

LE SYNDROME PSORIASIS AVEC SES COMORBIDITÉS

C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (1, 2), G.E. PIÉRARD (3, 4), P. DELVENNE (5), T. HERMANNNS-LÉ (6, 7)

RÉSUMÉ : La reconnaissance d'une pathologie complexe associant le psoriasis cutané à ses comorbidités a beaucoup évolué au cours des dernières années. Au-delà des lésions cutanées, l'arthrite psoriasique, le syndrome métabolique, le diabète de type II, la maladie cardio-vasculaire, des pathologies inflammatoires digestives, ainsi que certains cancers représentent un groupe d'affections chroniques systémiques. Cette pathologie est initiée et entretenue par un mécanisme immunitaire impliquant les lymphocytes Th1, Th17 et Th22. La reconnaissance de ce syndrome complexe indique que l'impact clinique du psoriasis n'est pas cantonné exclusivement à la peau.

MOTS-CLÉS : *Psoriasis - Maladie cardio-vasculaire - Maladie de Crohn - Syndrome métabolique - Arthrite psoriasique*

PSORIASIS SYNDROME WITH ITS COMORBIDITIES

SUMMARY : The recognition of a complex disorder associating skin psoriasis and its comorbidities has considerably progressed over recent years. Beyond the skin lesions, psoriatic arthritis, the metabolic syndrome, type II diabetes, cardiovascular disease, inflammatory bowel diseases, and some cancers represent a group of chronic systemic disorders. The process is initiated and sustained by an immunological pathway involving Th1, Th17 and Th22 lymphocytes. The recognition of this complex disorder indicates that the clinical impact of psoriasis is not exclusively limited to the skin only.

KEYWORDS : *Psoriasis - Cardiovascular disease - Crohn's disease - Metabolic syndrome - Psoriatic arthritis*

Les générations anciennes ont cru que le psoriasis était le prototype d'un trouble primitif de la prolifération de l'épiderme. Ce concept a vacillé lors de la reconnaissance de perturbations fonctionnelles des lymphocytes Th1, Th17 et Th22, ainsi que de l'activation de cellules dendritiques plasmocytoïdes CD123 (1). La maladie est alors apparue comme une dermatose inflammatoire chronique. Sa prévalence est estimée entre 0,6 et 4,8 % selon les populations étudiées.

La physiopathologie du psoriasis repose sur une prédisposition génétique qui est activée par divers facteurs environnementaux et probablement par l'alcoolisme, le tabagisme et l'excès pondéral. Il est connu de longue date par les cliniciens que les manifestations cutanées du psoriasis sont accompagnées d'une manière accrue par diverses comorbidités correspondant à un ensemble de pathologies inflammatoires

chroniques internes. Celles-ci surviennent avec une fréquence accrue chez les patients psoriasiques par rapport au reste de la population. De telles associations ont été particulièrement étudiées ces dernières années. Il en résulte que le concept du psoriasis en tant que maladie systémique a progressivement acquis des fondements solides. L'état inflammatoire chronique serait le point commun unissant tous ces problèmes de comorbidité (2, 3).

COMPLEXITÉ DES COMORBIDITÉS DU PSORIASIS

Diverses affections sont réputées être éventuellement des comorbidités du psoriasis. Il en est deux qui se manifestent au niveau de la peau. A l'heure actuelle, on reconnaît la pustulose palmo-plantaire (4) et l'alopecie psoriasique (1, 5, 6). La morbidité de ces atteintes est parfois sévère entraînant la dégradation de la qualité de vie.

Il y a une trentaine d'années, une étude observationnelle a rapporté la diversité d'autres comorbidités systémiques au psoriasis en soulignant la fréquence accrue de l'obésité, du diabète, du cancer et de l'infarctus du myocarde chez les femmes psoriasiques (7). Plus récemment, une approche thérapeutique globale de certaines manifestations du syndrome psoriasique a été explorée en partie (1, 8). Les antagonistes du TNF- α pourraient y représenter une voie thérapeutique stimulante (tableau I).

(1) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire, (5) Professeur, Chef de Service, (6) Maître de Conférence, Université de Liège et Consultant Expert Clinique, Service de Dermatopathologie, Unilab Lg, CHU de Liège.

(2) Chef de Service, CHR hutois, Service de Dermatologie, Huy.

(3) Professeur invité, Laboratoire LABIC, Département des Sciences Cliniques, Université de Liège.

(4) Professeur honoraire, Université de Franche-Comté, Besançon, France.

(7) Dermatologue, Unité de Dermatologie, Centre de Diagnostic, Verviers.

