

## LE PSORIASIS FAMILIAL: ETUDE DESCRIPTIVE À PROPOS DE 9 FAMILLES

M. Ammar, I. Zaraa, C. Bouchleka Souissi, A. Dhaoui, N. Doss, A. Ben Osman, A. El Gaied, M. Mokni

*Laboratoire d'immunologie et de génétique humaine, faculté des sciences de Tunis.  
Service de dermatologie – Hôpital militaire de Tunis*

*M. Ammar, I. Zaraa, C. Bouchleka Souissi, A. Dhaoui, N. Doss, A. Ben Osman, A. El Gaied, M. Mokni*

*M. Ammar, I. Zaraa, C. Bouchleka Souissi, A. Dhaoui, N. Doss, A. Ben Osman, A. El Gaied, M. Mokni*

LE PSORIASIS FAMILIAL: ETUDE DESCRIPTIVE À PROPOS DE 9 FAMILLES

FAMILIAL PSORIASIS: DESCRIPTIVE REPORT OF 9 FAMILIES

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°11) : 169 - 172

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°11) : 169 - 172

## R É S U M É

**Prérequis :** Le psoriasis est une dermatose chronique multifactorielle. Il est clairement établi qu'il s'agit d'une maladie à forte agrégation familiale.

**But** de notre travail a été d'étudier de façon descriptive les caractéristiques épidémiocliniques, et les particularités génétiques des patients atteints de psoriasis familial.

**Méthodes** nous présentons une étude prospective colligeant toutes les familles de psoriasis recueillies sur une période de 1 an (2006-2007). Neuf familles ont été examinées par le même dermatologue.

**Résultats:** Au total 39 individus étaient porteur d'un psoriasis. Il s'agissait de 25 hommes et 14 femmes avec un âge moyen de début des lésions de 19,8 ans. L'examen systématique des membres de la famille des cas index avait permis de mettre en évidence un psoriasis méconnu dans 11 cas. Cliniquement le tableau était de type de psoriasis commun dans 37 cas, l'atteinte unguéale était retrouvée dans 21 cas, du cuir chevelu dans 12 cas et des muqueuses dans 13 cas. Le psoriasis était sévère dans 11 cas.

**Discussion:** A travers cette étude descriptive familiale nous retrouvons chez nos patients les mêmes caractéristiques épidémiologique, clinique et que celles déjà rapportées dans la littérature avec une variabilité intra et inter-familiale était nette chez nos patients.

## S U M M A R Y

**Background:** Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease. The familial nature of psoriasis has long been recognized.

**Aim of our study** was to describe the epidemiological, clinical and genetic features of familial psoriasis.

**Methods:** Through a prospective study we investigated during a study period of 1 year (2006-2007) 9 Tunisian unrelated multiplex families. Patients with psoriasis and their available family members were examined by the same dermatologist.

**Results:** Thirty nine individual presented psoriasis (25 men and 4 women), with a mean age at onset about 19.8 years. With the systematic exam of member's family we discover 11 cases of unknown psoriasis. The common form of psoriasis was the preponderant one (37 cases). The nails, the scalp, the mucous membranes were involved respectively in 21, 12 and 13 cases. The psoriasis was severe in 11 cases.

**Discussion:** Through this study we find similar epidemiological and clinical features of those reported previously. The intra and inter-familial variability was evident in our patients.

## M O T S - C L É S

psoriasis, génétique

## K E Y - W O R D S

psoriasis, genetic

Le psoriasis est l'une des affections cutanées les plus fréquentes. Il s'agit d'une dermatose érythémato-squameuse d'évolution chronique, pouvant toucher la peau, les phanères, les muqueuses et les articulations. Il touche approximativement 0,3 à 5 % de la population mondiale, en fonction de l'origine ethnique [1, 2]. En Tunisie, la prévalence du psoriasis est estimée à 3 % (*Zertal F. Profil épidémiologique, clinique et évolutif du psoriasis : expérience d'un service de dermatologie de Tunis. Thèse Med, Tunis, 1996*) de l'ensemble de la population.

Bien que la pathogénie du psoriasis ait suscité d'innombrables travaux de recherche, les mécanismes conduisant à la maladie ne sont pas encore exactement connus. Comme bien d'autres affections à composante immunitaire, le psoriasis est considéré comme une maladie d'origine génétique révélée par divers facteurs de l'environnement [3].

