

**ROYAUME DU MAROC**  
**UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**FES**



# **PSORIASIS ET SYNDROME MÉTABOLIQUE**

**MEMOIRE PRESENTE PAR :**  
**Docteur ZIN ELABIDINE kaoutar**  
**née le 03 avril 1981 à khénifra**

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE**  
**OPTION : DERMATOLOGIE**

**Sous la direction de :**  
**Professeur MERNISSI FATIMA ZAHRA**

**Juin 2011**

# Plan:

Introduction .....	3
Patients et méthodes.....	5
Résultats .....	7
Discussion .....	14
A - Le psoriasis .....	15
1 .Introduction- Définition.....	15
2 .Épidémiologie .....	16
3. Physiopathologie : .....	17
3-1 Histoire et évolution des idées.....	17
3-2 La génétique du psoriasis .....	18
a- Gènes de prédisposition .....	18
b - Le locus PSORS1 .....	19
c - Le gène cornéodesmosine .....	20
3-3 Immunologie.....	20
a- Les lymphocytes T .....	20
b- les cytokines .....	21
c- Les antigènes du psoriasis .....	21
d- immunopathologie .....	22
3-4 Mécanismes de formation des lésions psoriasiques .....	23
a- Sensibilisation .....	23
b-Expression .....	24
c- Régulation .....	25
4. Aspect clinique .....	26
B- Le syndrome métabolique .....	32
1 .Définition .....	32

2 .Epidémiologie .....	33
3 .Physiopathologie .....	34
a- La résistance à l'insuline .....	34
b- Obésité abdominale .....	35
c-L'inflammation .....	37
C-Psoriasis et syndrome métabolique .....	39
1. Psoriasis, et syndrome métabolique, quels liens ?.....	39
2. Psoriasis et obésité .....	41
3. Dyslipidémie et psoriasis .....	42
4. Hypertension artérielle (HTA) et psoriasis .....	43
5.Psoriasis arthropathique et syndrome métabolique .....	44
Limites et perspectives .....	45
Conclusion .....	47
Références .....	49

# Introduction :

Le psoriasis est une dermatose érythémato-squameuse d'évolution chronique survenant sur un terrain génétique particulier, il atteint 2 à 3 % de l'ensemble de la population. Sur le plan clinique il se présente sous plusieurs formes : la présentation la plus fréquente est celle du psoriasis en plaque qui se manifeste par des plaques erythemato squameuses.

Le syndrome métabolique (SM), encore appelé « syndrome X » ou « syndrome d'insulino-résistance », est un groupe de désordres cliniques fréquents comprenant l'obésité, l'insulino-résistance, l'intolérance au glucose, l'hypertension, la dyslipidémie (hypertriglycéridémie...). Il existe plusieurs définition du syndrome métabolique , Le diagnostic de syndrome métabolique a été retenu selon la définition du National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III), qui définit le SM par l'association d'au moins trois des cinq critères suivants : tour de taille  $\geq 102$  cm chez les hommes et  $\geq 88$  cm chez les femmes, hypertriglycéridémie  $\geq 1,5$  g/L, cholestérol HDL  $< 0,40$  g/L chez les hommes et  $< 0,5$  g/L chez les femmes , pression artérielle  $\geq 130/85$  mmHg ou traitement médicamenteux, glycémie  $\geq 1,1$ g/L. L'existence d'un traitement hypolipémiant, d'un traitement antihypertenseur ou d'un traitement antidiabétique qualifie automatiquement pour l'existence du paramètre concerné, autrement dit un hypertendu traité dont la pression artérielle s'établit à 120/80 mmHg est comptabilisé comme ayant un facteur du syndrome métabolique.

De nombreuses études suggèrent que le psoriasis serait fréquemment associé au syndrome métabolique, au point que certains ont suggéré que le psoriasis pourrait être un des éléments du syndrome métabolique.

Le but de ce travail est d'évaluer l'association psoriasis - SM dans notre contexte à travers une étude prospective.

## Patients et méthodes :

Il s'agit d'une étude prospective monocentrique menée au centre hospitalier Hassan II, les patients ont été recrutés durant la période de janvier 2010 - février 2011. Ont été inclus dans l'étude les patients âgés de plus de 15ans, suivi à la consultation spécialisée du psoriasis et les patients hospitalisés au service de dermatologie. Le diagnostic de psoriasis était retenu sur des critères cliniques, le recours à la confirmation histologique était réalisé dans les cas douteux.

Les critères d'exclusions étaient : un âge de moins de 15 ans, les patients sous rétinoïdes ou sous traitement biologique.

Le recueil des données a été réalisé sur une fiche d'exploitation déjà établie comportant :

- ✓ Des données épidémiologiques : l'âge, le sexe, les antécédents médicaux, chirurgicaux et toxiques.
- ✓ Des données cliniques : la durée d'évolution, la forme clinique du psoriasis, le tour de taille (mesurer avec un mètre ruban placé juste sous la dernière côte, à la fin d'une expiration), le poids et la tension artérielle (mesurer à 2 reprise à 5 min d'intervalle et après repos de 10min), l'indice de masse corporelle (IMC) déterminé par le rapport poids/taille au carré (kg/m<sup>2</sup>).
- ✓ Des éléments biologiques : glycémie à jeun, taux de triglycéride, taux de cholestérol HDL.

L'étude statistique a été réalisée par le logiciel SPSS .17 en collaboration avec l'unité d'épidémiologie de la faculté de médecine et de pharmacie de Fès

# Résultats

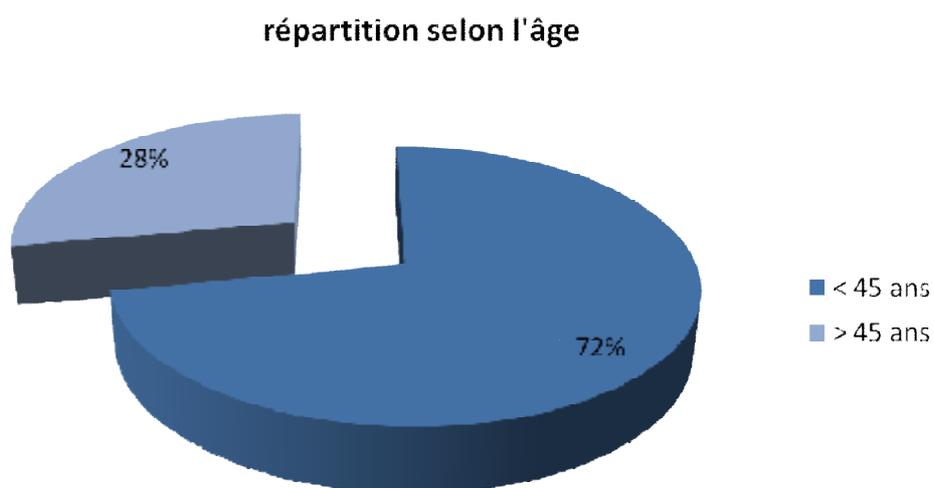
# 1- Description de la population des patients psoriatiques

