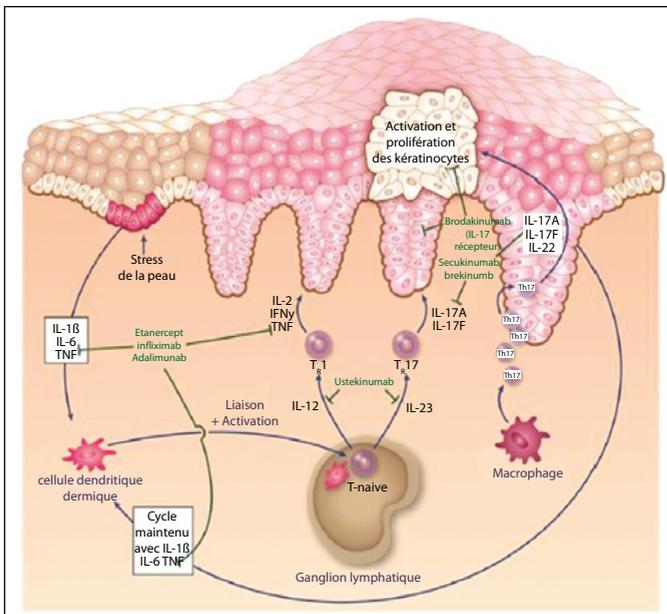


Figure 6

Identification des cytokines intervenant dans la physiopathologie du psoriasis grâce aux médicaments biologiques.

Source : Gaspari A.A., Tying S. (2015). New and emerging biologic therapies for moderate-to-severe plaque psoriasis: mechanistic rationales and recent clinical data for IL-17 and IL-23 inhibitors, *Dermatol. Therapy*, 28 : 179-193 (Wiley).

qui pourraient bénéficier de ces nouvelles avancées.

3 La rosacée

Une autre pathologie cutanée fréquente, la rosacée, qui affecte le système vasculaire, va illustrer les étapes de la recherche d'un nouveau médicament.

3.1. Caractérisation de la pathologie

La rosacée se caractérise par trois sous-types cutanés. Le type 1 (*Figure 7A*) est essentiellement caractérisé par un érythème¹⁹ permanent et des télangiectasies, c'est-à-dire de petits vaisseaux dilatés visibles en surface de la peau. Ces patients ont la peau très sensible et développent des érythèmes transitoires, qu'on appelle des flushs, en réponse à différents stimuli

de l'environnement ou de l'alimentation.

Dans la rosacée de type 2 (*Figure 7B*), les signes cliniques sont différents, avec un érythème persistant associé à des papules et des pustules²⁰ ; la peau est sensible avec des sensations de brûlure et picotement.

Enfin le type 3 (*Figure 7C*), différent sur le plan clinique, est caractérisé par un rhinophima, c'est-à-dire une hyperplasie au niveau du nez avec une peau épaisse et des pores dilatés.

La Société Galderma a initié un programme de recherche pour caractériser ces différents sous-types au niveau moléculaire, afin d'identifier de nouvelles cibles d'intérêt thérapeutique.

Des biopsies prélevées dans ces trois sous-types, ainsi que des biopsies de peau saine, ont été analysées par différentes techniques. Tout d'abord, la

19. Érythème : lésion dermatologique caractérisée par une rougeur cutanée.

20. Papules et pustules : boutons rouges en raison de l'inflammation sous-jacente associés ou non à la présence de liquide purulent.



Figure 7

Les manifestations cutanées des différents types de rosacée : A) type 1 : érythème persistant, télangiectasies et flushs ; B) type 2 : érythème persistant, papules/pustules et brûlures/picotements ; C) type 3 : peau épaisse, pores dilatés, télangiectasies et rhinophima.

transcriptomique²¹ permet d'identifier, à l'échelle moléculaire, les gènes qui sont fortement modulés dans les différents sous-types, ce qui permet de formuler de premières hypothèses. Celles-ci sont ensuite confirmées à l'échelle de la protéine, pour vérifier que les ARN surexprimés vont bien conduire à la surexpression de la protéine correspondante.

