



Dermatologie

Redéfinir le psoriasis

Rev Med Suisse 2015; 11: 49-52

B. Cortés
W.-H. Boehncke

Dr Begonia Cortés
Pr Wolf-Henning Boehncke
Service de dermatologie
et vénéréologie
HUG, 1211 Genève 14
begonia.cortes@hcuge.ch
wolf-henning.boehncke@hcuge.ch

Dermatology: re-defining psoriasis

Psoriasis has long been regarded to be one entity, comprising both plaque-type and non plaque-type manifestations. Genetic studies now provide evidence that some pustular forms should be classified separately: a mutation in the gene encoding for the interleukin 36 receptor antagonist (IL36Ra) was found to be associated with generalized pustular psoriasis (GPP) in several Tunisian families. This finding was subsequently confirmed in different psoriasis cohorts around the world. Additionally, gain-of-function mutations in the gene for CARD14 were identified. Clinical implications comprise a different approach to treat GPP through blocking interleukin 1 β .

Le psoriasis a longtemps été considéré comme une seule entité, comprenant la forme en plaques ainsi que les autres variantes. Les études génétiques suggèrent maintenant que certaines formes pustuleuses devraient être classées séparément. En effet, il a été démontré qu'une mutation du gène codant pour l'antagoniste du récepteur de l'interleukine 36 (IL36Ra) était associée avec un psoriasis pustuleux généralisé (PPG) dans plusieurs familles tunisiennes. Cette association a par la suite été confirmée dans différentes cohortes de patients psoriasiques dans le monde. De plus, des mutations avec gain de fonction du gène *CARD14* ont également été identifiées. Ceci implique la possibilité d'une approche différente pour le traitement du PPG en bloquant l'interleukine 1 bêta.

INTRODUCTION

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire, chronique et récidivante, qui touche environ 2-3% de la population caucasienne. La présentation clinique la plus fréquente est le psoriasis en plaque chronique, qui se manifeste sous la forme de plaques érythémato-squameuses monomorphes, bien délimitées, de la taille d'une paume environ, souvent localisées sur le scalp, les coudes, les genoux, la région ombilicale et sacrée. L'apparition d'un exanthème aigu avec de multiples papules kératosiques, évoluant vers de petites plaques, est caractéristique

du psoriasis en gouttes. Le psoriasis inversé affecte les plis, comme les aisselles ou les plis inguinaux. Le psoriasis peut aussi atteindre tous les sites anatomiques à la fois, résultant en une érythrodermie.¹ Ces formes non pustuleuses sont souvent regroupées sous le terme de psoriasis vulgaire (PV), pour les différencier des formes pustuleuses généralisées ou localisées, qui, historiquement, ont également été classées dans les manifestations du psoriasis.² Le psoriasis pustuleux généralisé (PPG) peut être la seule manifestation du psoriasis ou être associé au PV. Les critères diagnostiques du PPG ont été définis par Umezawa et coll. et sont résumés dans le [tableau 1](#).³ Le PPG comprend l'impétigo herpétiforme se manifestant au cours de la grossesse, ainsi que le PPG de l'enfant. Le psoriasis pustuleux localisé est souvent dénommé psoriasis pustuleux palmo-plantaire, car il s'agit de la localisation la plus fréquente. Il comprend l'acrodermatite continue suppurative de Hallopeau, définie par la présence de lésions pustuleuses chroniques de la partie distale des doigts, des replis unguéaux et du lit de l'ongle ([figure 1](#)).

Le traitement du PV d'une part, et du psoriasis pustuleux d'autre part, est légèrement différent. Il existe de nombreuses modalités thérapeutiques avec un bon niveau de preuves pour le premier, et seulement quelques traitements avec un faible niveau de preuves pour le second.² L'acitrétine est notamment considérée comme le traitement systémique de premier choix dans le psoriasis pustuleux (à l'exception du PPG de la grossesse), alors que son efficacité est considérée comme insuffisante en monothérapie pour le PV.^{2,4} Ceci suggère déjà une pathogénèse considérablement différente entre ces deux présentations.

Tableau 1. Critères diagnostiques conventionnels du psoriasis pustuleux généralisé
(Adapté de réf.³).