Durant la durée de l'étude, 119 patients Ont été inclus

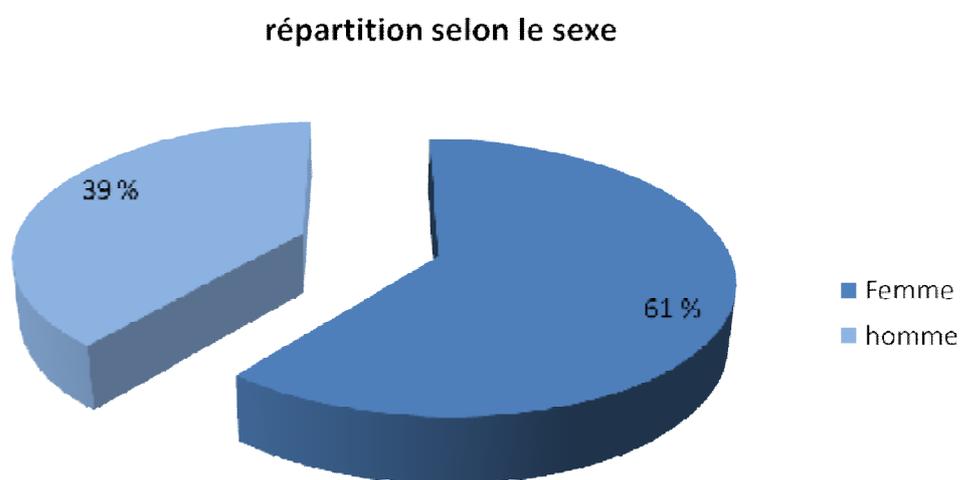
## a- Données épidémiologiques

### Ø L'âge

L'âge moyen était de 28,5 ans, 72% de nos patients avaient un âge inférieur à 45 ans.

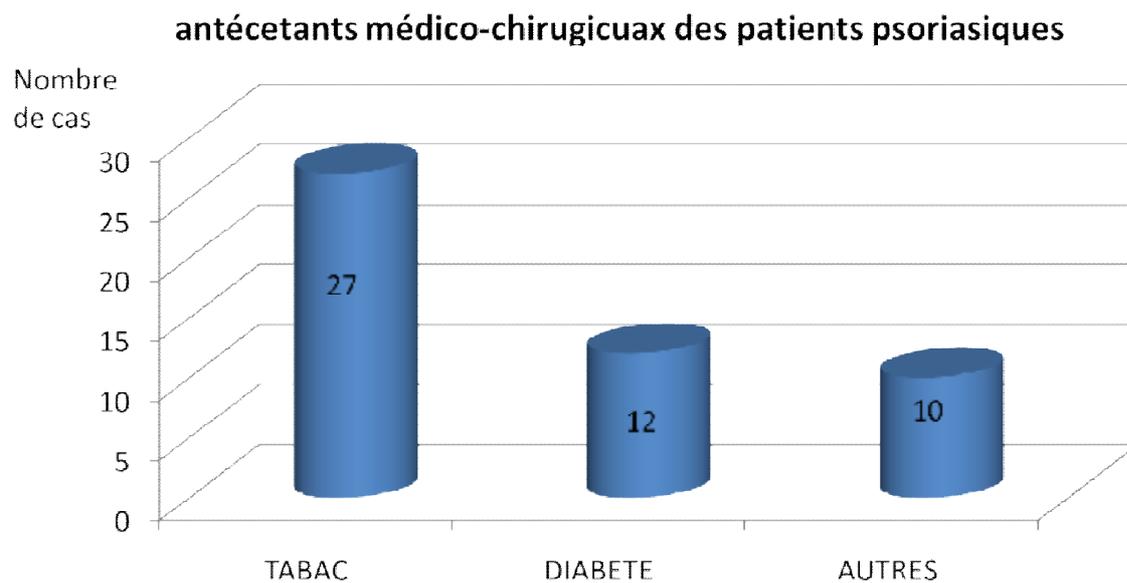


### Ø le sexe



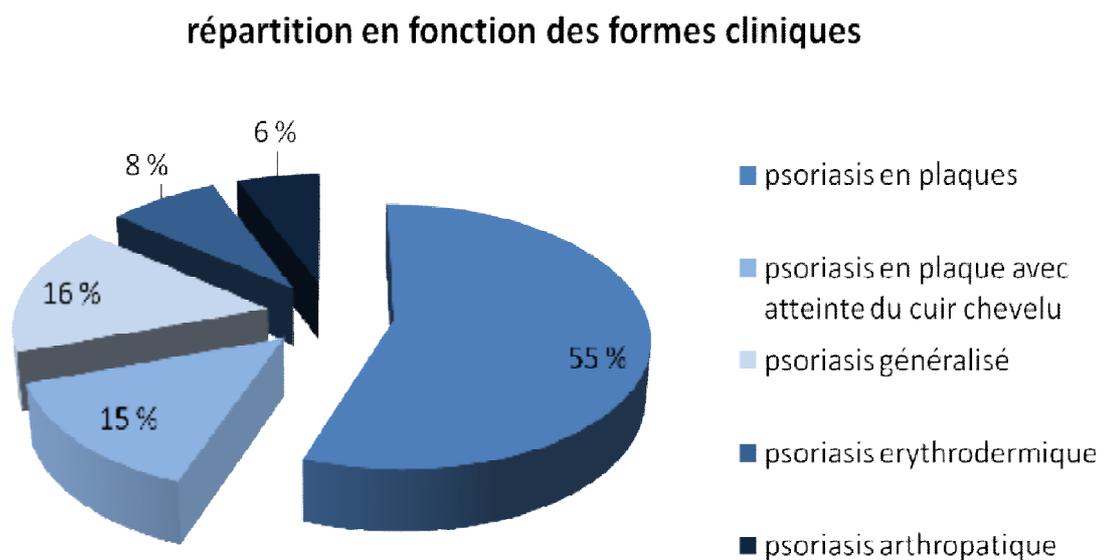
Une légère prédominance féminine a été constatée dans notre échantillon, sex ratio (F/H) : 1,5