Un certain nombre de travaux ont également été réalisés par immunohistochimie²² pour s'assurer de l'identité

des cellules qui synthétisent ces différentes protéines (*Figure 8*).

La *Figure 9* présente le résultat de l'analyse transcriptomique à large échelle, c'est-à-dire l'analyse de l'expression de l'ensemble du génome dans les différents sous-types de rosacée par rapport à la peau saine. Chaque ligne correspond à l'expression des gènes d'une biopsie, et chaque petit trait vertical correspond à l'expression d'un gène : plus la couleur est bleue, moins le gène est exprimé, plus elle est rouge plus le gène est exprimé.

Cette analyse montre que chaque groupe d'échantillons (peau saine, rosacée de type 1, 2 ou 3) possède sa propre signature d'expression génique. Ainsi, les gènes surexprimés dans une peau saine sont peu exprimés dans

21. Transcriptomique : étude de l'ensemble des ARN messagers produits lors du processus de transcription d'un génome.

22. Immunohistochimie : méthode de localisation de protéines dans les cellules d'une coupe de tissu, par la détection d'antigènes au moyen d'anticorps.

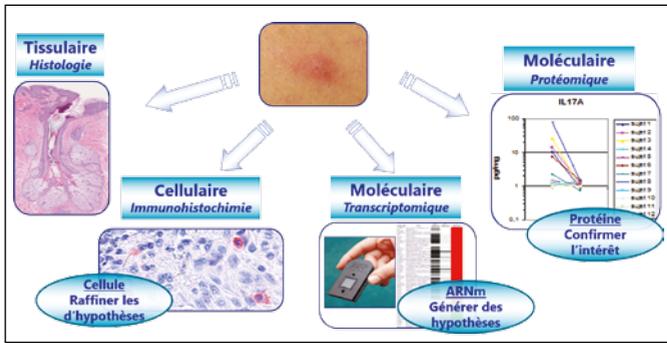


Figure 8

Méthodes utilisées pour la caractérisation des types de rosacée et l'identification de cibles thérapeutiques.

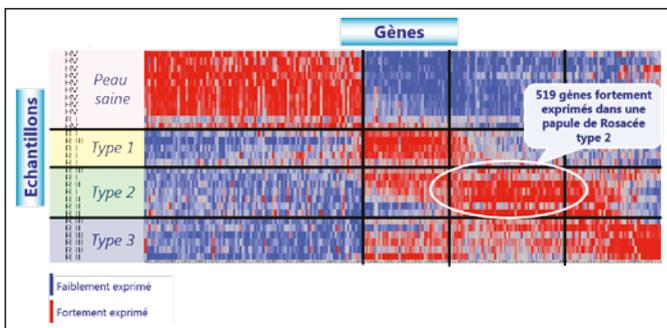


Figure 9

L'analyse transcriptomique montre les différences d'expression des gènes dans les différents sous-types de rosacée par rapport à la peau saine.

Source: Steinhoff et coll. (2011). *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.*, 15 : 2-11.

la rosacée et des groupes de gènes surexprimés dans chaque sous type de rosacée ont pu être identifiés. Par exemple, 519 gènes fortement exprimés dans les papules de rosacée de type 2 ont été identifiés. On peut se demander si ces gènes sont des marqueurs spécifiques de la rosacée, ou s'ils seraient également surexprimés dans d'autres papules inflammatoires, comme celles de l'acné.

3.2. L'acné et la rosacée de type 2, analyse différentielle

L'acné et la rosacée de type 2 sont deux pathologies

présentant des caractéristiques cliniques communes, avec des papules et des pustules sur le visage (*Figure 10*). Les profils transcriptomiques de papules de rosacée de type 2 et d'acné ont été comparés afin d'identifier des marqueurs spécifiques de chaque pathologie.