Peu d'études épidémiologiques se sont intéressées à la description des signes cliniques de l'atteinte familiale et de ses particularités. Au vu de la grande variation des expressions clinique d'une famille à une autre et au sein d'une même, il nous a paru intéressant de réaliser une étude familiale du psoriasis à travers 9 familles.

L'objectif de ce travail a été d'étudier de façon descriptive les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et les particularités génétiques des patients atteints de psoriasis familial.

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude prospective colligeant 9 familles tunisiennes de psoriasis recueillies au service de dermatologie de l'hôpital La Rabta et de l'hôpital militaire de Tunis, sur une période de 1an, entre septembre 2006 et septembre 2007. Au total, 134 sujets ont été examinés parmi lesquels 39 individus étaient atteints de psoriasis.

Ont été retenues toutes les familles chez qui au moins deux membres avaient une symptomatologie clinique évocatrice de psoriasis. Un examen clinique complet a été réalisé pour chaque individu index et les membres de sa famille par le même dermatologue et selon une fiche préétablie. Pour chaque individu ont été précisés: l'âge, le sexe, les antécédents pathologiques, l'âge de début de la maladie, le type de psoriasis, le siège et l'aspect cli0

Un arbre généalogique a été établi pour chaque famille.

Une enquête génétique a été réalisée pour nos 9 familles. Une analyse génétique a été faite pour les sujets malades et sains prélevés. Les échantillons sanguins ont été réalisés après obtention du consentement éclairé de tous les individus. Une identification du locus ou des loci responsable(s) du psoriasis dans la population tunisienne a été entrepris. Les résultats de cette analyse génétique a fait l'objet d'une publication à part.

## RÉSULTATS

Un total de 134 patients ont été examinés (64 hommes et 70 femmes).

Trente neuf patients présentaient des lésions de psoriasis. Il s'agissait de 25 hommes et 14 femmes, soit un sex ratio H/F de

1,8. Les principales caractéristiques cliniques de nos patients sont représentées dans le tableau n°1.

**Tableau 1 :** Caractéristiques de nos 39 patients atteints de psoriasis

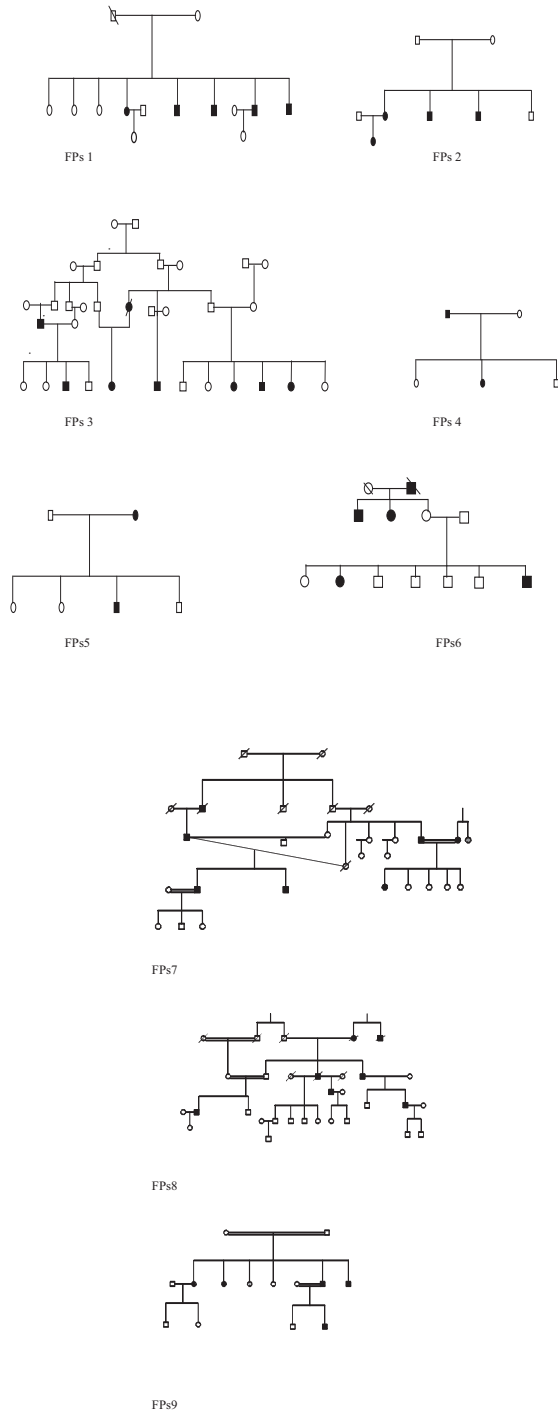
Caractéristiques	Nombre de cas (%)
<b>Sexe</b>	
Féminin	14 (35,9)
Masculin	25 (64,1)
<b>Age à l'examen (ans)</b>	
Moyenne	38,4
Extrêmes	8-76
<b>Age de début (ans)</b>	
Moyenne	19,6
Extrêmes	8-43
<b>Type de lésions cutanées</b>	
Plaques	31 (79,5)
Gouttes	9 (23)
Nummulaires	4 (10,3)
Nappes	1 (2,6)
Pustules	1 (2,6)
Erythrodermie	1 (2,6)
<b>Etendu des lésions</b>	
Etendues	11 (28,2)
Localisées	28 (71,8)
<b>Différentes atteintes</b>	
Cuir chevelu	21 (53,8)
Ongles	14 (35,9)
Muqueuses	17 (43,6)
Plantes et paumes	9 (23)
<b>Traitement</b>	
Corticothérapie locale	16 (41)
Méthotrexate	3 (7,7)
Acitrécine	4 (10,3)
Photothérapie	3 (7,7)

