

## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **02 octobre 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Emma FRAILLON**

Titre de la thèse : Rôle du canal calcique TRPV3 dans la physiopathologie du psoriasis.

### Résumé



Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique caractérisée par des poussées de plaques erythémato-squameuses délimitées et localisées dont l'incidence mondiale varie de 0,09 à 9,1%. Cette affectation cutanée résulte d'un dysfonctionnement dans la communication entre les kératinocytes de l'épiderme et les cellules immunitaires, entraînant une boucle inflammatoire chronique. Si des progrès significatifs ont été réalisés dans la compréhension du rôle des cellules immunitaire dans le psoriasis, l'implication des kératinocytes dans l'inflammation associée à cette pathologie reste largement inexplorée. Les kératinocytes expriment divers récepteurs sensoriels, tels que les membres de la famille TRPV (Transient Receptor Potential Vanilloid), notamment TRPV3, un canal cationique non sélectif fortement perméable au calcium. Diverses études ont démontré que des mutations gains de fonction de TRPV3 étaient responsables de l'apparition d'une maladie inflammatoire chronique rare connue sous le nom du syndrome d'Olmsted, qui présente de nombreuses caractéristiques communes avec le psoriasis. De plus, TRPV3 est également retrouvé surexprimé et hyperactif (flux calcique augmenté) dans une autre maladie inflammatoire chronique de la peau, la dermatite atopique. Enfin, la stimulation pharmacologique de TRPV3 in vitro donne lieu à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, renforçant ainsi l'hypothèse de l'implication de TRPV3 dans l'inflammation cutanée. Malgré ces observations, la contribution de TRPV3 à l'inflammation du psoriasis reste très peu étudiée. L'objectif de cette thèse était donc de caractériser l'implication de TRPV3 dans l'inflammation psoriasique, à travers différents modèles d'études in vitro et in vivo. Nous avons démontré que l'expression de TRPV3 était significativement augmentée dans l'épiderme psoriasique humain par rapport à l'épiderme sain, ainsi que dans différents modèles expérimentaux de psoriasis (cellulaires et modèle murin). De plus, des expériences d'imagerie calcique réalisées sur des cultures de kératinocytes primaires humains exposés à des cytokines pro-

inflammatoires typiques du psoriasis (IL-17A, IL-22, IL-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$  et Oncostatine M) nous ont permis de démontrer que le flux calcique dépendant de TRPV3 était également augmenté dans ce contexte inflammatoire. Enfin, l'induction d'une dermatite psoriasiforme par application topique d'Imiquimod (IMQ) sur des souris sauvages (WT) et sur des souris déficientes pour Trpv3 (Trpv3-KO) a mis en évidence que TRPV3 était capable de réguler différents mécanismes impliqués dans l'inflammation du psoriasis, notamment la différenciation épidermique, la fonction barrière cutanée mais également la sécrétion de cytokines clés de la maladie ainsi que le recrutement de lymphocytes Th17 sur le site lésionnel. En conclusion, le canal calcique TRPV3 joue un rôle prépondérant dans la régulation de l'inflammation psoriasique, représentant ainsi une cible thérapeutique intéressante pour le traitement de cette pathologie.

**Mots-clés :** Peau, Kératinocytes, Calcium, Inflammation, Psoriasis,