

# Psoriasis en 2016 : co-morbidités et nouveautés thérapeutiques

## *Psoriasis in 2016 : co-morbidities and therapeutic update*

**M. Daoud<sup>1</sup>, F. Benhadou<sup>2</sup> et F. Willaert<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Faculté de Médecine, ULB, <sup>2</sup>Service de Dermatologie, Hôpital Erasme, ULB

### RESUME

La reconnaissance du psoriasis comme un état inflammatoire systémique chronique plutôt qu'une simple maladie de la peau est actuellement largement admise dans la communauté médicale. A côté de l'atteinte articulaire et des symptômes dépressifs connus de longue date, de nombreuses études établissent un risque accru de comorbidités. Celles-ci incluent le syndrome métabolique, l'obésité, l'hypertension artérielle, le diabète, les dyslipidémies, la stéatose hépatique non alcoolique, les maladies inflammatoires du tube digestif et une survenue plus importante chez ces patients de maladies cardiovasculaires.

Rev Med Brux 2016 ; 37 : 205-9

### ABSTRACT

Recognition of psoriasis as a chronic systemic inflammatory condition rather than just a skin disease is now widely accepted in the medical community. Association with joint involvement and depressive symptoms has been established for many years and several studies demonstrated an increased risk for comorbidities. These include the metabolic syndrome, obesity, hypertension, diabetes, dyslipidemia, non-alcoholic fatty liver disease, inflammatory bowel disease, and an increased incidence of cardiovascular events among those patients.

Rev Med Brux 2016 ; 37 : 205-9

**Key words :** psoriasis, systemic disease, chronic inflammation, comorbidities, holistic approach

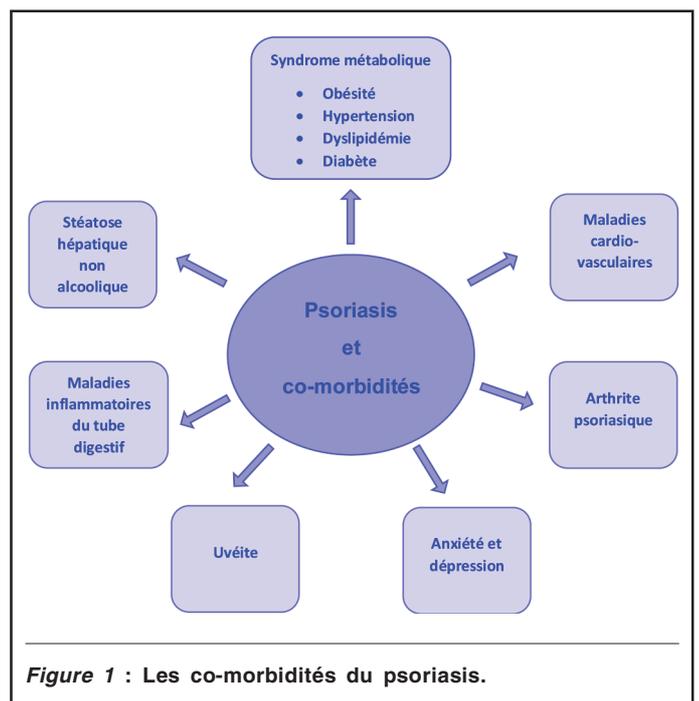
### INTRODUCTION

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique touchant 2 % de la population, qui évolue le plus souvent par poussées et rémissions. La recherche systématique des comorbidités permet une prise en charge optimale du patient (figure 1).

### L'ARTHRITE PSORIASIQUE

Elle touche 20 à 25 % des patients psoriasiques et survient dans la grande majorité des cas bien après les lésions cutanées. Elle peut aussi apparaître de manière concomitante, mais on estime que, dans 10 % des cas, l'atteinte articulaire les précède.

Elle doit donc être recherchée régulièrement (tous les 6 mois) par l'anamnèse et l'examen clinique, chez tous les psoriasiques. Un retard de diagnostic et de traitement expose à une destruction articulaire irréversible. Les dommages articulaires surviennent dès la 1<sup>re</sup> année d'installation de la maladie dans 40 à



60 % des cas<sup>1</sup>.

Même si la prévalence de l'arthrite psoriasique est plus élevée en cas d'atteinte cutanée sévère, il n'y a pas de corrélation directe entre sévérité cutanée et sévérité articulaire. La présence d'un psoriasis unguéal, du sillon interfessier ou du cuir chevelu doit augmenter notre degré de vigilance, car ces localisations sont considérées comme plus à risque pour l'arthrite psoriasique. Elle frappe de manière égale les individus des 2 sexes.