## Ø Les antécédents

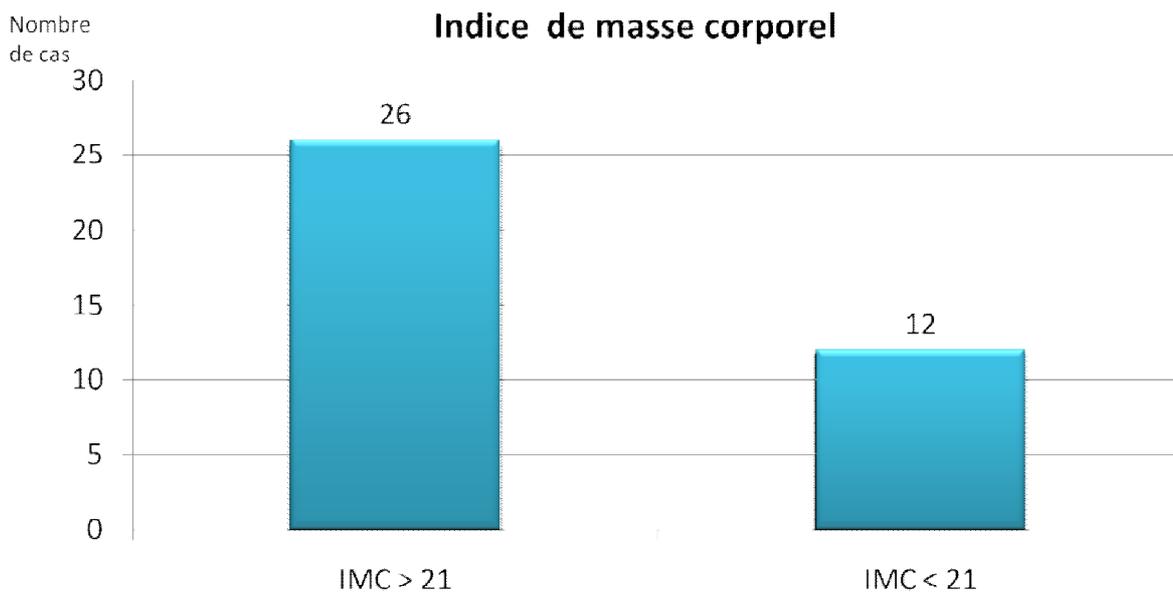


## b- Données cliniques

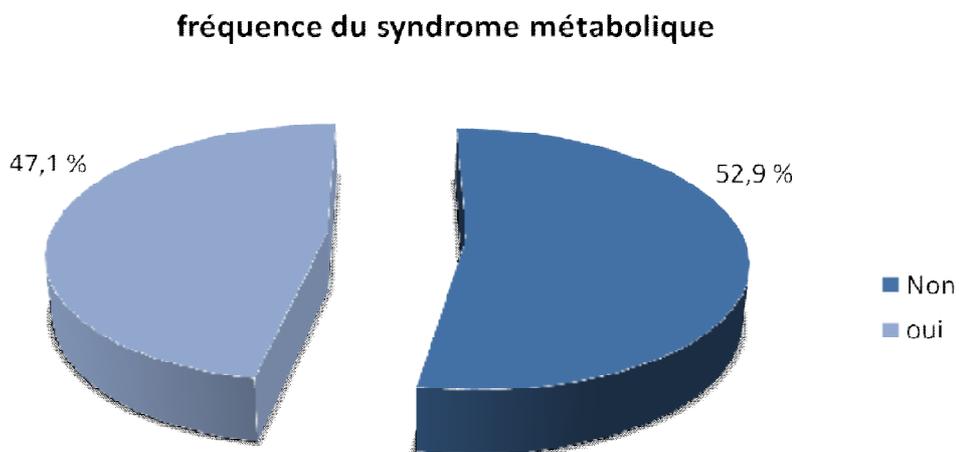
### Ø Les formes cliniques



Le psoriasis en plaque était la forme clinique prédominante

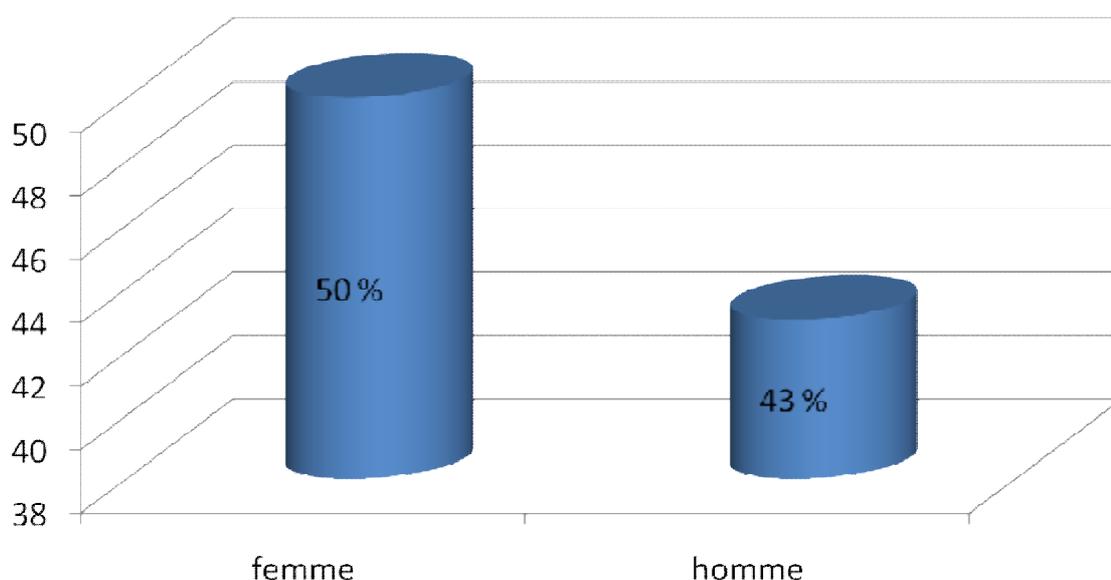


## 2- Syndrome métabolique et psoriasis



Chez les deux sexes et toutes formes cliniques confondus, le syndrome métabolique était présent chez 47,1% des patients. ( $p = 0,33$ )