Présentation clinique	<ul style="list-style-type: none"> • Multiples pustules stériles
Symptômes systémiques	<ul style="list-style-type: none"> • Fièvre • Nausées
Histologie	<ul style="list-style-type: none"> • Pustules spongiformes
Résultats de laboratoire (≥ 1)	<ul style="list-style-type: none"> • Leucocytose • VS élevée • CRP augmentée • Taux d'anticorps antistreptolysine O (ASLO) élevé • IgG ou IgA totaux augmentés • Hypoprotéinémie • Hypocalcémie • Récidive des caractéristiques cliniques ou histologiques susmentionnées

GÉNÉTIQUE DU PSORIASIS VULGAIRE

L'importance des facteurs génétiques dans le psoriasis est déjà suggérée par les études de population, qui montrent que l'incidence du psoriasis est plus élevée chez les parents de premier et deuxième degrés des patients psoriasiques par rapport à la population générale.⁵ Par ailleurs, la fréquence de concordance chez les jumeaux monozygotes est plus de trois fois plus élevée que chez les jumeaux dizygotes.⁵ La génétique a probablement aussi un impact sur la sévérité de la maladie, puisque les patients avec un début précoce de la maladie (psoriasis de type I) ont plus souvent une évolution plus sévère, une anamnèse familiale positive et une association avec l'antigène des leucocytes humains (HLA)-Cw6, par rapport aux patients chez qui la maladie se développe tardivement (psoriasis de type II), qui généralement souffrent d'une forme moins sévère, ont une anamnèse familiale négative et ne présentent pas d'association avec le HLA-Cw6.⁶

La plupart des analyses du génome ont retrouvé l'association entre le psoriasis et un locus du chromosome 6p,

qu'on appelle maintenant le locus de susceptibilité au psoriasis 1 (PSORS1), dont le HLA-Cw6 est probablement l'allèle de susceptibilité et qui est responsable de plus de 50% de l'héritabilité de la maladie.^{7,8} Dans l'intervalle, environ 40 gènes supplémentaires associés au psoriasis ont été identifiés. La plupart d'entre eux pointe le rôle central du système immunitaire adaptatif ainsi que du système immunitaire inné.⁹⁻¹¹ L'importance des cellules T en général, et en particulier des lymphocytes Th17, est soulignée par la mise en évidence de variantes dans les gènes codant pour le récepteur de l'IL-23 et dans la région non traduite de l'IL-12B comme indicateurs de risque de psoriasis.^{12,13} Les études susmentionnées suggèrent que le psoriasis comprend plusieurs entités distinctes, puisque PSORS1 est fortement associé au psoriasis en gouttes, mais pas au psoriasis pustuleux palmoplantaire.¹⁴

DÉFICIENCE EN ANTAGONISTE DU RÉCEPTEUR DE L'INTERLEUKINE TRENTE-SIX (DITRA): UNE ENTITÉ DISTINCTE DU PSORIASIS

La détection d'une mutation non-sens homozygote dans le gène *IL36RN* chez neuf familles tunisiennes avec un PPG autosomique récessif a été très utile dans la compréhension de la pathogenèse du psoriasis pustuleux,¹⁵ et a suscité une discussion sur la reclassification de ces manifestations.¹⁶ Le gène *IL36RN* code pour l'antagoniste du récepteur de l'interleukine 36 (IL36Ra), une molécule soluble exprimée par les kératinocytes qui contrecarre l'effet inflammatoire des cytokines IL-36 (IL-36A, B, et C, appartenant toutes à la famille de IL-1), en se liant à leurs récepteurs et prévenant ainsi l'activation en aval de la voie de signalisation NF-κB.¹⁷ Les allèles du PPG abolissent l'effet antagoniste du IL-36Ra, de sorte que l'IL-36 induit une augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires, telles que IL-1, IL-6 et IL-8. Il a été proposé de nommer la maladie résultante, un PPG sans PV coexistant, DITRA pour *Deficiency of Interleukin Thirty-six-Receptor Antagonist* (figure 2).¹⁵



Figure 1. Manifestations cliniques du psoriasis pustuleux

Psoriasis pustuleux généralisé (A), psoriasis pustuleux palmoplantaire (B), acrodermatite continue suppurative de Hallopeau (C).