TABLEAU I. COMORBIDITÉS DU PSORIASIS

Pustulose palmo-plantaire
Alopécie psoriasique
Arthrite psoriasique
Syndrome métabolique, hypercholestérolémie, hypertension
Diabète de type II
Maladie cœliaque, maladie de Crohn
Maladie cardiovasculaire, infarctus du myocarde
Cancers
Dépression

ARTHROPATHIES DU SYNDROME PSORIASIS

Une arthrite psoriasique est observée chez 10 à 30% des patients souffrant d'une atteinte cutanée par le psoriasis (9). Cette comorbidité est reconnue depuis de nombreuses années. Les altérations fonctionnelles sont progressives (10) et une uvéite accompagne parfois cette pathologie. Une mortalité accrue a été rapportée chez les patients souffrant d'arthrite psoriasique. C'est la sévérité du syndrome psoriasique avec ses conséquences biologiques et thérapeutiques qui en serait l'origine.

ASPECTS CARDIOVASCULAIRES DU SYNDROME PSORIASIS

La maladie cardiovasculaire pouvant accompagner le psoriasis est responsable d'un grand excès de morbidité et de mortalité. Plusieurs études ont été menées parmi des populations psoriasiques européennes. Il a été montré en Grande Bretagne que des patients psoriasiques avaient un risque accru d'infarctus du myocarde qui variait avec l'âge et la sévérité de la dermatose (11). Le risque relatif (RR) s'établissait entre 1,08 et 3,10 pour le psoriasis indépendamment des autres facteurs de risque cardiaque. Il apparaît que RR était le plus élevé pour des sujets jeunes présentant un psoriasis sévère. Le risque d'infarctus du myocarde était également élevé chez les femmes ayant débuté leur psoriasis à un âge jeune et le gardant pendant une période prolongée en association avec une arthrite psoriasique.

Le méthotrexate et les antagonistes du TNF- α sont des traitements reconnus du psoriasis étendu. Ces médicaments réduisent également les risques liés à une atteinte cardiovasculaire. En revanche, la ciclosporine semble accroître le risque cardiovasculaire. Il faut remarquer que le RR lié à la combinaison entre psoriasis, hypertension et hypercholestérolémie reste modéré (12). En cas de psoriasis sévère chez de jeunes patientes, le risque de thrombo-embolies veineuses semble accru (13).

PSORIASIS, DIABÈTE ET SYNDROME MÉTABOLIQUE

Un ensemble d'études explorant l'association du psoriasis et du diabète de type II suggère que l'odds ratio est de l'ordre de 1,1 à 2,8. Des études non ajustées pour des facteurs déconcertants ont rapporté un RR entre 1,33 et 1,63 (12, 14, 15). Cependant, une étude plus récente a révélé un accroissement modéré de RR à une valeur de 1,26 entre psoriasis et diabète de type II (16). L'effet potentiel des traitements du psoriasis (corticostéroïdes, antagonistes du TNF- α) n'a cependant pas été pris en compte dans ces évaluations.

L'association entre psoriasis et syndrome métabolique est d'actualité (17) et mériterait une évaluation épidémiologique à large échelle.

PSORIASIS ET CANCER

Une étude menée en Suède a montré que le rapport d'incidence de divers cancers était supérieur chez les patients psoriasiques par rapport à la population générale (18). Le RR atteignait 2,8 pour les cancers oro-pharyngiens, 2,1 pour les poumons, 1,9 pour le foie, 1,6 pour le pancréas et les reins et 1,4 pour la vessie. En revanche, ailleurs, il apparaissait diminué pour le mélanome. L'alcoolisme, le tabagisme et l'obésité représentent des facteurs de risque partagés entre le psoriasis et certains de ces cancers. Tous les auteurs ne partagent cependant pas l'opinion d'un risque accru de cancers chez les patients psoriasiques.

PSORIASIS ET PATHOLOGIES INFLAMMATOIRES DIGESTIVES

Des affections digestives inflammatoires telles que la maladie de Crohn et la colite ulcéro-hémorragique partagent des prédispositions génétiques communes avec le psoriasis (19-21). La fréquence de ces affections serait environ 1,5 fois supérieure chez les patients psoriasiques par rapport à la population générale. De surcroît, les patients psoriasiques atteints d'une pathologie digestive inflammatoire sont communément porteurs d'autres comorbidités psoriasiques (21, 22).

La maladie coeliaque de l'intestin grêle partage avec le psoriasis la région interleukine (IL)-23R (19). L'association clinique entre ces deux affections a de plus été rapportée (23).