Il s'agit d'une arthrite le plus souvent séronégative, pouvant se présenter comme une oligoarthrite asymétrique périphérique avec dactylite (doigt en saucisse). Une polyarthrite asymétrique, une atteinte des articulations inter-phalangiennes distales, une spondylite (à prédominance axiale mais pouvant entreprendre les sacro-iliaques) ou plus rarement une arthrite mutilante sont les autres formes observées (classification de Moll et Wright en 1973). Elle peut affecter les tendons (enthésite notamment du tendon d'Achille) et donner des ténosynovites. La présence d'une arthrite psoriasique est certainement la comorbidité qui influencera le plus la décision thérapeutique.

Une publication toute récente<sup>2</sup> lance la piste d'une possible inflammation articulaire sub-clinique à l'I.R.M. de patients psoriasiques sans arthrite.

## LE SYNDROME DEPRESSIF ET L'ANXIETE

8 patients sur 10 considèrent que le psoriasis a un impact négatif sur leur qualité de vie<sup>3</sup>. Les répercussions de la maladie, tant au niveau professionnel que personnel sont énormes : baisse de productivité, absentéisme, problèmes relationnels, anxiété, manque d'estime et de confiance en soi<sup>4</sup>. Cette diminution de la qualité de vie n'est pas proportionnelle à la sévérité du psoriasis et il convient d'en tenir compte lors du choix thérapeutique. Ainsi, un psoriasis limité pourra justifier le choix d'un traitement systémique, en particulier pour des zones socialement invalidantes (visage, mains, sphère génitale).

Près de 10 % des patients ont des idées suicidaires et jusqu'à 40 % des patients présenteraient aussi des problèmes d'ordre sexuel (diminution de la libido, troubles érectiles...). Le taux de tabagisme et d'alcoolisme est aussi plus élevé chez ces patients<sup>5</sup>. Pour couronner le tout, le prurit, très souvent rapporté, entraîne des troubles du sommeil, ce qui n'arrange rien...

## PSORIASIS ET MALADIES CARDIOVASCULAIRES

Dans l'état actuel des choses, il n'est pas encore permis de dire que le psoriasis est un facteur de risque cardio-vasculaire (CV) indépendant. L'association entre psoriasis et maladies CV (infarctus, AVC,...) semble bien établie mais la relation entre les deux est compliquée par de multiples variables incluant le

régime, l'indice de masse corporelle (IMC), la sédentarité et la consommation alcool-tabagique. Enfin, il convient de ne pas négliger l'effet potentiellement néfaste de certains traitements systémiques du psoriasis. La ciclosporine, en augmentant la tension artérielle (TA) et les lipides sanguins en est l'exemple type.

Si les premières études comportaient de nombreux biais, des publications plus récentes appariées avec un groupe contrôle pour les autres facteurs de risque confirment un accroissement de la mortalité CV en cas de psoriasis fort inflammatoire, en particulier chez les adultes jeunes<sup>6</sup>.

Les cytokines pro-inflammatoires comme l'IL1, l'IL6 et le TNF-alpha produites par les tissus enflammés participent à l'augmentation de risque CV en favorisant les dyslipidémies et une insulino-résistance<sup>7</sup>.

Le risque d'infarctus du myocarde et de maladies coronariennes est corrélé d'une part à la sévérité du psoriasis et d'autre part à l'apparition précoce des lésions cutanées dans l'enfance<sup>8</sup>.

Une étude coréenne met en lumière qu'il existerait aussi un certain degré d'inflammation systémique en cas d'atteinte cutanée légère. Une inflammation artérielle et hépatique est en effet mise en évidence au PET/CT chez ce groupe de patients<sup>9</sup>.

On retrouve également plus de calcifications coronariennes chez les patients psoriasiques que chez les contrôles.

Récemment, une cohorte danoise de 68.000 patients confirme d'une part que le risque de fibrillation auriculaire (FA) est augmenté chez tous les patients psoriasiques et que ce risque est corrélé au degré de sévérité du psoriasis. Elle établit d'autre part que l'augmentation du risque d'AVC en cas de psoriasis modéré à sévère se voit uniquement si associé à de la dépression<sup>10</sup>.

Selon un panel d'experts, les patients avec un psoriasis modéré à sévère devraient être examinés initialement puis annuellement pour la TA, l'IMC, le périmètre abdominal, les lipides (cholestérol, TG, LDL/HDL), la glycémie et l'HbA1c, et le tabac. Une prise en charge plus agressive des facteurs de risque CV est nécessaire chez ces patients<sup>11</sup>.