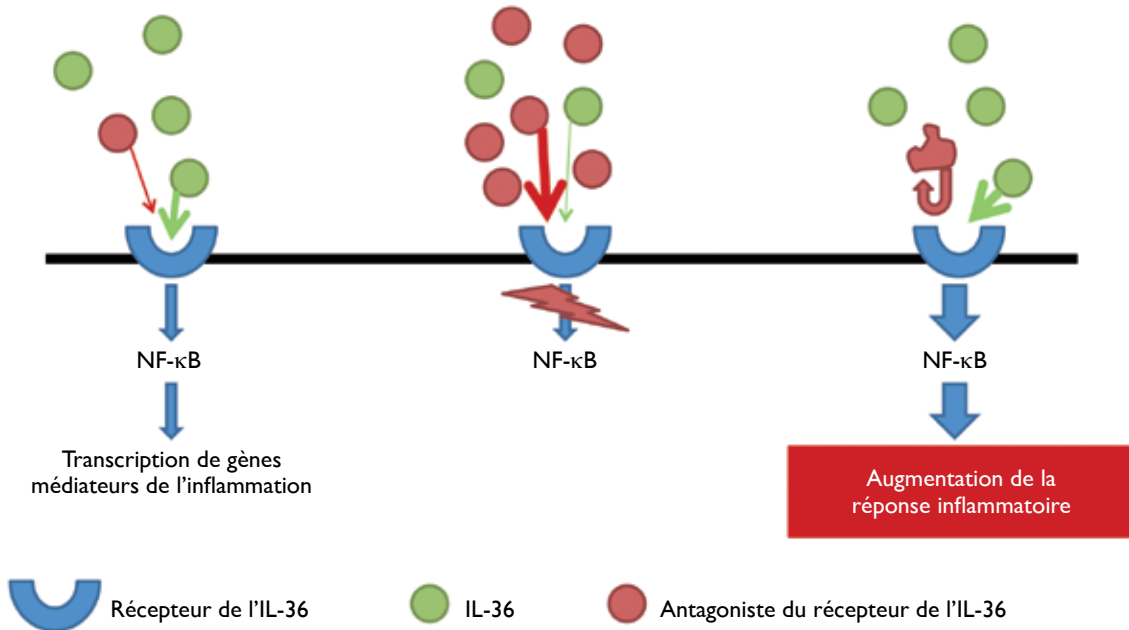


Figure 2. Désinhibition de la voie de signalisation NF-κB chez les patients avec déficience en antagoniste du récepteur de l'interleukine-36 (DITRA)
(Adaptée de réf.¹⁵).

Après identification de la première mutation de l'*IL36RN*, d'autres allèles de la maladie ont été identifiés dans d'autres groupes ethniques et chez les patients souffrant de psoriasis pustuleux palmoplantaire ou acrodermatite continue de Haloppeau.¹⁸ Plusieurs groupes ont étudié davantage les corrélations entre génotype et phénotype. Un des sujets communs était la corrélation entre les allèles de l'*IL36RN* et l'apparition d'un PV. Puisque le PPG peut être associé au PV, Li et coll. ont investigué la possibilité que les mutations de l'*IL36RN* puissent également être retrouvées dans le PV.¹⁹ Ils ont détecté les allèles de la maladie chez 33 patients sur 68 souffrant de PPG, mais aucun changement récessif parmi 113 cas de PV. Ces résultats ont été confirmés par Berki et coll. dans une analyse de 349 patients avec une anamnèse familiale de PV.²⁰ Sugiura et coll. ont comparé la prévalence des mutations de l'*IL36RN* chez les patients souffrant de PPG et PV (n = 20) par rapport à ceux présentant un PPG seul (n = 11).²¹ Cette étude a mis en évidence des mutations de l'*IL36RN* chez la majorité des patients avec PPG seul (9/11), mais seulement 2 patients sur 20 avec PPG et PV. Une même tendance a été observée par Korber et coll., qui ont trouvé des mutations récessives de l'*IL36RN* chez 6/13 patients avec PPG seul et seulement 1/6 patients avec PPG et PV.²² Dans l'ensemble, ces résultats indiquent que la perte de fonction de l'*IL36RN* ne contribue pas à la pathogenèse du PV. En combinaison avec le fait que le HLA-Cw6, le complexe majeur d'histocompatibilité pour le PV, n'a pas été associé avec le PPG (voir précédemment), on peut conclure que le PPG et le PV sont deux entités d'étiologie distincte plutôt qu'une variante d'une même maladie.