PATHOBIOLOGIE DU SYNDROME PSORIASIS

L'histopathologie du psoriasis est caractérisée par un épiderme intensément hyperprolifératif et par un œdème du derme papillaire au sein duquel les capillaires sont dilatés et tortueux. Un infiltrat inflammatoire est riche en lymphocytes T, monocytes-macrophages et polynucléaires neutrophiles. Conceptuellement, cet ensemble signe une maladie inflammatoire de nature auto-immune.

Au-delà de l'immunophénotypage de type Th1 avec absence de réponse Th2 (atopie) dans le psoriasis cutané, les comorbidités de type arthrite psoriasique et maladie de Crohn sont de même nature. La similitude de la pathobiologie apparente de ces affections apparaissant associées sur le plan épidémiologique contribue à considérer cet ensemble de pathologies comme faisant partie d'un syndrome qui ouvre la porte à de nouvelles voies thérapeutiques.

Dans les manifestations systémiques du syndrome psoriasis, nous n'en sommes qu'au stade des évaluations épidémiologiques et de leurs validations. Dans les tissus affectés, tout porte à croire que certains lymphocytes T et des polynucléaires neutrophiles sont impliqués. Il faudrait rechercher et identifier l'une ou l'autre chémokine présente concomitamment dans les tissus atteints. Il faudrait ensuite rechercher des agents bloqueurs ou antagonistes agissant au site des récepteurs cellulaires aux chémokines incriminées. Si cet effet aboutit effectivement en une réduction de l'état clinique inflammatoire et de ses dégâts provoqués, nous aurions enfin l'espoir d'avoir vaincu le syndrome psoriasis.

LE SYNDROME PSORIASIS ET LES CHÉMOKINES

Les chémokines, qui sont des cytokines chémoattractantes, forment une large famille de molécules régulant le recrutement et l'activation de nombreux types cellulaires impliqués dans les réactions immunitaires. Par conséquent, ces molécules contribuent notamment au développement des pathologies inflammatoires impliquant l'afflux de leucocytes et de lymphocytes dans certains tissus.

L'identification moléculaire des chémokines a débuté il y a une trentaine d'années par la reconnaissance de IL-8 en tant que facteur attractant des neutrophiles. Une grande similitude est apparue avec une chémokine ciblant les monocytes. Cependant, elles font partie respectivement des α - et des β - chémokines. D'autres

familles de chémokines, parmi lesquelles celles contrôlant les lymphocytes ont été identifiées par la suite. A ce jour, plusieurs dizaines ont été distinguées.

D'une manière simple, les α - chémokines sont traditionnellement impliquées dans des réactions aiguës impliquant des polynucléaires neutrophiles. En revanche, les β - chémokines sont censées agir sur d'autres populations leucocytaires impliquant les monocytes, les polynucléaires basophiles et éosinophiles ainsi que des lymphocytes T. Une telle distinction fonctionnelle entre des chémokines de structures moléculaires différentes n'est cependant pas précise à ce point dans toutes les pathologies. Toutes les avancées en ce domaine conduisent au développement de thérapeutiques ciblées beaucoup plus spécifiques et puissantes que les traitements anti-inflammatoires d'antan.

IMPLICATIONS DU CONCEPT SYNDROME PSORIASIS ET COMORBIDITÉS

De nombreuses études observationnelles ont souligné la connexion entre le psoriasis cutané et un ensemble de ses comorbidités. Cependant, des études sont encore attendues en ce domaine car la problématique est complexe à analyser (24, 25). Les biais de sélection des patients dans la plupart des études sont communs. La confirmation objective du diagnostic de psoriasis et de ses apparentes comorbidités est en fait souvent absente. Ceci peut grandement altérer les conclusions de ces travaux.

A ce jour, il semble établi que le psoriasis confère un risque accru d'arthrite, d'infarctus du myocarde et probablement du syndrome métabolique chez des patients jeunes psoriasiques sévères. L'association entre psoriasis et cancers ou pathologies digestives inflammatoires n'est pas à ce jour appuyée par des études de cohorte. Seule une petite fraction du public est informée des effets systémiques du psoriasis sur la santé en général. En particulier, les patients atteints de psoriasis sévère devraient être informés du risque cardiovasculaire et recevoir les conseils adéquats de prévention (25).

BIBLIOGRAPHIE

1. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Szepetiuk G, et al.— The therapeutic potential of TNF- α antagonists for skin psoriasis comorbidities. *Expert Opin Biol Ther*, 2010, **10**, 1197-1208.
2. Christophers E.— Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol*, 2007, **25**, 529-534.