La forme commune du psoriasis était la forme clinique la plus fréquente. Elle était étendue dans 9 cas. Un cas de psoriasis pustuleux généralisé et un de psoriasis érythrodermique étaient respectivement observés dans 2 familles distinctes.

L'analyse des formes cliniques chez les 9 familles montre une nette variabilité intrafamiliale concernant l'étendue et la sévérité des lésions. Onze individus (28,2 %) n'étaient pas connus porteurs de psoriasis et le diagnostic était fait lors de l'examen systématique que nous avons réalisé pour les membres de la famille des cas index. Une suspicion de maladie psoriasique était notée chez 4 patients devant un état squameux

du cuir chevelu dans 3 cas et une langue fendillée dans 1 cas. Le mode évolutif par poussée du psoriasis n'a pu être précisé que chez 11 patients à raison de 2 à 5 poussées par an. Après analyse des arbres généalogiques de nos familles, aucun

**Figure1:** Arbres généalogiques des 9 familles



mode de transmission distinct dominant ou récessif n'a pu être établi de façon formelle (figure1).

D'autres maladies auto-immunes multifactorielles étaient retrouvées chez 2 familles. Il s'agissait respectivement d'un diabète de type 1 (FPs 1) et d'un vitiligo (FPs 8).

Les traitements locaux, dominés par les dermocorticoïdes étaient largement utilisés chez nos patients. Des traitements systémiques étaient utilisés chez 8 patients.

Dix huit des malades de notre série n'avaient bénéficié jusque là d'aucun traitement puisque dans 11 cas la maladie était méconnue et dans les autres 7 cas aucun traitement n'était utilisé par le patient devant l'étendue minimale des lésions.

## DISCUSSION

Le psoriasis est une dermatose chronique fréquente. La prévalence globale du psoriasis est estimée à environ 2 % dans les populations d'Europe du Nord et d'Amérique du Nord d'origine caucasienne [1-8], alors que la maladie semble plus rare chez les Noirs, les Japonais et les populations amérindiennes [2, 3]. Les études épidémiologiques précises sur de grands échantillons de populations sont toutefois assez rares et cette estimation reste pour une large part empirique, dépendant notamment de la définition que l'on donne à la maladie. Deux études "classiques" de prévalence, d'origine scandinave (Suède et îles Faroé) datant déjà de plus de 30 ans, portant sur de grands échantillons de populations homogènes et non entachées par les biais habituels d'un recrutement purement hospitalier, sont toujours d'actualité. La prévalence de la maladie a ainsi été estimée à environ 2,8 % dans les îles Faroé [4] et 1,9 % en Suède [5]. D'autres études, également scandinaves, montrent une prévalence d'environ 2,9 % au Danemark [6] et de 1,4 % en Norvège [7]. En France, cette prévalence serait de l'ordre de 1,6 à 2,3 % [8]. En Tunisie la prévalence du psoriasis est estimée à 3 % (Zertal F. Profil épidémiologique, clinique et évolutif du psoriasis : expérience d'un service de dermatologie de Tunis. Thèse Med, Tunis, 1996). Sa fréquence est probablement sous estimée à cause des formes peu étendues ou de gravité modérée souvent méconnues.

