

LE DOSSIER

Maladies auto-inflammatoires

Maladies auto-inflammatoires et psoriasis

RÉSUMÉ: Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique polymorphe. Il s'agit d'une maladie multifactorielle faisant intervenir des facteurs environnementaux et une réaction immunitaire excessive chez des sujets présentant une prédisposition génétique.

Récemment, l'analyse immunogénétique des formes pustuleuses aiguës généralisées de transmission autosomale récessive a amené à reconsidérer la place du psoriasis au sein des maladies auto-inflammatoires, c'est-à-dire des maladies systémiques présentant des anomalies génétiques des voies de l'immunité innée. Les formes polygéniques comme le psoriasis en plaques pourraient également s'intégrer dans ces syndromes.



→ E. SBIDIAN

Service de Dermatologie,
CIC-thérapeutique, Hôpitaux
universitaires Henri-Mondor,
CRÉTEIL.

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique fréquente qui touche préférentiellement la peau et les articulations. C'est une maladie multifactorielle qui fait intervenir des facteurs environnementaux et une prédisposition génétique polygénique, avec plusieurs loci de susceptibilité (PSORS1 à 10) [1]. Les anomalies précises et notamment les gènes impliqués ne sont pas tous identifiés.

Le psoriasis en plaque de type I (familial à début précoce représentant 75 % des patients) est associé dans 30 à 50 % des cas à PSORS1 (et notamment l'allèle de susceptibilité HLA-Cw*0602), alors qu'il n'est pas associé au psoriasis de type II (sporadique à début tardif). Récemment, une mutation unique a été identifiée dans le domaine CARD14 (*caspase recruitment domain 14*) d'une famille européenne et d'une famille taïwanaise, avec une transmission mendélienne du psoriasis. Cette mutation "gain de fonction" entraîne une *upregulation* de la voie NF-KB et d'autres gènes activateurs de psoriasis dans les kératinocytes [2].

Les phénotypes cutanés du psoriasis [3] sont variés ; il s'agit d'une maladie poly-

morphe. On distingue le psoriasis en plaques (forme la plus fréquente : 80 % des patients) localisé ou diffus principalement développé sur les coudes, les genoux, les tibias, l'ombilic, la région lombo-sacrée et le scalp (zones "bastion"). Les plaques peuvent également atteindre les zones séborrhéiques du visage (sébo-psoriasis) et les plis (psoriasis inversé).

On distingue également les autres formes diffuses ou sévères de psoriasis comme le psoriasis en gouttes (lésions érythémato-squameuses infracentimétriques prédominant sur le tronc et la racine des membres, survenant de façon aiguë après une infection ORL virale ou bactérienne et évoluant sur 3 à 4 mois [4]). Cette forme clinique est très nettement associée au phénotype HLA-Cw*0602 [1].

Le psoriasis érythrodermique est également une forme diffuse avec une extension des lésions à plus de 90 % de la surface corporelle. Enfin, les psoriasis pustuleux constituent une forme diffuse et parfois extrêmement sévère du psoriasis. La pustulose palmoplantaire, fréquente chez les femmes tabagiques à partir de 40 ans est caractérisée par des

LE DOSSIER

Maladies auto-inflammatoires

plaques érythémateuses, une hyperkératose et des pustules aseptiques. Elle n'est pas associée au phénotype HLA-Cw*0602, mais une histoire familiale ou personnelle de psoriasis en plaques est retrouvée dans 20 % des cas [5].

L'acrodermatite continue d'Hallopeau est une éruption pustuleuse chronique, développée sur l'extrémité des doigts et des orteils suite à un traumatisme. L'atteinte de la matrice et du lit de l'ongle entraîne une onychodystrophie, voire une anonychie. Une ostéolyse distale de la dernière phalange peut être observée. L'atteinte peut être limitée aux doigts ou s'étendre vers le dos des mains, les avant-bras ou les pieds. L'évolution vers une forme pustuleuse généralisée de psoriasis est possible. L'acrodermatite continue est plus fréquemment observée chez les femmes à partir de 40 ans [6].

Enfin, le psoriasis pustuleux généralisé (PPG) inclut la forme aiguë érythrodermique (de Von Zumbusch), forme sévère mettant en jeu le pronostic vital et la forme annulaire (type Milian Katchoura) subaiguë ou chronique d'évolution favorable (**fig. 1**). Le PPG de von Zumbusch est caractérisé par des poussées successives, associant une altération de l'état général marquée avec une fièvre élevée, une érythrodermie avec peau inflammatoire et douloureuse surmontée de multiples pustules aseptiques. Le facteur déclenchant est le plus souvent un épisode infectieux [7].

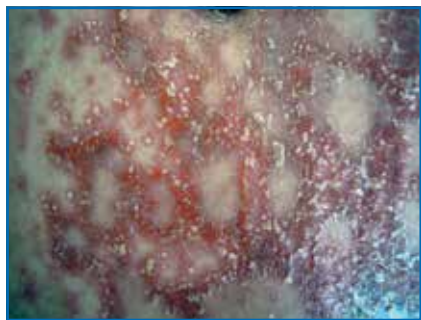


FIG. 1: Poussée de psoriasis pustuleux.

Physiopathologie

Le modèle actuellement proposé pour la physiopathologie du psoriasis, chez des sujets génétiquement prédisposés, est une réaction immunitaire inflammatoire contre des auto-antigènes de la peau déclenchée par des stimuli externes, dans laquelle les cellules dendritiques et les lymphocytes T jouent un rôle central [3, 8, 9]. Leurs interactions entraînent la libération de cytokines, de chimiokines et de facteurs de croissance déclenchant à la fois la prolifération et la différenciation anormale de kératinocytes, mais aussi l'angiogenèse. L'activation persistante de ces cellules aboutit à la chronicisation des lésions de psoriasis.