3. Davidovici BB, Sattar N, Prinz J, et al.— Psoriasis and systemic inflammatory diseases : potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol*, 2010, **130**, 1785-1796.
4. Hermanns-Lê T, Berardesca E, Piérard GE, et al.— Challenging regional psoriasis and ustekinumab biotherapy. Impact of the patterns of disease. *J Biomed Biotechnol*, 2012, **2012**, 413767.
5. Piérard-Franchimont C, Petit L, Loussouarn G, et al.— The hair eclipse phenomenon : sharpening the focus on the hair cycle chronobiology. *Int J Cosmet Sci*, 2003, **25**, 295-299.
6. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Marks R, et al.— EEMCO guidance for the assessment of hair shedding and alopecia. *Skin Pharmacol Physiol*, 2004, **17**, 98-110.
7. Lindegard B.— Diseases associated with psoriasis in a general population of 159,200 middle-aged, urban, native Swedes. *Dermatologica*, 1986, **172**, 298-304.
8. Piérard-Franchimont C, Henry F, Szepetiuk G, et al.— Comment je traite... des comorbidités du psoriasis par la biothérapie anti-TNF- α de type adalimumab (Humira®). *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 545-548.
9. Radtke MA, Reich K, Blome C, et al.— Prevalence and clinical features of psoriatic arthritis and joint complaints in 2009 patients with psoriasis : results of a German national survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009, **23**, 683-691.
10. Gottlieb AB, Mease PJ, Mark Jackson J, et al.— Clinical characteristics of psoriatic arthritis and psoriasis in dermatologists' office. *J Dermatol Treat*, 2006, **17**, 279-287.
11. Gelfand JM, Azfar RS, Mehta NN.— Psoriasis and cardiovascular risk: strength in numbers. *J Invest Dermatol*, 2010, **130**, 919-922.
12. Qureshi AA, Choi HK, Setty AR, et al.— Psoriasis and the risk of diabetes and hypertension : a prospective study of US female nurses. *Arch Dermatol*, 2009, **145**, 379-382.
13. Ahlehoff O, Gislason GH, Lindhardsen J, et al.— Psoriasis carries an increased risk of venous thromboembolism: a Danish nationwide cohort study. *PLoS ONE*, 2011, **6**, e18125.
14. Kaye JA, Li L, Jick SS.— Incidence of risk factors for myocardial infarction and other vascular diseases in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*, 2008, **159**, 895-902.
15. Solomon DH, Love TJ, Canning C, et al.— Risk of diabetes among patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis. *Ann Rheum Dis*, 2010, **69**, 2114-2117.
16. Li WQ, Han JL, Manson JE, et al.— Psoriasis and risk of nonfatal cardiovascular disease in U.S. women : a cohort study. *Br J Dermatol*, 2012, **166**, 811-818.
17. Piérard-Franchimont C, Quatresooz P, Piérard GE, et al.— La comorbidité psoriasis – syndrome métabolique, une maladie multigénique complexe. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 337-340.
18. Boffetta P, Gridley G, Lindelöf B.— Cancer risk in a population-based cohort of patients hospitalized for psoriasis in Sweden. *J Invest Dermatol*, 2001, **117**, 1531-1537.
19. Einarsdottir E, Koskinen LL, Dukes E, et al.— IL23R in the Swedish, Finnish, Hungarian and Italian populations: association with IBD and psoriasis, and linkage to celiac disease. *BMC Med Genet*, 2009, **10**, 8.
20. Naldi L, Mercuri SR.— Epidemiology of comorbidities in psoriasis. *Dermatol Ther*, 2010, **23**, 114-118.
21. Binus AM, Han J, Qamar AA, et al.— Associated comorbidities in psoriasis and inflammatory bowel disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012, **26**, 644-650.
22. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF.— The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Br J Dermatol*, 2005, **161**, 1331-1334.
23. Birkenfeld S, Dreiherr J, Weitzman D, et al.— Coeliac disease associated with psoriasis. *Br J Dermatol*, 2009, **161**, 1331-1334.
24. Nijsten T, Wakkee M.— Complexity of the association between psoriasis and comorbidities. *J Invest Dermatol*, 2009, **129**, 1601-1603.
25. Gelfand JM, Mehta NN, Langan SM.— Psoriasis and cardiovascular risk: strength in numbers. *J Invest Dermatol*, 2011, **131**, 1007-1010.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. C. Franchimont, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
Email : claudine.franchimont@ulg.ac.be