Le psoriasis est une maladie multifactorielle, secondaire à l'intervention de certains facteurs environnementaux, agents infectieux, et des traumatismes chez des patients génétiquement prédisposés. Le caractère familial du psoriasis est connu de longue date puisque 20 à 30 % des cas sont familiaux, que la prévalence de la maladie est trois fois plus élevée chez les parents du 1er degré [2, 3, 4, 9, 10]. La fréquence du psoriasis chez les enfants serait autour de 30 % si l'un des parents est atteint et autour de 60 % lorsque les deux parents sont psoriasiques [10, 11]. La prédisposition génétique est supportée par deux observations: une plus grande fréquence chez les parents du premier degré d'un patient atteint de psoriasis et une concordance plus importante chez les jumeaux monozygotes (65-72%) contre chez les jumeaux dizygotes (15-30%) [8, 13, 14]. Comme le montre notre étude portant sur 39 patients atteints de psoriasis appartenant à 9 familles, dont l'examen systématique des membres de la famille des cas index a permis

de faire le diagnostic de 28,2 % (11 cas) des cas jusque là non diagnostiqués. L'âge moyen de survenue du psoriasis est variable, de l'ordre de 25 à 27 ans en général dans les études portant sur des échantillons importants peut-être un peu plus précoce chez les femmes [1, 2, 10]. L'âge de survenue de la maladie, pour un individu donné, est souvent similaire entre individus atteints au sein d'une même famille, et est généralement plus précoce dans les cas familiaux. Dans notre étude l'âge moyen de début était de 19,6 ans.

Le sex ratio est de 1 dans la plupart des séries, mais dans notre étude nous retrouvons une nette prédominance masculine, avec un sex ratio H/F de 1,8. Enfin, les études de population ont mis en évidence un phénomène assez net d'empreinte génétique, avec un taux de transmission significativement supérieur quand c'est le père qui est atteint [9]. Ce phénomène n'a pour l'instant, pas reçu d'explication très précise en dehors de la théorie de l'instabilité allélique mitotique. Dans notre étude cette tendance est retrouvée, mais ceci peut être expliqué par la prédominance masculine nette des cas atteints de psoriasis chez nos familles. Peu d'études intrafamiliales sont disponibles. Là encore, ce sont les études citées ci-dessus qui font toujours autorité [4-7]. Dans l'étude suédoise de Hellgren [5], la prévalence du psoriasis est respectivement de 7,8 % et 2,9 % chez les parents de premier et de second degré des patients, significativement supérieure à la prévalence moyenne dans la population étudiée (odds ratio de l'ordre de 2,7 pour le développement d'un psoriasis chez un parent de premier degré). De plus, 91 % des patients avaient au moins un parent de premier ou de second degré atteint dans l'étude des îles Faroé, soit une probabilité d'environ 25 % de développer la maladie au cours de leur vie chez les parents de premier degré des patients [4]. Une analyse similaire menée aux USA retrouvait 36 % de psoriasis familiaux avec une prévalence globale de 17,6 % chez les parents de premier et second degré d'un patient atteint [2, 3]. D'autres études montrent des chiffres très variables pouvant aller de moins de 10 %, notamment dans les études anciennes, à 91 % [5-7]. Globalement, on estime actuellement qu'environ un tiers des patients atteints de psoriasis ont au moins une personne atteinte dans leur famille. D'autres études, là encore d'origine suédoise, se sont intéressées au risque de développer un psoriasis en fonction du nombre d'ascendants directs atteints: ce risque est de 0,04, 0,28 et 0,65 si aucun, un ou deux ascendants sont atteints respectivement, et de 0,24, 0,51 et 0,83 si un enfant de la même fratrie est déjà atteint [10].