## LE SYNDROME METABOLIQUE

La prévalence du syndrome métabolique est augmentée chez les patients psoriasiques, tant chez les adultes (60 % *versus* 40 %) que chez les enfants (30 % des enfants psoriasiques *versus* 5 % dans la population contrôle) (figure 2).

L'obésité concerne une proportion importante des patients psoriasiques, en particulier en cas de psoriasis sévère. Il a souvent été démontré que la perte

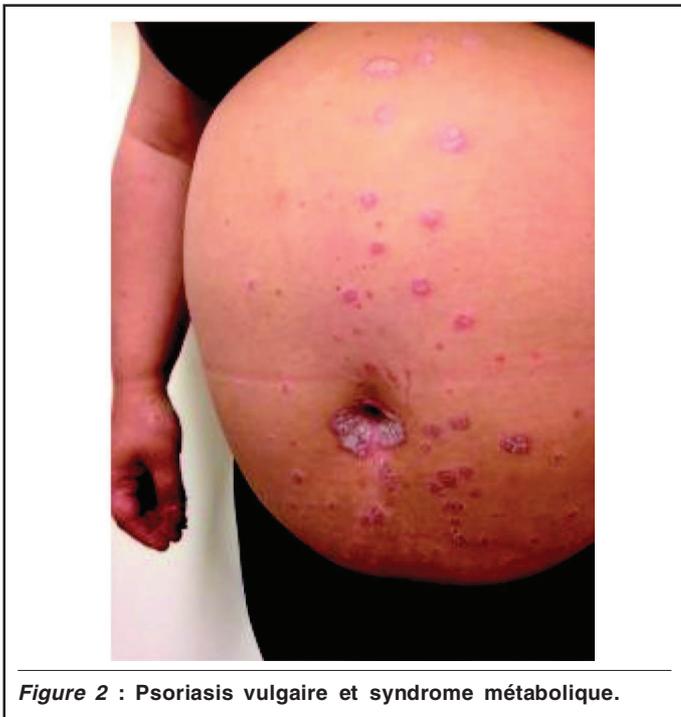


Figure 2 : Psoriasis vulgaire et syndrome métabolique.

de poids s'accompagne d'une meilleure réponse au traitement. Certains cas de patients ayant subi une chirurgie bariatrique ont ainsi vu, sans autre traitement, une nette atténuation de leurs lésions.

A l'inverse, la non-correction du surpoids entraîne souvent une certaine résistance aux traitements systémiques, qui s'avèrent alors inefficaces.

Devient-on obèse parce qu'on a du psoriasis ou l'obésité est-elle un état qui favorise l'apparition d'un psoriasis plus sévère ? Les études vont dans les deux sens : il apparaît évident qu'un patient atteint de psoriasis sévère aura un mode de vie favorisant la prise de poids. Par contre, une étude canadienne portant sur une importante cohorte établit qu'un état d'obésité préalable est un facteur de risque de voir apparaître un psoriasis. Un lien génétique pourrait également expliquer cette association fréquente : le HLA-CW6, *locus* de susceptibilité important pour le psoriasis, prédisposerait aussi à l'obésité.

Le syndrome métabolique est un prédicteur important du développement du **diabète**. Le TNF $\alpha$ , cytokine clé dans la pathogénèse du psoriasis, induit une insulino-résistance. Le lien entre diabète et psoriasis connaît aussi un regain d'intérêt depuis l'observation de l'amélioration de patients psoriasiques sous analogue-GLP1 type liraglutide. Une récente méta-analyse de 22 études portant sur plus de 3 millions de patients montre chez les patients psoriasiques un léger sur-risque de diabète<sup>12</sup>. Ce risque serait majoré en cas d'apparition du psoriasis, à un âge précoce, ou en cas de psoriasis chronique sévère. Une étude qui devrait encore être confirmée par d'autres, a ainsi montré une corrélation entre le taux de C-peptide et le PASI (score de sévérité du psoriasis).

On retrouve dans la plupart des études, un taux

de **dyslipidémie** (augmentation des TG et diminution du HDL cholestérol) et d'**hypertension** souvent plus important chez les patients psoriasiques par rapport à la population contrôlée<sup>13</sup>.

### LA STEATOSE ET LA FIBROSE HEPATIQUE NON-ALCOOLIQUE

Depuis quelques années, un lien entre psoriasis et perturbations hépatiques (stéatose et fibrose) est établi, indépendamment de l'influence de certains traitements (MTX, rétinoïdes...) et de la consommation d'alcool souvent accrue chez ces patients.