L'analyse comparative s'est focalisée sur le processus inflammatoire : les cytokines et leurs récepteurs les plus modulés dans chaque pathologie ont été sélectionnés, puis on leur a attribué un code couleur en fonction des types cellulaires ciblés par ces cytokines : bleu pour les neutrophiles²³, orange pour les cellules T, jaune pour les kératinocytes, etc. (*Figure 11*)

La *Figure 12* présente les résultats de l'analyse réalisée sur quatre études indépendantes : deux études sur l'acné et deux études sur la rosacée. Le profil de surexpression des gènes est clairement différent dans les deux pathologies.

Ainsi, dans l'acné, beaucoup de cytokines sont impliquées dans l'activation des neutrophiles. Au contraire, dans la rosacée de type 2, la réponse est dominée par des cytokines impliquées dans l'activation des lymphocytes.

23. Neutrophiles : cellules du système immunitaire, sous-famille des polynucléaires.



Figure 10

Caractéristiques cliniques communes à la rosacée de type 2 et à l'acné : atteinte du visage, papules et pustules.

Figure 11

Analyse différentielle de la rosacée de type 2 et de l'acné : code couleur attribué aux différents types de cellules ciblées par les cytokines.

Recrutement des neutrophiles	Recrutement de lymphocytes T	Lymphocyte T/monocyte/macrophage
Cellules dendritiques/monocyte/Migration des macrophages	Lymphocytes B	Lymphocyte T/granulocyte
Effet sur les kératinocytes		

Acné GeoGSE6475	Acné Étude acné	Rosacée de type 2 Étude rosacée 1	Rosacée de type 2 Étude rosacée 2
IL8	IL8	CXCL9	CXCL11
CXCL1	CXCL1	CXCL10	CXCL10
CXCL13	CXCL6	CXCL13	CXCL9
CCL3	CXCL2	CXCL11	CXCL13
CXCL2	CCL3	CCL18	IL8
IL1F9	CCL18	IL26	CCL8
CXCL5	CCR1	IL8	CCL5
CCL18	CXCL13	IL7R	CCL3
CXCR4	CCL4	CCL19	CCL4
CCR1	CXCL5	CCL5	CCL18

Figure 12

Rosacée type 2 et acné : analyse comparative des gènes les plus modulés. Dans l'acné, les cytokines les plus modulées sont impliquées dans le recrutement des neutrophiles (code bleu), tandis que la rosacée de type 2 est dominée par des cytokines impliquées dans le recrutement de lymphocytes T (code orange).

Source : Déret et coll. (2013). *J. Invest. Dermatol.*, 133 : S131.

Ces résultats permettent de bâtir les premières hypothèses, et d'identifier des cytokines d'intérêt thérapeutique potentiel pour traiter chaque pathologie : par exemple il est intéressant de cibler la cytokine IL8 pour l'acné, alors qu'on aura plutôt tendance à cibler une cytokine qui joue dans l'activation du lymphocyte pour la rosacée de type 2.

4 Développement d'un médicament

4.1. Les étapes de la phase de recherche pour la sélection de candidats

Les exemples précédents ont permis d'illustrer une des technologies utilisées pour identifier de nouvelles cibles. D'autres techniques sont mises en œuvre et contribuent à l'interprétation biologique

(Figure 13). En lien avec l'analyse de la littérature, ce travail aboutit à la sélection d'une cible thérapeutique qu'on va chercher à moduler par les petites molécules chimiques pour mettre au point un médicament.

Si on replace ces études dans le cadre du développement d'un médicament, elles sont situées au tout début des étapes de recherche (en rouge sur la Figure 14). Le processus de mise au point du médicament est très long, avec des coûts qui augmentent de manière exponentielle, en particulier quand on atteint les phases de développement clinique et d'évaluation chez les patients.