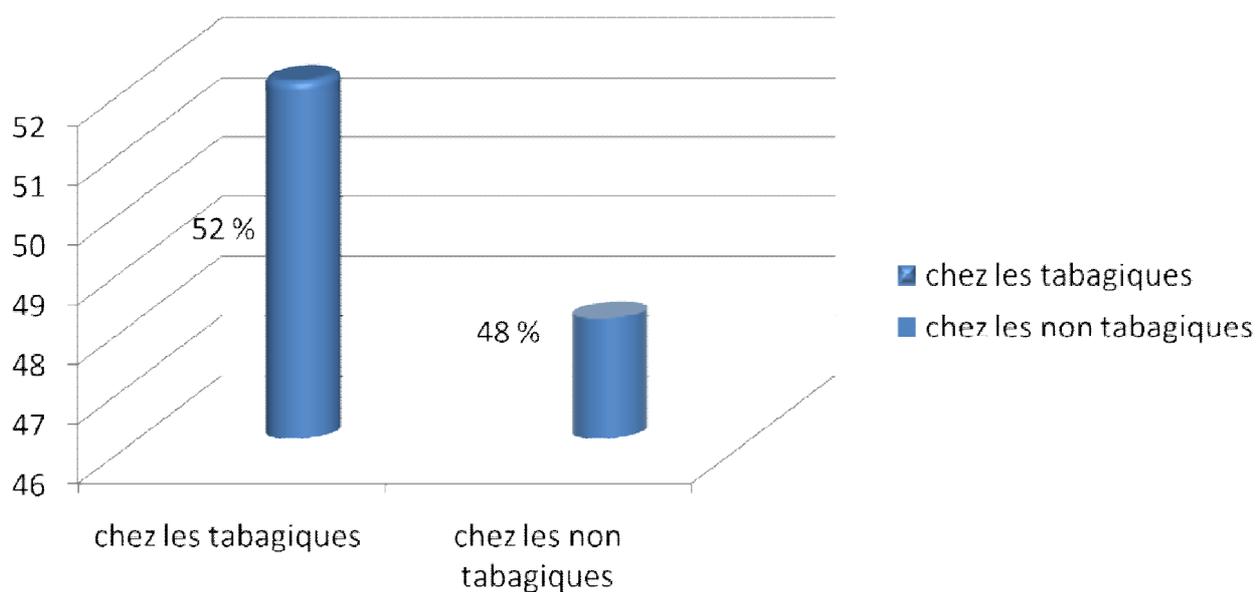
### syndrome métabolique selon le sexe



Le syndrome métabolique était plus fréquemment retrouvé chez les femmes

(test exact de Fisher = 0, 575)

### fréquence syndrome métabolique chez les tabagiques



Le SM était plus fréquemment retrouvé chez les patient fumeurs (test exact de

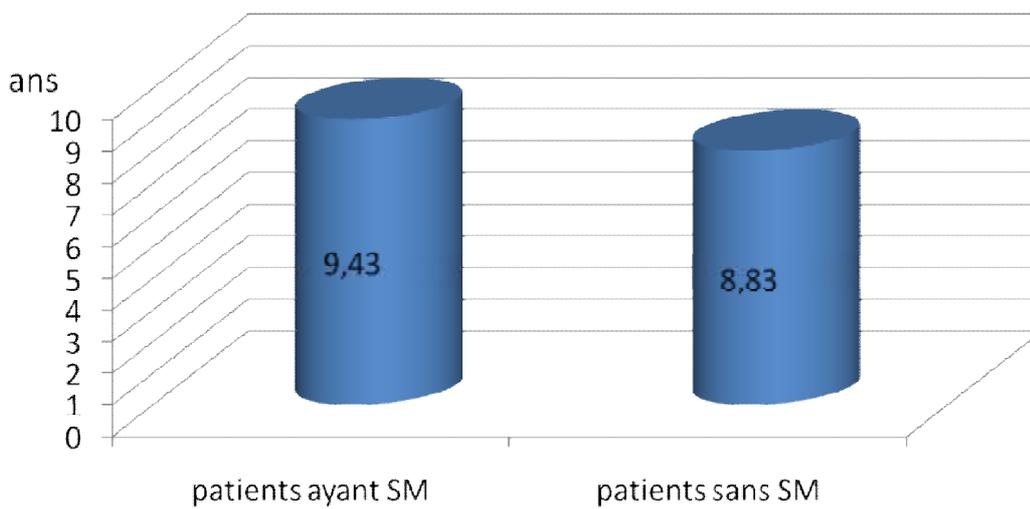
Fisher = 0,086)

### prévalence du syndrome métabolique chez les patients diabétiques



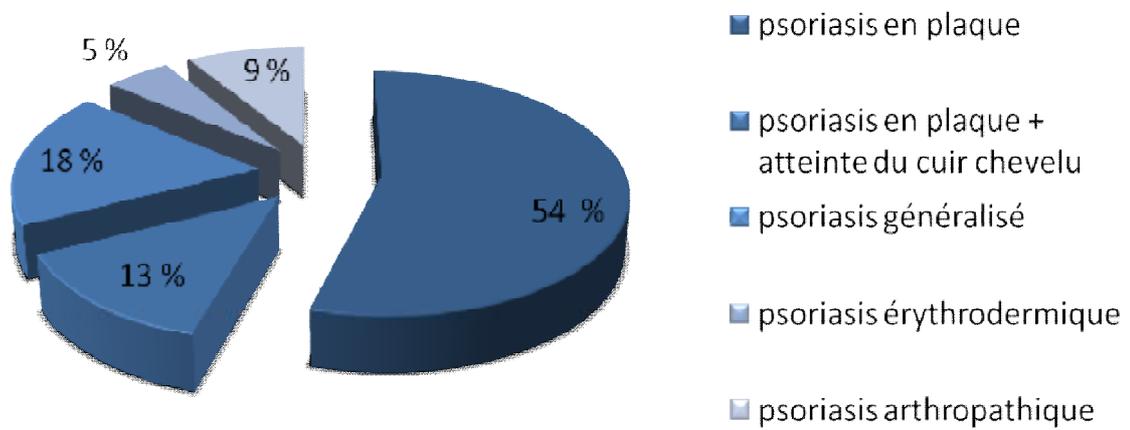
Le SM était plus fréquent chez les patients diabétiques