Les études de concordance dans les paires de jumeaux monozygotes fournissent également des résultats intéressants tant au Danemark [6] que dans les îles Faroé [3], avec un taux de concordance d'environ 60 à 70 p. 100, la maladie survenant souvent au même âge (une étude australienne n'a toutefois retrouvé qu'un taux de concordance de l'ordre de 35 %). Les études américaines fournissent des résultats similaires [2, 3]. Ce taux de concordance chute à environ 15 à 20 % pour les jumeaux dizygotes. Ces résultats permettent de calculer un coefficient d'héritabilité de la maladie, de l'ordre de 90 % chez les jumeaux monozygotes.

Ces différentes études familiales ont permis de calculer des index de risque relatif de développer un psoriasis quand un

autre membre de la famille est atteint. Ce risque est d'environ 10 pour les parents de premier degré d'un patient atteint de psoriasis d'apparition précoce selon l'estimation de Henseler et Christophers [15], similaire aux estimations déduites des études suédoises et aux îles Faroé. Ce risque serait encore plus élevé chez les parents de premier degré de paires de jumeaux atteints par la maladie [13, 14]. Le risque relatif diminue ensuite régulièrement au fur et à mesure que le degré d'apparentement diminue.

Cliniquement le psoriasis familial ne présente pas de particularités par rapport au psoriasis non familial et aucune étude ne rapporte de forme clinique particulière. Dans notre étude la forme commune était la plus fréquente. A travers cette étude descriptive nous retrouvons une grande variabilité clinique intrafamiliale et interfamiliale dans l'expression phénotypique de la maladie tant sur le plan de la sévérité de l'atteinte que sur le plan des formes cliniques [15]. Il est donc difficile de prédire la sévérité de l'atteinte cutanée chez les descendants de sujets atteints rendant le conseil génétique difficile.

Certains auteurs [15] ont proposé, sur la base de ces études épidémiologiques, de distinguer deux grands types de psoriasis: le type I, de survenue précoce (avant 40 ans), souvent marqué par des poussées assez sévères et récidivantes, clairement familial et donc probablement génétique, associé de façon forte à la présence de l'haplotype HLA Cw6-B57-DR7 et le type II, de survenue plus tardive (après 50 ans) souvent sans contexte familial et qui est beaucoup moins associé à la présence de cet haplotype [15, 22]. Dans notre étude des formes graves étaient notées dans 28,2 % des cas (11 cas) dont respectivement un cas de psoriasis pustuleux généralisé et un cas de psoriasis érythrodermique.

Le psoriasis constitue un modèle génétique complexe, ne répondant à aucun modèle Mendélien simple comme le montre nos différents arbres généalogiques. Certaines études sont en faveur d'un modèle monogénique autosomique dominant, d'autres en faveur d'un modèle autosomique récessif, ou encore d'un modèle multigénique accepté par de nombreux auteurs [17-22]. Il paraît probable que l'hérédité soit liée à des gènes multiples dont les effets s'additionnent comme dans les maladies auto-immunes. Dans notre étude 2 familles présentaient en plus du psoriasis d'autres maladies auto-immunes multifactorielle comme le diabète de type 1 et le vitiligo.

La nature des gènes n'est pas connue mais la localisation de certains d'entre eux a été précisée grâce aux techniques de la génétique moléculaire, en particulier les études de coségrégation des microsatellites dans les familles psoriasiques. Les récentes études de génétique moléculaire qui analysent la liaison entre la maladie et les marqueurs répartis sur tout le génome ont montré la présence d'une vingtaine de locus de susceptibilité [16-22]. Le plus constamment retrouvé est le locus 6p21.3 (psors 1) qui correspond à la zone HLA. D'autres locus ont été identifiés sur le bras long du chromosome 17 (psors 2) et sur les chromosomes 4 (psors 3), 1 (psors 4 et psors 7). Dans notre précédente étude portant sur 6 familles multiplexes, l'étude de 11 marqueurs microsatellites a mis en

évidence une association significative avec les loci PSORS1, PSORS2 et PSORS4.