Une étude toute récente montre une fibrose hépatique chez 11 % des patients psoriasiques<sup>14</sup>.

Il convient d'en tenir compte lors du choix de l'option thérapeutique et d'éviter les traitements prolongés avec le méthotrexate, a fortiori en cas de syndrome métabolique associé.

### LES MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN (CROHN, RCUH)

La relation entre psoriasis et maladies inflammatoires de l'intestin est suggérée depuis plus de 30 ans. Ces 2 affections ont en commun plusieurs loci génétiques. Des études cas-témoins montrent que 7 à 11 % des patients atteints de maladie de Crohn développeront un psoriasis<sup>15</sup>.

### L'UVEITE

Une étude danoise portant sur près de 75.000 patients montre qu'il existe une association entre le psoriasis et l'uvéite. Il est ainsi opportun de rechercher les symptômes oculaires chez les patients présentant un psoriasis cutané et/ou articulaire. A l'inverse, il est conseillé d'examiner la peau et les articulations chez les patients atteints d'une uvéite<sup>16</sup>.

### CONSEQUENCES

Le psoriasis est une maladie systémique à multiples facettes. Les différentes co-morbidités parfois associées doivent être recherchées systématiquement et régulièrement au fil des consultations, pour assurer une prise en charge globale de la maladie dès le plus jeune âge.

Cette prise en charge passe aussi impérativement par la mise en place de mesures hygiéno-diététiques concernant le contrôle du poids, la pratique d'un sport (pas toujours facile en cas d'arthrite), la limitation de l'alcool et l'arrêt du tabac.

En cas de psoriasis sévère (défini par la nécessité d'un traitement systémique), l'espérance de vie diminue de 3,5 ans chez les hommes et de 4,4 ans chez les femmes, probablement liée à cet état d'inflammation chronique. Ceci n'est pas observé en cas de psoriasis léger<sup>17</sup>.

**Les biothérapies**

De plus en plus ciblées, ces thérapies se sont développées suite à la meilleure connaissance des différentes cytokines impliquées dans la pathogénèse du psoriasis. Avec ces nouvelles médications, la disparition complète ou quasi complète des lésions n'est plus une utopie.

Ces traitements onéreux s'administrent en sous-cutané (exception faite pour l'infliximab, en IV) et sont soumis à la prescription des spécialistes. Ils sont indiqués pour des adultes atteints de psoriasis en plaques (avec ou sans arthrite), récalcitrant ou ayant une contre-indication aux thérapies systémiques classiques (méthotrexate, ciclosporine et puvathérapie).

Arrivés en dermatologie en 2005, les anti-TNF $\alpha$  (infliximab, etanercept, adalimumab) ne font plus vraiment partie des nouveaux venus. Leur présence sur le marché depuis tout ce temps leur confère l'avantage non négligeable d'un profil de sécurité tout à fait rassurant sur le long terme.

L'ustékinumab, anti-IL12/23, est arrivé en 2010. En plus d'un excellent profil de sécurité, le nombre limité d'injections (1 toutes les 12 semaines) est confortable pour le patient.

Depuis cette année, les agents anti-IL17 (secukinumab, ixekizumab), en s'administrant en sous-cutané toutes les 4 semaines, complètent l'arsenal élargi des biothérapies.

*Précautions :*

Une éventuelle tuberculose latente doit être recherchée et traitée avant la mise en route de ces traitements. Les patients et les médecins traitants doivent être prévenus du risque infectieux majoré et de la nécessité d'interrompre le traitement en cas d'infection. Il en va de même avant la planification d'une chirurgie, d'une grossesse, ou avant l'administration d'un vaccin vivant.

Certains patients observent une petite réaction inflammatoire au site d'injection, facilement contrôlée par l'application d'un dermocorticoïde puissant durant quelques jours.

Les données de la pharmacovigilance montrent que les bénéfices attendus chez les patients atteints de psoriasis modéré à sévère dépassent largement les risques potentiels. Ainsi, exception faite en cas de mélanome ou de cancer hématologique, ces biothérapies peuvent même être proposées, en accord avec l'oncologue, aux patients guéris d'un cancer dépisté 5 ans auparavant.

**L'apremilast**

Tout nouveau sur le marché et également positionné après les traitements systémiques classiques (méthotrexate, ciclosporine, puvathérapie), cet inhibiteur de la PD4 s'administre oralement. Généralement plus lent et moins spectaculaire au niveau résultat, il a l'avantage d'une prescription et d'un suivi simplifié.