### durée d'évolution du psoriasis en fonction de l'existence ou non d'un SM



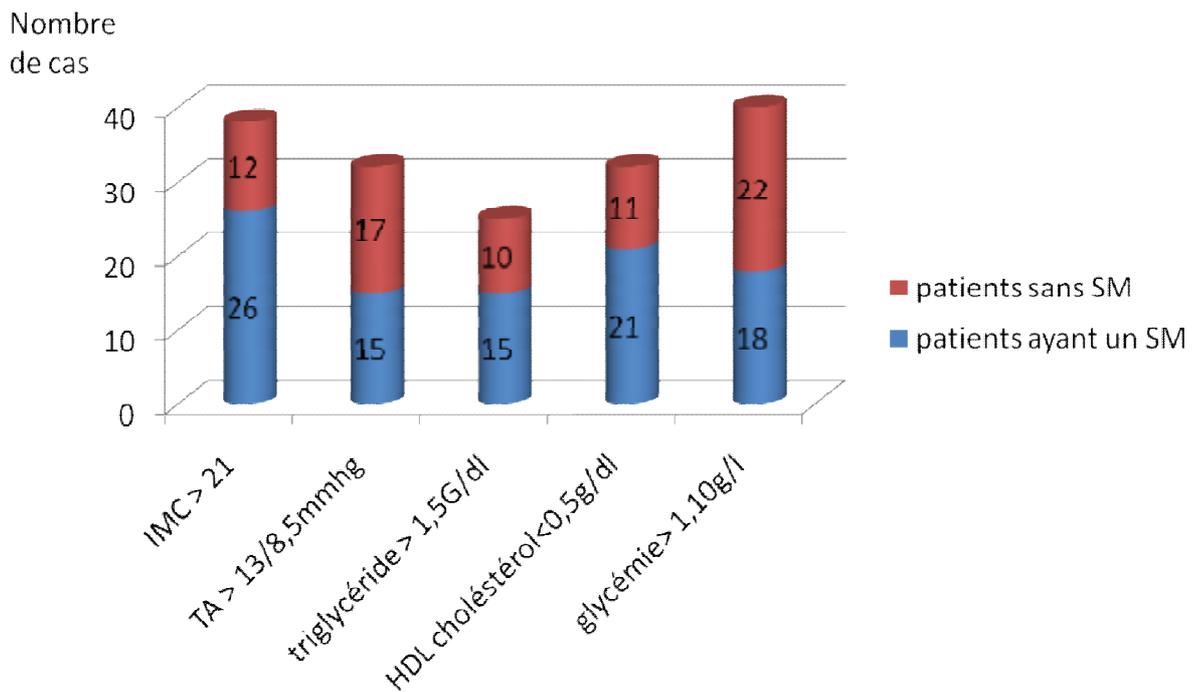
Les patients ayant un syndrome métabolique avaient un psoriasis plus ancien

### répartition du syndrome métabolique selon la forme clinique



Le syndrome métabolique était plus fréquent chez les patients ayant un psoriasis en plaque (test khi deux = 0,523)

### Relation entre les différents composants du SM et les patients ayant un SM



# Discussion

# A-Le psoriasis

## 1 introduction- Définition

Le psoriasis est une des dermatoses les plus fréquentes : il atteint 2 à 3 % de l'ensemble de la population.

L'affection serait connue depuis l'Antiquité mais était mal individualisée et décrite sous diverses appellations : lèpre (Bible), impétigo (Celse). C'est Galien qui est le premier à utiliser le terme « psoriasis » (du grec « psora », prurit) pour une éruption prurigineuse du scrotum. Par la suite, Hippocrate a classé le

psoriasis dans les éruptions squameuses. Mais il a fallu attendre Willan en 1805 et Hebra en 1841 pour une description exacte de la maladie dont les divers aspects cliniques et histologiques seront ensuite progressivement précisés.

C'est en 1963 que Van Scott et Ekel démontrèrent l'état hyperprolifératif des kératinocytes dans la lésion. Les innombrables travaux biologiques qui ont fait suite à cette découverte ont apporté de nombreuses notions physiopathologiques mais n'ont pas permis jusqu'à présent de déterminer l'origine exacte de la prolifération, même si le rôle des lymphocytes est actuellement privilégié.

On peut définir le psoriasis comme une dermatose érythémato-squameuse d'évolution chronique survenant sur un terrain génétique particulier.

## 2 Épidémiologie

Quoique le psoriasis connait une distribution circumterrestre, les études de son incidence sont rares vu le manque de critères épidémiologiques établis et de la variabilité évolutive de la maladie.

Le psoriasis atteint plus fréquemment les caucasiens avec une incidence estimée à 60 cas/ 100 000/an (2) avec une tendance significative à la hausse avec le temps : 50,8/100 000 habitants entre 1970 et 1974 jusqu'à 105/100 000 habitants entre 1995 et 1999 en USA (3), la cause de cette augmentation reste inconnue, mais peut être expliquée soit par une réelle augmentation de l'incidence de la maladie, par un changement de la formule diagnostique avec le temps ou bien par une variété des facteurs incluant l'augmentation du stress dans notre vie quotidienne.

La prévalence du psoriasis varie considérablement avec l'origine ethnique, estimée entre 0,6% à 4,8% dans différentes études (4) réalisées autour du monde. Au Royaume uni, dans une étude réalisée entre 1987 et 2002, considérée comme étant la plus large étude de prévalence du psoriasis jusqu' à cette date, la prévalence était de 1,5% (5). La plus basse prévalence avait été constatée dans certains groupes ethniques (Japon) et peut être absente chez les autochtones australiens et certaines populations Franco-Américaines (7).