Concentrons-nous sur ces premières étapes de la recherche (Figure 15). Nous venons de voir la *sélection de la cible*, c'est-à-dire de la

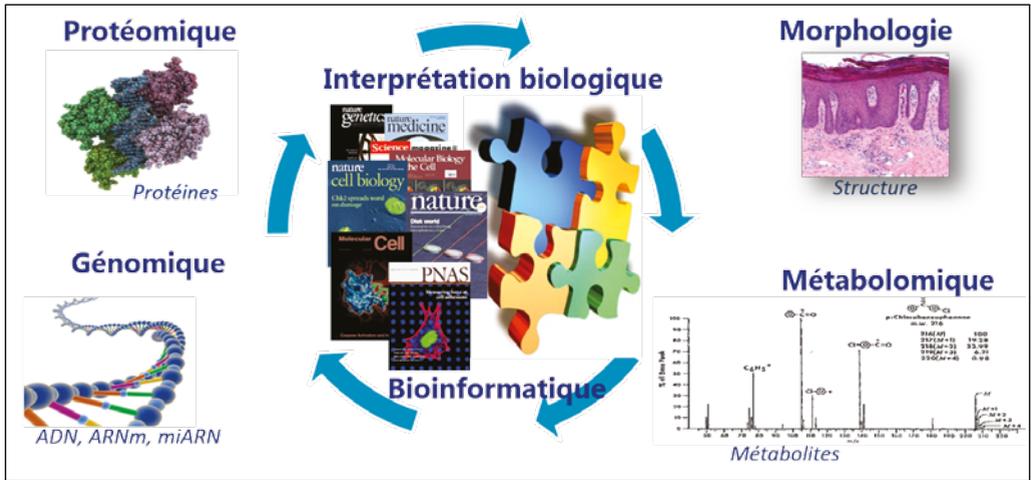


Figure 13

Le processus de recherche et sélection de cibles thérapeutiques.

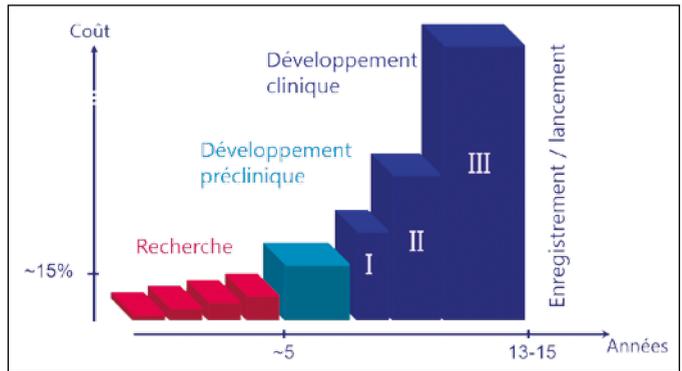


Figure 14

Les coûts augmentent de manière exponentielle dans les phases de recherche et de développement d'un médicament.

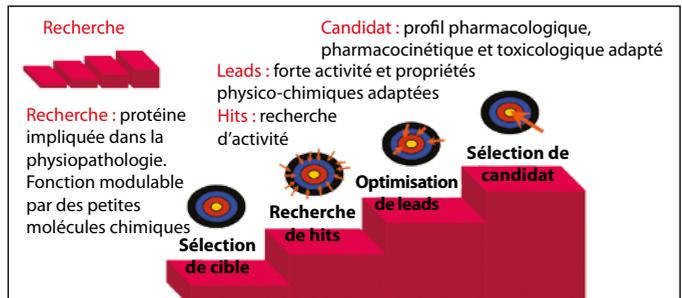


Figure 15

Les premières étapes de la recherche d'un médicament.

protéine impliquée dans la physiopathologie. L'objectif de moduler son action : est alors d'identifier une petite molécule chimique capable par exemple, si la cible est une enzyme, une molécule capable d'inhiber son activité.