Il est intéressant de noter qu'une mutation touchant un autre gène de la voie NF-κB, qui pourrait être un impor-

tant facteur prédisposant pour le PPG,²³ a récemment été décrite. Le gène atteint code pour un membre de la famille du domaine de recrutement des caspases 14 (CARD14), qui participe à l'assemblage des protéines en complexes dans la voie de signalisation NF-κB (figure 3).²⁴ Cette mutation particulière a néanmoins été retrouvée uniquement chez les patients avec un PPG et un PV, mais pas chez les patients souffrant d'un PPG seul, suggérant que le profil génétique du PPG avec PV diffère de celui du PPG seul.²⁵

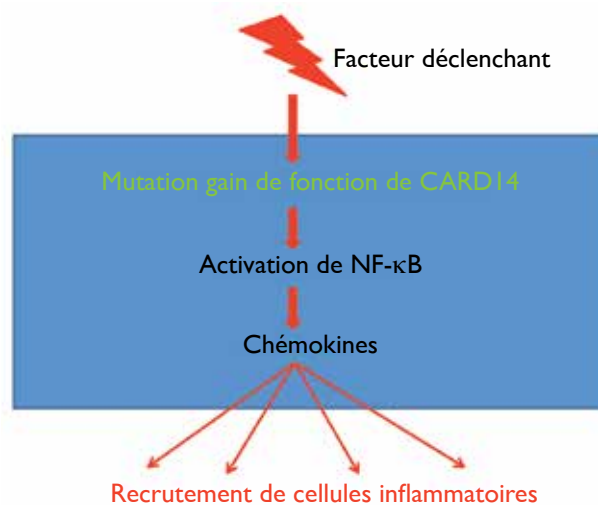


Figure 3. Voie de signalisation activée par une mutation avec gain de fonction de CARD14
(Adaptée de réf.¹⁵).

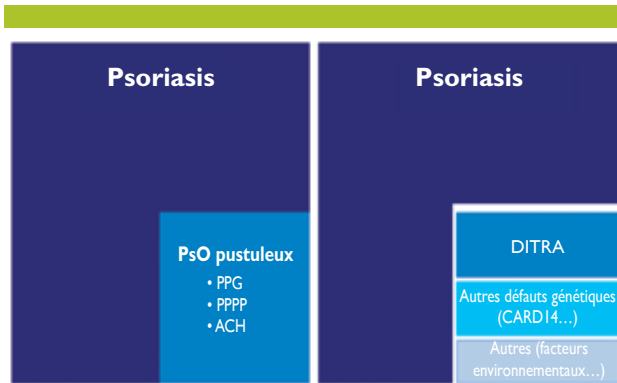


Figure 4. Proposition de reclassification du psoriasis

PsO: psoriasis; PPG: psoriasis pustuleux généralisé; PPPP: psoriasis pustuleux palmo-plantaire; ACH: acrodermatite continue de Hallopeau; DITRA: Deficiency of Interleukin Thirty-six-Receptor Antagonist.

IMPLICATIONS CLINIQUES POUR LA PRISE EN CHARGE DU «PSORIASIS PUSTULEUX GÉNÉRALISÉ»

Le résultat des études génétiques susmentionnées indique que l'étiologie du PPG est différente de celle du PV (figure 4). C'est pourquoi, il n'est pas étonnant que les stratégies thérapeutiques, dont l'efficacité a été démontrée pour le PV, soient d'une efficacité limitée dans le PPG. L'identification des mutations de l'*IL36RN* chez les patients atteints de PPG a mis en évidence le potentiel pathogé-

nique des cytokines IL-36. Puisqu'elles appartiennent à la famille des cytokines IL-1, plusieurs groupes ont étudié l'utilisation thérapeutique des antagonistes de l'IL-1. Deux cas ont été rapportés, démontrant l'utilisation avec succès de l'anakinra, un antagoniste du récepteur de l'IL-1; l'un de ces patients était un enfant de six mois.^{26,27} Les deux patients ont préalablement été testés pour la mutation du gène *IL36RN*, pour s'assurer qu'ils souffraient d'un DITRA. Les mutations de l'*IL36RN* représentent une minorité des cas de PPG,¹⁶ c'est pourquoi, il est important d'établir si les cas ne présentant pas de mutation sur ce gène sont également causés par des mutations qui affectent la signalisation de IL-1.