Au Maroc la prévalence réelle du psoriasis reste encore mal définie par manque d'études à l'échelle nationale, cependant une étude rétrospective s'étalant sur 4ans de janvier 2002 à Mai 2007, réalisée au sein du service de dermatologie du CHU HASSAN II de Fès , a colligée 160cas, tout âge et forme confondus. L'âge moyen était de 26ans avec des extrêmes de 2 et 76 ans, le sex ratio H/F était de 0,9 (8).

### 3 Physiopathologie :

#### 3-1 Histoire et évolution des idées

Jusqu' aux années 1960 les lésions psoriasiques ont été considérées comme des hyperplasies épidermiques dues à un état hyper prolifératif du kératinocyte, ce dernier était la résultante d'anomalie intrinsèque du kératinocyte ou d'un dysfonctionnement immunitaire, mais depuis les années 1970 il y avait l'émergence de nouvelles hypothèses en se basant sur des études de l'immunité et sur l'étude des messagers cellulaires; la première postule pour une maladie auto-immune , la deuxième pour des anomalies de mitose et de différenciation des kératinocytes où le nucléotide cyclique et les médiateurs lipidiques jouent un rôle primordial. Dans les années 1980 la théorie immunitaire fut confortée par la mise en évidence d'anomalies multiples de cytokines, de lymphocytes dans les lésions psoriasiques, et par la bonne réponse à la cyclosporine.(9)

Avec l'avènement de la biologie moléculaire au cours des années 1990, le caractère héréditaire de la maladie, la dysrégulation des gènes impliqués dans la croissance et la différenciation des kératinocytes plaidait pour la composante génétique du psoriasis. (10)

En 2006, les dernières découvertes suggèrent une collaboration pathologique entre l'immunité innée (médiée par les cellules présentatrices d'antigène, les lymphocytes naturel killers) et l'immunité acquise (médiée par les lymphocytes T) du fait de la présence de l'infiltrat inflammatoire du à l'activation des lymphocytes T dans les lésions psoriasiques et sa persistance (11).

### 3-2 La génétique du psoriasis

#### a- Gènes de prédisposition

Une étude épidémiologique comprenant plus de 10 000 habitants des îles Féroé a montré que l'incidence du psoriasis a été plus importante parmi les parents de premier et de deuxième degré des psoriasiques que chez les sujets contrôles sains (12). Par la suite, des études dans d'autres populations ont confirmé cette constatation, estimant le risque de psoriasis durant la vie de 24 à 28% chez les parents du premier degré (13).

Les jumeaux monozygotes ont un taux de concordance de 63 à 73% comparé à un taux de 17 à 20% chez les jumeaux dizygotes, soutenant d'avantage l'origine génétique de cette maladie (14). De plus, l'aspect clinique est manifestement similaire chez les jumeaux monozygotes par rapport aux jumeaux dizygotes. Cependant, le taux de concordance n'atteint jamais les 100%, ce qui implique que des facteurs environnementaux doivent avoir un impact sur l'apparition de la maladie. Malgré l'agrégation familiale évidente du psoriasis, le mode d'héritage précis est toujours débattu. Actuellement, la plupart des chercheurs s'accordent que le psoriasis appartient au groupe des maladies complexes, l'héritage étant multifactoriel: des variantes génétiques dans plusieurs gènes interagissent les uns avec les autres et avec l'environnement. (15, 16). Concordant avec ce point de vue, les analyses du génome dans le psoriasis ont révélé plusieurs locis de susceptibilité au psoriasis dans le génome humain (17) en plus de l'association HLA- psoriasis notamment l' HLA-C, B, -DR, et -DQ, avec des résultats plus significatifs pour HLA-B et -C .

## b - Le locus PSORS1

Le locus PSORS1 (psoriasis susceptibility 1) situé au niveau du chromosome 6p21.3, est le locus de susceptibilité majeure au psoriasis. Il est estimé qu'il représente 30% à 50% de la prédisposition génétique au psoriasis (18). Dans les études de liaisons de différentes populations, une liaison significative au locus PSORS1 a été rapportée (19). Le gène de susceptibilité au psoriasis PSORS1 se situe probablement dans une région d'environ 200 kb télomérique de HLA-C. Dans cette région, huit gènes ont été identifiés: HLA-C, TCF19 (SCI), OTF3 (POU5FI), HCR (Pg8), CDSN, SEEK1, SPR1 et STG (20).

Dans d'autres études, les psoriasiques ayant présenté la maladie à un âge précoce avaient une fréquence d'association à l'allèle l'HLA-Cw \* 0602 plus élevée que ceux ayant exprimé la maladie plus tardivement (21) et les patients positifs pour l'HLA-Cw \* 0602 ont été rapportés avoir une symptomatologie encore plus sévère (22). Cependant la forme n'est pas sévère dans le groupe Cw \* 6, mais les patients homozygotes pour HLA-Cw \* 6 ont un risque de plus de 2,5 fois de développer la maladie que les sujets hétérozygotes pour HLA-Cw \* 6 (23). Il a été suggéré que l'allèle HLA-Cw \* 6 en lui-même n'est pas le déterminant direct de la susceptibilité au psoriasis, mais plutôt il est en lien étroit avec le déséquilibre de liaison (24). En dépit de la forte et l'universelle association avec l'HLA-Cw \* 6, on en sait peu sur son expression dans la peau psoriasique et dans la peau normale. Si HLA-C est prouvé être «le gène du psoriasis», l'antigène défini aurait sans doute un rôle important dans la pathogenèse du psoriasis ce qui peut avoir des implications en thérapeutique.

### c - Le gène Cornéodesmosine

La Cornéodesmosine (CDSN, gène S) est un autre gène candidat pour le psoriasis. Il est exprimé dans l'étape finale de la différenciation kératinocytaire au niveau de la couche cornée, en influençant la cohésion de la couche cornée et la desquamation (25). En outre, CDSN s'exprime différemment selon qu'il s'agit d'une peau psoriasique lésionnelle, d'une peau normale ou non lésionnelle ou bien d'une autre maladie inflammatoire cutanée (26). L'association de CDSN avec le psoriasis a été confirmée, mais avec un déséquilibre de liaison serré avec HLA-Cw \* 6 (27). Une association entre la pustulose palmoplantaire et la variation de gènes de la sous famille IL19 des cytokines a été mise en évidence (28). Un seul gène n'est pas donc responsable de l'évolution de la maladie, plus probablement c'est l'interaction de plusieurs gènes qui intervient dans la pathogénie du psoriasis.