Contrairement aux biothérapies, l'apremilast n'augmente pas le risque infectieux et ne demande pas de dépistage préalable de la tuberculose. Il n'est pas contre-indiqué en cas de néoplasie mais, vu le recul limité, il convient de rester prudent dans cette catégorie de patients.

**CONCLUSION**

Un grand nombre de patients, autrefois contraints de supporter leur maladie durant de nombreuses années, peuvent actuellement recevoir un traitement efficace. Un bémol persiste pourtant dans la prise en charge des psoriasis limités touchant certaines zones, impactant grandement la qualité de vie. Il s'agit de psoriasis touchant par exemple le visage, les mains, les ongles et la sphère génitale.

En Belgique, contrairement à d'autres pays, l'échelle de qualité de vie n'est malheureusement pas prise en compte dans les critères de remboursement de ces nouveaux traitements.

Pour le futur, il apparaît important de définir dès que possible des biomarqueurs génétiques qui ouvriront la possibilité d'une médecine personnalisée. Enfin, il faudra s'atteler à préciser l'utilisation pédiatrique des biothérapies.

Conflits d'intérêt : Le Dr F. Willaert déclare des activités de conseil pour Abbvie, Celgène, Eli Lilly, Janssen, Leo, Novartis, Pfizer.

**BIBLIOGRAPHIE**

1. Mc Hugh NJ, Balachrishnan C, Jones SM : Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis : a 5-year prospective study. *Rheumatology (Oxford)* 2003 ; 42 : 778-83
2. Faustini F, Simon D, Oliveira I : Subclinical joint inflammation in patients with psoriasis without concomitant psoriatic arthritis : a cross-sectional and longitudinal analysis. *Ann Rheum Dis* 2016 (Epub ahead of print).
3. Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T : The impact of psoriasis on quality of life : results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol* 2001 ; 137 : 280-4
4. Basavaraj KH, Navya MA, Rashmi R : Stress and quality of life in psoriasis : an update. *Int J Dermatol* 2011 ; 50 : 783-92
5. Mc Aleer MA, Mason DL, Cunningham S *et al.* : Alcohol misuse in patients with psoriasis : identification and relationship to disease severity and psychological distress. *Br J Dermatol* 2011 ; 164 : 1256-61

6. Gelfand JM, Neimman AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB : Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006 ; 296 : 1735-41
7. Mason JC, Libby P : Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation : mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. *Eur Heart J* 2015 ; 36 : 482-89
8. Horreau C, Pouplard C, Brenaut E *et al.* : Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis : a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013 ; 27 Suppl 3 : 12-29
9. Youn S, Kang S, Kim S, Park G, Lee W : Subclinical systemic and vascular inflammation detected by (18) F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with mild psoriasis. *J Dermatol* 2015 ; 42 : 559-66
10. Egeberg A, Khalid U, Gislasen GH, Mallbris L, Skov L, Hansen PR : Association between depression and risk of atrial fibrillation and stroke in patients with psoriasis : a Danish nationwide cohort study. *Br J Dermatol* 2015 ; 173 : 471-9
11. Strohal R, Kirby B, Puig L, Girolomoni G *et al.* : Psoriasis beyond the skin : an expert group consensus on the management of psoriatic arthritis and common co-morbidities in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014 ; Dec 28 : 1661-9
12. Cheng J, Kuai D, Zhang L, Yang X, Qiu B : Psoriasis increased the risk of diabetes : a meta-analysis. *Arch Dermatol Res* 2012 ; 304 : 119-25
13. Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M : Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis : Analysis of health insurance data in germany. *Acta Derm Venereol* 2010 ; 90 : 147-51
14. Pongpit J, Porntharukchareon S, Kaewduang P *et al.* : Liver stiffness Measurement in psoriasis : Do metabolic or disease factors play the important role ? *Biomed Res Int* 2016 ; 7963972 doi
15. Hughes S, Williams SE, Turnberg LA : Crohn's disease and psoriasis. *N Engl J Med* 1983 ; 308 : 101
16. Egeberg A, Khalid U, Gislasen GH, Mallbris L, Skov L, Hansen PR : Association of psoriatic disease with uveitis : a danish nationwide cohort study. *JAMA Dermatol* 2015 Nov 1 ; 151 : 200-5
17. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD *et al.* : The risk of mortality in patients with psoriasis : results of a population-based study. *Arch of dermatol* 2007, 143 : 1493-99

**Correspondance et tirés à part :**

F. WILLAERT  
 Hôpital Erasme  
 Service de Dermatologie  
 Route de Lennik 808  
 1070 Bruxelles  
 E-mail : fwillaert@skynet.be

Travail reçu le 31 mars 2016 ; accepté dans sa version définitive le 9 juin 2016.