Il n'existe actuellement pas de traitement curatif du psoriasis. Le traitement est suspensif et dépend de la sévérité et de l'étendue des lésions [2, 3]. La plus part de nos malades n'étaient pas sous traitement car leur maladie a été diagnostiquée à l'occasion de notre examen systématique ou ils présentaient des formes minimales. Dans notre série, les traitements locaux à base de corticoïdes ou en association avec un traitement général, étaient largement utilisés.

## CONCLUSION

A travers cette étude descriptive familiale nous retrouvons chez nos patients les mêmes caractéristiques épidémiologique, clinique et que celles déjà rapportées dans la littérature; avec cependant une prédominance masculine nette.

Le psoriasis est clairement une maladie à forte agrégation familiale, mais des éléments de base, telles prévalence globale et incidence, restent imparfaitement connus. Des données épidémiologiques plus précises, notamment prospectives seraient intéressantes, tant en termes de prévalence globale en fonction des groupes ethniques que de facteurs pouvant influencer cette prévalence et peut-être interagir à un niveau étiologique sur le "terrain génétique".

## RÉFÉRENCES

- 1- Naldi L, Tognoni G, Cainelli T. Analytic epidemiology in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 19s-23s.
- 2- Valdimarsson H. The genetic basis of psoriasis. *Clin Dermatol* 2007; 25: 563-7.
- 3- Lomholt G. Psoriasis: prevalence, spontaneous course and genetics. Copenhagen, Denmark: GEC GAD; 1963.
- 4- Hellgren L. Psoriasis. Stockholm, Sweden: Almqvist & Wiksell; 1967. 3. Bandrup F, Green A. Prevalence of psoriasis in Denmark. *Acta Derm Venereologica* 1981; 61: 344-6.
- 5- Braathen LR, Botten G, Bjerkedal T. Prevalence of psoriasis in Norway. *Acta Derm Venereologica* 1989; 142: 5-8.
- 6- Dewerd S, Vaillant L, Malvy D. Evaluation de la prévalence du psoriasis en France. *Ann Dermatol Venereol* 1997; 124: 92S.
- 7- Farber EM, Nall ML. The natural history of psoriasis in 5,600 patients. *Dermatologica* 1974; 148: 1-18.
- 8- Swanbeck G, Inerot A, Martisson T et al. Genetic counselling in psoriasis: empirical data on psoriasis among first-degree relatives of 3,095 psoriasis probands. *Br J Dermatol* 1997; 137: 939-42.
- 9- Bandrup F, Holm N, Grunnet N, Henningsen K, Hansen HE. Psoriasis in monozygotic twins: variations in expression in individuals with identical genetic constitution. *Acta Derm Venereol* 1982; 62: 229-36.
- 10- Duffy DL, Spelman LS, Martin NG. Psoriasis in Australian twins. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 428-34.
- 11- Farber EM, Nall ML, Watson W. Natural history of psoriasis in 61 twin pairs. *Arch Dermatol* 1974; 109: 207-11.
- 12- Bandrup F. Psoriasis in first-degree relatives of psoriatic twins. *Acta Derm Venereol* 1984; 64: 220-6.
- 13- 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.
- 14- Christopher E, M Griffiths, Jonathan N WN barker. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007; 370: 263-271.
- 15- 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.
- 16- Yan KL, Huang W, Zhang XJ et al. Follow-up analysis of PSORS9 in 151 Chinese families confirmed the linkage to 4q31-32 and refined the evidence to the families of early-onset psoriasis. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 312-8.
- 17- Bhalerao J, Bowcock AM. The genetics of psoriasis: a complex disorder of the skin and immune system. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1537-45.
- 18- Veal CD, Clough RL, Barber RC et al. Identification of a novel psoriasis susceptibility locus at 1p and evidence of epistasis between PSORS1 and candidate loci. *J Med Genet* 2001; 38: 7-13.
- 19- Zhang XJ, He PP, Wang ZX et al. Evidence for a major psoriasis susceptibility locus at 6p21 (PSORS1) and a novel candidate region at 4q31 by genome-wide scan in Chinese hans. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 1361-6.
- 20- Lesueur F, Lefèvre C, Has C et al. Confirmation of psoriasis susceptibility loci on chromosome 6p21 and 20p13 in French families. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 1403-9.
- 21- Elder JT, Henseler T, Christophers E et al. Of genes and antigens: the inheritance of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 150S-153S.