Maladies auto-inflammatoires monogéniques et psoriasis

Récemment, l'analyse immunogénétique des formes pustuleuses généralisées de von Zumbusch a amené à reconsidérer la place du psoriasis au sein des maladies auto-inflammatoires (maladies systémiques présentant des anomalies génétiques des voies de l'immunité innée). En effet, le syndrome DITRA (*deficiency of interleukin-36 receptor antagonist*) a initialement été caractérisé dans des formes familiales de PPG de transmission autosomale récessive [10] puis dans des formes sporadiques [11]. Il s'agit d'une maladie causée par des mutations de l'antagoniste du récepteur de l'IL36, appartenant à la famille de l'interleukine 1, entraînant une augmentation de la production des protéines de l'inflammation innée notamment de l'IL8 et du TNF α .

Un autre syndrome appartenant aux maladies auto-inflammatoires présente des caractéristiques cutanées similaires. Il s'agit du syndrome DIRA (*deficiency of interleukin-1 receptor antagonist*), décrit en 2009 et transmis de manière autosomale récessive. Il est causé par des muta-

tions du récepteur antagoniste de l'IL1, résultant en une activation incontrôlée de la production d'IL1 α et IL1 β [12]. Le syndrome est caractérisé par une pustulose cutanée généralisée, une ostéomyélite multifocale, une périostite ainsi que des malformations osseuses se manifestant immédiatement après la naissance.

Enfin, une mutation unique dans le domaine CARD14 (*caspase recruitment domain 14*) a été rapportée dans une forme monogénique infantile de PPG appelé le syndrome CAMPS (*CARD-mediated pustular psoriasis*). Cette mutation entraîne une augmentation du niveau de transcrits de la voie NF-KB et d'autres gènes activateurs de psoriasis dans les kératinocytes (IL8, IL36...) [2].

Au-delà des formes monogéniques, les formes polygéniques multifactorielles

Le point commun de ces trois syndromes auto-inflammatoires est la présence chez les patients d'une dermatose constituée de lésions pustuleuses neutrophiliques aseptiques. Ces syndromes auto-inflammatoires neutrophiliques monogéniques incluent d'autres dermatoses neutrophiliques (en particulier le *pyoderma gangrenosum* dans le cadre du PAPA (*pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne*) ou du PASH (*pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis syndrome*)).

On pourrait également inclure certaines formes de maladie polygénique comme la maladie de Crohn, les spondylarthropathies, la maladie de Behçet et le psoriasis en plaques. Les arguments suggérant la pertinence de ce regroupement nosologique sont multiples. Il existe une prédisposition génétique puisque ces affections peuvent être associées chez un même individu ou dans une même famille avec une fréquence qui n'est pas liée au hasard (*pyoderma gangrenosum* et maladie de

Crohn, maladie de Crohn et psoriasis ou spondylarthropathies). Il existe des manifestations communes systémiques (fièvre), dermatologiques (pustulose aseptique clinique ou histologique) et articulaires caractérisées par la présence de polynucléaires neutrophiles.

Le psoriasis en plaques partage des caractéristiques communes aux PPG (présence d'un infiltrat neutrophilique dermique, association des deux formes chez un même patient), renforçant l'intérêt d'explorer la piste des mécanismes responsables de la dérégulation des réponses immunitaires innées chez ces patients. En effet, une meilleure compréhension de la physiopathologie du psoriasis ouvrirait la voie de nouvelles thérapeutiques.

Bibliographie

1. OKA A, MABUCHI T, OZAWA A et al. Current understanding of human genetics and genetic analysis of psoriasis. *J Dermatol*, 2012;39:231-241.
2. JORDAN CT, CAO L, ROBERSON ED et al. Rare and common variants in CARD14, encoding an epidermal regulator of NF-kappaB, in psoriasis. *Am J Hum Genet*, 2012;90:796-808.
3. GRIFFITHS CE, BARKER JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*, 2007;370:263-271.
4. NALDI L, PELI L, PARAZZINI F et al. Family history of psoriasis, stressful life events, and recent infectious disease are risk factors for a first episode of acute guttate psoriasis: results of a case-control study. *J Am Acad Dermatol*, 2001;44:433-438.
5. ENFORS W, MOLIN L. Pustulosis palmaris et plantaris. A follow-up study of a ten-year material. *Acta Derm Venereol*, 1971;51:289-294.
6. SEHGAL VN, VERMA P, SHARMA S et al. Acrodermatitis continua of Hallopeau: evolution of treatment options. *Int J Dermatol*, 2011;50:1195-1211.
7. OHKAWARA A, YASUDA H, KOBAYASHI H et al. Generalized pustular psoriasis in Japan: two distinct groups formed by differences in symptoms and genetic background. *Acta Derm Venereol*, 1996;76:68-71.
8. LOWES MA, BOWCOCK AM, KRUEGER JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*, 2007;445:866-873.
9. NESTLE FO, KAPLAN DH, BARKER J. Psoriasis. *N Engl J Med*, 2009;361:496-509.
10. MARRAKCHI SGP, RENSHAW BR, PUEL A et al. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med*, 2011;365:620-628.
11. ONOUFRIADIS A, SIMPSON MA, PINK AE et al. Mutations in IL36RN/IL1F5 are associated with the severe episodic inflammatory skin disease known as generalized pustular psoriasis. *Am J Hum Genet*, 2011;89:432-437.
12. AKSENTJEVICH I, MASTERS SL, FERGUSON PJ et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med*, 2009;360:2426-2437.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.