On passe alors à l'étape de *recherche des premières molécules actives*, appelées « hits », selon le terme anglais. Ces hits sont ensuite optimisés par des chimistes médicaux pour aboutir à des « leads », qui ont à la fois une forte activité et des propriétés physico-chimiques adaptées à la voie d'administration choisie.

Parmi les leads optimisés, le candidat clinique sélectionné sera celui qui a non seulement un profil pharmacologique optimal pour l'efficacité dans les modèles non cliniques, mais également un profil pharmacocinétique garantissant une bonne distribution dans l'organisme par rapport à l'effet recherché, et un profil toxicologique adapté.

L'étape d'optimisation des leads (Figure 16) permet d'évaluer les relations entre la structure, l'activité et les propriétés des molécules. C'est un processus itératif, qui est présenté dans le *Chapitre d'après la conférence de C. Bouix-Peter* dans cet ouvrage *Chimie, dermo-cosmétique et beauté* (EDP Sciences, 2017). Les chimistes doivent prendre en compte toutes les informations qui proviennent de la cascade

d'évaluation, pour bâtir de nouvelles hypothèses, modifier leurs molécules, et au fur et à mesure des cycles d'évaluation, arriver à une molécule optimisée qui corresponde à leur cahier des charges.

Dans cette *étape d'évaluation*, les molécules sélectionnées sont évaluées dans des tests de plus en plus complets au fur et à mesure de l'avancement du projet (Figure 17). Au début, des tests moléculaires simples sont réalisés *in vitro*, pour évaluer l'activité des hits/leads sur l'enzyme, si on reprend l'exemple choisi.

Des tests cellulaires fonctionnels sont ensuite réalisés *in vitro*, sur des cellules pertinentes par rapport à la pathologie étudiée. Si on s'intéresse au psoriasis, on peut par exemple tester un effet sur la prolifération des kératinocytes, ou sur la différenciation des lymphocytes T selon la cible considérée. On utilise ensuite des modèles tissulaires, dans lesquels l'épiderme ou la peau sont reconstruits *in vitro* en trois dimensions (voir les *Chapitres de S. Del Bino et J. Leclaire* dans *Chimie, dermo-cosmétique et beauté*).

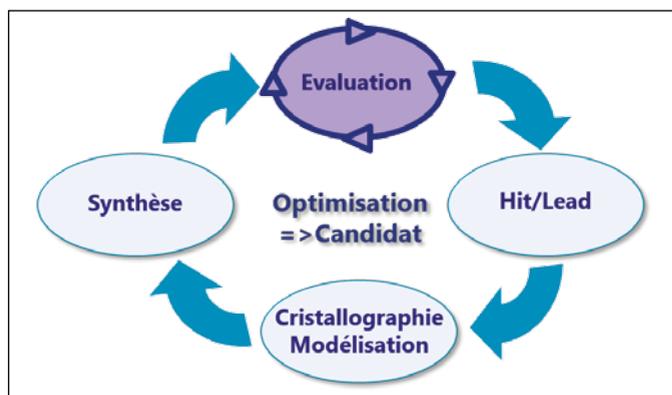


Figure 16

Recherche de hits/leads et optimisation en chimie médicinale.

Certains tests pharmacologiques sont également conduits sur des modèles de peau *ex vivo*, dans lesquels la peau issue de chirurgie plastique est maintenue fonctionnelle en organo-culture.

Les molécules les plus actives sont ensuite évaluées dans des modèles d'efficacité qui reproduisent chez l'animal les caractéristiques de la pathologie ciblée (par exemple, un modèle qui reproduit chez la souris les caractéristiques du psoriasis : **Figure 17**).