### 3-3 Immunologie

Dès 1978, JJ Guilhou et al. ont évoqué l'hypothèse immunologique du psoriasis. Les récents progrès en immuno-dermatologie ont permis de confirmer cette hypothèse et de définir le psoriasis comme une maladie inflammatoire chronique, ou une maladie auto-immune, médiée par l'activation dans la peau de lymphocytes T spécifiques d'antigènes. La nature exacte des antigènes du psoriasis est inconnue.

#### a- Les lymphocytes T

Les lymphocytes T jouent un rôle capital dans le déclenchement et le maintien de l'inflammation au cours du psoriasis. Dans le derme, on retrouve une infiltration de lymphocytes T, principalement CD4+, de type mémoire, CD45 RO+, et de cellules mononuclées, associés plus tardivement à des polynucléaires neutrophiles. L'hypothèse immunologique suppose que l'interaction entre lymphocytes T et

cellules épidermiques (kératinocytes, cellules de Langerhans) aboutit à l'activation lymphocytaire et à la production de médiateurs qui induisent la prolifération des kératinocytes (29).

#### b- les cytokines

Le psoriasis est une maladie inflammatoire associée à la production de nombreuses cytokines. La prolifération kérocytaire responsable de la parakérose à l'origine des modifications épidermiques est probablement secondaire au relargage de cytokines de type 1 par les cellules du système immunitaire qui infiltrerent précocement la peau. Les cellules activées produisent en effet un ensemble de cytokines dont l'interleukine 1 (IL-1), qui active la présentation antigénique, l'interleukine 8 (IL-8), qui recrute les polynucléaires neutrophiles, et le TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor), qui stimule la prolifération des kératinocytes (29).

#### c- Les antigènes du psoriasis

Les antigènes du psoriasis ne sont pas connus. Comme l'inflammation est cutanée, il est logique de penser que l'antigène (ou les antigènes) est un constituant cutané normal, probablement épidermique. Les antigènes reconnus de façon spécifique par les lymphocytes T, le sont en général par l'intermédiaire d'un récepteur membranaire des lymphocytes T appelé TCR (T Cell Receptor) (30). Ces antigènes peuvent être soit des auto-antigènes classiques de nature protéique, soit des superantigènes (exogènes), de nature protéique aussi, souvent d'origine bactérienne. Le rôle des superantigènes comme responsable de la maladie psoriasique est à l'origine de débats, en particulier sur le rôle de la protéine M du streptocoque bêta hémolytique (31). Les superantigènes sont capables d'activer des LT qui expriment certaines régions variables. Ils permettent la liaison entre les molécules HLA et les TCR exprimant des régions variables spécifiques d'un superantigène donné. Ainsi, dans le psoriasis, comme dans toute maladie due à des LT spécifiques, il peut y avoir aggravation des lésions, voire induction d'une poussée

de lésions par exposition à des superantigènes bactériens, suite à l'expansion des clones de LT exprimant les régions variables capables de lier les superantigènes en question. En conséquence, les infections bactériennes jouent certainement un rôle important dans la maladie psoriasique en induisant l'activation des clones de LT autoréactifs et en induisant par la même une poussée lésionnelle (32). Aucun argument n'est en revanche apporté qui soutienne le rôle déclenchant des superantigènes dans la maladie.

Parmi les molécules produites par les cellules épithéliales normales et néoplasiques, la psoriasine est surexprimée par l'épiderme psoriasique et est considérée comme un autoantigène potentiel (33). Récemment des LT spécifiques de kératine ont été isolés chez des patients atteints de psoriasis, suggérant que les kératines exprimées en excès dans la pathologie pouvaient induire une réponse lymphocytaire T (34). Le rôle pathogène de ces LT reste à préciser.

#### d- immunopathologie (29)

La physiopathologie du psoriasis implique une activation lymphocytaire spécifique d'antigènes et des interactions étroites entre lymphocytes T et kératinocytes. Chez les sujets prédisposés génétiquement (haplotype HLA), les cellules dendritiques de la peau et les cellules épithéliales sont capables de présenter des antigènes du soi (auto-antigènes) ou des antigènes exogènes (superantigènes) à des lymphocytes TCD4+ et/ou CD8+ spécifiques. L'activation lymphocytaire qui en résulte est responsable de la formation des lésions par l'intermédiaire de l'activation d'autres types cellulaires. Les lymphocytes T activés dans le derme et l'épiderme produisent des cytokines de type 1 pro-inflammatoires, dont l'interféron gamma (IFN- $\gamma$ ) et l'interleukine 2 (IL-2). Ces cytokines sont responsables de l'activation d'autres types cellulaires, notamment des kératinocytes et des cellules endothéliales. Certaines cytokines lymphocytaires T non encore

caractérisées induisent une prolifération kératinocytaire. Les anomalies au niveau des kératinocytes dans le psoriasis sont indissociables de leur état d'activation. En effet, les cellules épidermiques des lésions psoriasiques sont activées et expriment les antigènes membranaires HLA-DR et ICAM-1. Ces antigènes, qui ne sont pas exprimés dans la peau saine des sujets psoriasiques ni dans la peau des sujets sains, pourraient participer à la pérennisation de l'inflammation par un mécanisme de présentation d'antigène du soi aux cellules T présentes au niveau de l'épiderme.

### 3-4 Mécanismes de formation des lésions psoriasiques

Le psoriasis étant considéré comme une réaction médiée par des lymphocytes T. Il existe donc, comme dans toute réaction d'hypersensibilité retardée, deux phases : une phase de sensibilisation et une phase d'expression de l'inflammation.