Il est intéressant de constater que les patients homozygotes, pour des allèles dont la pathogénicité dans la maladie a été prouvée, développent les symptômes de la maladie seulement après l'âge de 65 ans.^{18,21} Cela soutient la notion que les mutations de l'*IL36RN* causent la maladie uniquement en présence d'agents environnementaux spécifiques. L'identification de ces facteurs pourrait nous aider à développer des stratégies permettant de prévenir les poussées récurrentes de PPG. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Bibliographie

- * Schön MP, Boehncke WH. Psoriasis. *N Engl J Med* 2005;352:1899-912.
- Robinson A, Van Voorhees AS, Hsu SJ, et al. Treatment of pustular psoriasis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:279-88.
- Umezawa Y, Ozawa A, Kawasima T, et al. Therapeutic guidelines for the treatment of generalized pustular psoriasis (GPP) based on a proposed classification of disease severity. *Arch Dermatol Res* 2003;295 (Suppl. 1):S43-54.
- Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, et al. S3 – Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012;10(Suppl. 2):S1-95.
- Farber EM, Nall ML. The natural history of psoriasis in 5,600 patients. *Dermatologica* 1974;148:1-18.
- Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: Characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:450-6.
- Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL, et al. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Hum Mol Genet* 1997;6:813-20.
- * Capon F, Burden AD, Trembath RC, Barker JN. Psoriasis and other complex trait dermatoses: From Loci to functional pathways. *J Invest Dermatol* 2012;132:915-22.
- Elder JT, Bruce AT, Gudjonsson JE, et al. Molecular dissection of psoriasis: Integrating genetics and biology. *J Invest Dermatol* 2010;130:1213-26.
- Tsoi LC, Spain SL, Knight J, et al. Identification of 15 new psoriasis susceptibility loci highlights the role of innate immunity. *Nat Genet* 2012;44:1341-8.
- Capon F, Di Meglio P, Szaub J, et al. Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL23R) and its ligand (IL12B) confer protection against psoriasis. *Hum Genet* 2007;122:201-6.
- Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet* 2007;80:273-90.
- Haider AS, Lowes MA, Suárez-Fariñas M, et al. Cellular genomic maps help dissect pathology in human skin disease. *J Invest Dermatol* 2008;128:606-15.
- Asumalahti K, Ameen M, Suomela S, et al. Genetic analysis of PSORS1 distinguishes guttate psoriasis and palmoplantar pustulosis. *J Invest Dermatol* 2003;120:627-34.
- ** Marrakchi S, Guige P, Renshaw BR, et al. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med* 2011;365:620-8.
- Capon F. IL36RN mutations in generalized pustular psoriasis: Just the tip of the iceberg? *J Invest Dermatol* 2013;133:2503-4.
- Sims JE, Smith DE. The IL-1 family: Regulators of immunity. *Nat Rev Immunol* 2010;10:89-102.
- Setta-Kaffetzki N, Navarini AA, Patel VM, et al. Rare pathogenic variants in IL36RN underlie a spectrum of psoriasis-associated pustular phenotypes. *J Invest Dermatol* 2013;133:1366-9.
- Li M, Han J, Lu Z, et al. Prevalent and rare mutations in IL-36RN gene in Chinese patients with generalized pustular psoriasis and psoriasis vulgaris. *J Invest Dermatol* 2013;133:2637-9.
- Berki D, Mahil SK, Burden DA, et al. Loss of IL36RN function does not confer susceptibility to psoriasis vulgaris. *J Invest Dermatol* 2014;134:271-3.
- Sugiura K, Takemoto A, Yamaguchi M, et al. The majority of generalized pustular psoriasis without psoriasis vulgaris is caused by deficiency of interleukin-36 receptor antagonist. *J Invest Dermatol* 2013;133:2514-21.
- Korber A, Mossner R, Renner R, et al. Mutations in IL36RN in patients with generalized pustular psoriasis. *J Invest Dermatol* 2013;133:2634-7.
- Sugiura K, Muto M, Akiyama M. CARD14 c.526G>C (p.Asp176His) is a significant risk factor for generalized pustular psoriasis with psoriasis vulgaris in the Japanese cohort. *J Invest Dermatol* 2014;134:1755-7.
- Jiang C, Lin X. Regulation of NF-kappaB by the CARD proteins. *Immunol Rev* 2012;246:141-53.
- Sugiura K. The genetic background of generalized pustular psoriasis: IL36RN mutations and CARD14 gain-of-function variants. *J Dermatol Sci* 2014;74:187-92.
- * Hüffmeier U, Wätzold M, Mohr J, et al. Successful therapy with anakinra in a patient with generalized pustular psoriasis carrying IL36RN mutations. *Br J Dermatol* 2014;170:202-4.
- Rossi-Semerano L, Piram M, Chiaverini C, et al. First clinical description of an infant with interleukin-36-receptor antagonist deficiency successfully treated with anakinra. *Pediatrics* 2013;132:e1043-7.

* à lire

** à lire absolument