En parallèle de toutes ces analyses pharmacologiques, qui mesurent l'activité des molécules, une série de tests *in vitro* évalue de manière précoce la distribution de la molécule dans l'organisme et l'absence d'alerte de toxicité. On parle de tests d'« early ADMET » (Absorption, Distribution, Métabolisme, Élimination et Toxicité). Par exemple,

pour une application topique, on pourra évaluer la pénétration cutanée des actifs et s'assurer que les molécules ne sont pas phototoxiques.

4.2. L'évaluation clinique

La molécule candidate sélectionnée est alors prête pour entrer dans les *phases d'évaluation clinique*, qui suivent la réglementation pour les produits pharmaceutiques (**Figure 18**). Les études de phase 1 sont réalisées chez des volontaires sains ; leur objectif est de s'assurer de la tolérance au produit et d'étudier sa pharmacocinétique, c'est-à-dire comment il se distribue dans l'organisme et en particulier dans la peau.

Les premières études chez les patients sont des études de phase 2, où l'on va toujours s'intéresser à la sécurité mais aussi à l'efficacité. Dans ces

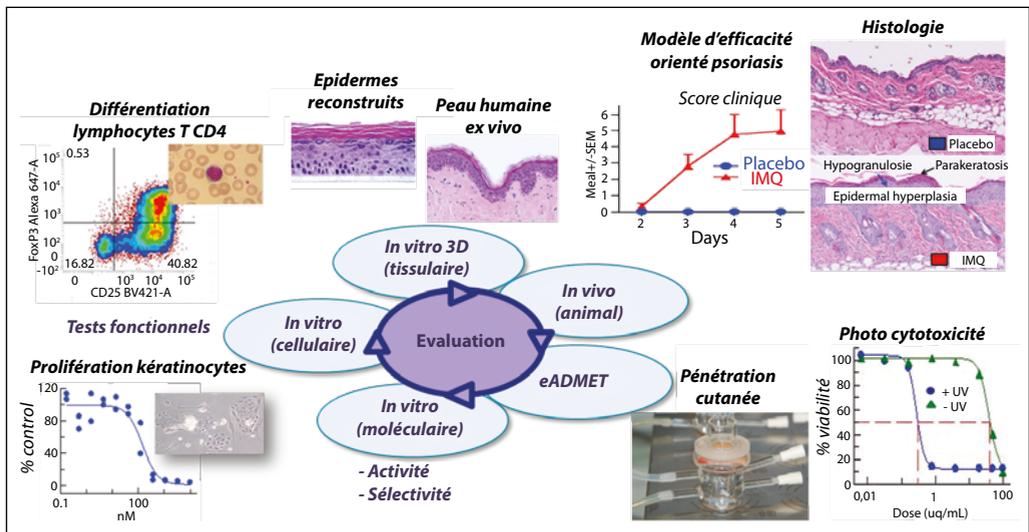


Figure 17

Recherche de hits/leads et optimisation. Processus itératif d'évaluation des molécules dans la recherche de médicaments contre les maladies de la peau.

études, on évalue en général l'efficacité de plusieurs doses pour choisir la dose qui sera utilisée dans les études de phase 3. Celles-ci sont des études sur un grand nombre de patients, qui confirment à la fois l'efficacité et la sécurité, et qui souvent comparent le nouveau médicament à un standard déjà sur le marché.

En parallèle de ces études cliniques, se déroule tout un programme de développement non clinique, qui évalue la toxicité de la molécule chez l'animal et permet de calculer une marge de sécurité pour s'assurer que les patients sont en sécurité au cours de ces essais.

L'ensemble de tout ce plan de développement clinique et non clinique est construit en lien direct avec les autorités de santé et servira de support pour le dossier d'enregistrement.

Le principal enjeu dans les phases précoces de

développement des médicaments est d'évaluer et maîtriser le risque le plus tôt possible, avant d'entamer les phases les plus coûteuses. Dès les étapes précoces, il faut s'assurer que les résultats générés dans les modèles non cliniques seront reproduits dans la peau humaine pour gagner en confiance dans le mécanisme d'action qui est en train d'être évalué. Dans ce but, des études de « preuve de mécanisme » sont réalisées le plus tôt possible afin de s'assurer que le candidat médicament atteint bien sa cible dans la peau. Cela peut être mené par exemple en utilisant des biomarqueurs d'engagement de la cible. Par exemple, si la cible est une enzyme et qui doit diminuer la quantité de TNF alpha, on peut mettre en place un modèle pharmacologique clinique dans lequel le TNF alpha est induit par un stimulus chez le volontaire sain, et vérifier que

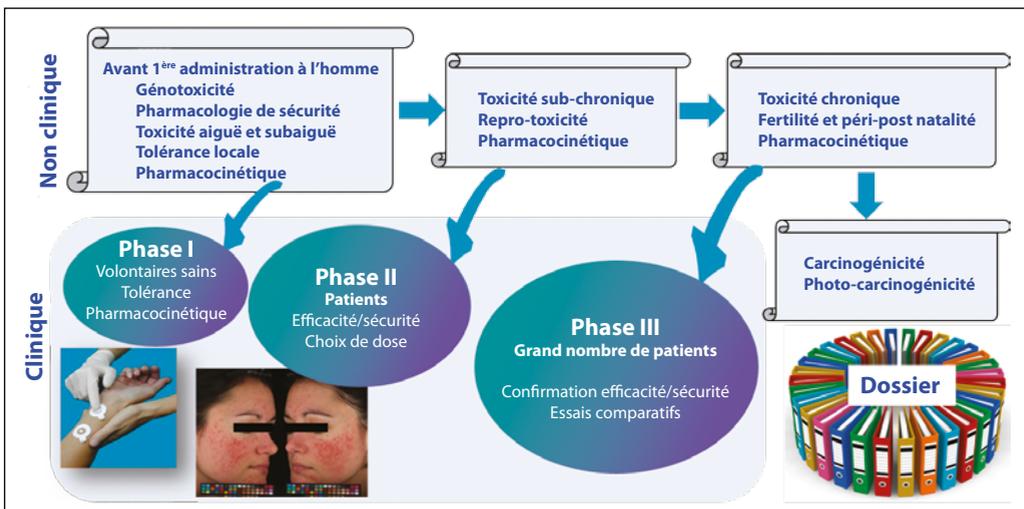


Figure 18

Les phases de développement d'un médicament.

la molécule choisie est bien capable de diminuer le TNF localement dans la peau. Ces études sont en général assez courtes, et les prérequis de toxicologie pour les conduire sont limités ; leur coût reste donc limité.

Ces études de preuve de mécanisme vont donner confiance avant de progresser vers des études de « *preuve de concept* ». Ce sont les premières études réalisées sur le patient afin de tester l'hypothèse de départ. Le but est de vérifier que l'administration

du candidat médicament, dont on s'est assuré qu'il engageait bien sa cible, se traduit par un bénéfice clinique chez le patient. En général, ces premières études sont conduites sur un nombre de patients relativement faible pour avoir le plus rapidement possible la confirmation de l'intérêt de l'approche. Pour des molécules administrées par voie topique, on utilise souvent des designs intra-individuels, c'est-à-dire que le patient est son propre contrôle. Si on reprend l'exemple du psoriasis, on peut, sur la même plaque d'un patient, évaluer par exemple deux concentrations de la molécule active par rapport à son placebo et par rapport à un produit de référence actif dans le psoriasis (*Figure 19*).

Figure 19

Étude de preuve de concept en design intra-individuel dans le psoriasis.



Vers une meilleure compréhension des pathologies de la peau

Bien que facilement accessibles, beaucoup de pathologies dermatologiques courantes ont longtemps été mal caractérisées. Les résultats cliniques des biothérapies et la caractérisation moléculaire des lésions permettent aujourd'hui de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques sous-jacents et d'envisager de nouvelles thérapeutiques plus ciblées.