#### a-Sensibilisation (29)

Pendant la phase de sensibilisation, cliniquement muette, le patient va se sensibiliser à des antigènes cutanés qui seront soit des auto-antigènes des cellules épidermiques, des cellules de Langerhans ou d'autres constituants cutanés, soit des antigènes exogènes présentés par des cellules épidermiques. Rien n'est connu sur cette phase de sensibilisation qui aboutirait à l'apparition de lymphocytes T spécifiques d'antigènes cutanés. Elle devrait se dérouler au niveau du ganglion, seul site où l'activation des lymphocytes T naïfs précurseurs est classiquement possible. Les cellules dendritiques épidermiques et/ou dermiques seraient alors indispensables à cette activation, puisque ce sont les seules cellules présentatrices d'antigènes de la peau capables de migration. Mais la phase de sensibilisation peut, en théorie, se dérouler au niveau cutané et on peut très bien imaginer que des lymphocytes T, qui recirculent en permanence au niveau tissulaire, puissent être activés par les cellules présentatrices cutanées.

## b- Expression (29)

La phase d'expression de l'inflammation (phase effectrice) correspond à l'activation in situ dans la peau des lymphocytes T spécifiques, aboutissant à l'inflammation psoriasique. Cette phase est la mieux connue, même si la succession des différents événements n'est pas encore clairement élucidée. Il est possible de séparer cette phase effectrice en plusieurs étapes.

### Etape 1 : activation des lymphocytes T

Les lymphocytes T présents dans le derme et l'épiderme sont activés par la présentation d'un antigène par les cellules présentatrices cutanées : cellules de Langerhans par l'intermédiaire des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I ou II, kératinocytes par l'intermédiaire des molécules du CMH de classe I. La présentation de l'antigène est suivie d'une activation des lymphocytes T qui produisent des cytokines de type I (IFN- $\gamma$  et IL-2) et des chimiokines qui vont assurer le recrutement des cellules inflammatoires. L'IFN- $\gamma$  semble particulièrement important, puisqu'il va activer les kératinocytes et les cellules endothéliales. Les deux types de lymphocytes TCD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup> semblent impliqués.

### Etape 2 : activation des cellules épidermiques

Les kératinocytes activés par l'IFN- $\gamma$  vont augmenter l'expression des molécules du CMH de classe I à leur surface et exprimer des molécules du CMH de classe II, leur permettant alors de jouer un rôle dans la présentation d'antigènes impliqués dans la maladie. Les kératinocytes activés vont produire un ensemble de cytokines inflammatoires (IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-8) et de chimiokines, qui vont-elles aussi permettre le recrutement de cellules inflammatoires.

Etape 3 : activation des cellules endothéliales et recrutement des cellules inflammatoires

L'activation des cellules endothéliales des capillaires dermiques a pour conséquence l'expression de molécules d'adhérence et une vasodilatation qui ralentit le flux sanguin. Les leucocytes circulants peuvent alors interagir avec les cellules endothéliales par l'intermédiaire de molécules d'adhérence, et cette interaction provoque l'extravasation des cellules inflammatoires dans le derme. Les cytokines produites par les leucocytes augmentent l'activation des kératinocytes et induisent leur prolifération. Celle-ci est responsable de l'augmentation d'épaisseur de l'épiderme et des anomalies de la différenciation épithéliale, comme si les kératinocytes se divisaient trop vite pour que leur programme de différenciation puisse être complet. Ce sont les étapes terminales de la différenciation des kératinocytes en cornéocytes qui sont altérées : absence de la couche granuleuse, maturation incomplète des kératinocytes avec conservation de leurs noyaux aboutissant à l'hyperkératose et épaissement de la couche cornée, sèche et feuilletée, correspondant aux squames caractéristiques de la maladie. La lésion de psoriasis est alors constituée et va évoluer pendant plusieurs semaines, voire plusieurs mois.

#### c- Régulation (40,48)

Le psoriasis est une maladie évoluant par poussées entrecoupées de rémissions, comme toute autre maladie inflammatoire chronique. Si les mécanismes de formation des lésions ainsi que les facteurs pouvant induire une poussée évolutive (infections, médicaments, stress) sont mieux compris, les mécanismes par lesquels une amélioration "spontanée" de la maladie survient ne sont encore que très peu abordés. Il est probable que la régulation de l'inflammation du psoriasis soit similaire à la régulation de l'inflammation d'autres maladies inflammatoires et fasse appel à des sous populations de lymphocytes T, appelées autrefois "suppresseurs" et dénommés maintenant "régulateurs". Depuis quelques années, les travaux expérimentaux utilisant des modèles de maladies auto-immunes ont

clairement démontré l'existence de lymphocytes T CD4+ régulateurs capables de bloquer l'activation de lymphocytes T effecteurs par des mécanismes qui impliquent la production de cytokines suppressives (IL-10, TGF- $\beta$ ). Plusieurs populations de LT CD4+ régulateurs ont été caractérisées, parmi lesquelles les LT CD4+ CD25+ semblent doués de propriétés anti-inflammatoires naturelles (35). Leur présence chez tout individu s'opposerait au développement de LT effecteurs spécifiques d'autoantigène. Le blocage de leur activité aboutirait à la levée d'une inhibition permettant l'expansion de LT effecteurs capables de générer une inflammation chronique.

#### 4 Aspect clinique

##### Psoriasis en plaques :

Cette présentation clinique concerne 80-90 % des patients, dans notre série elle concernait plus de la moitié de nos patients. Cette forme correspond au type auquel fait habituellement référence le terme générique « psoriasis ». Les lésions cutanées typiques sont des plaques érythémato-squameuses d'évolution chronique parfaitement délimitées de la peau saine avoisinante par une bordure nette. Elles sont de taille variable et on distingue une forme en petites plaques ( $\leq$  3 cm de diamètre) et une autre en larges plaques ( $>$  3 cm). Ovalaires ou irrégulières, elles recouvrent en fusionnant de larges zones du tronc et des membres. Surtout actives à leur périphérie, elles peuvent s'étendre en prenant une forme annulaire avec ébauche de guérison centrale, parfois uniques, souvent multiples, elles se répartissent symétriquement sur le tronc et les membres avec une prédilection pour certaines zones : face d'extension des coudes et des genoux, bords cubitaux des avant-bras, région lombosacrée, région pré-tibiale, cuir chevelu, région rétro-auriculaire, ombilic. Elles sont constamment surmontées de squames blanches, épaisses. Sous la curette, elles se détachent sous forme de

copeaux blanchâtres successifs (signe de la tache de bougie). Elles révèlent alors une zone sous-jacente rouge, lisse, brillante, recouverte de fines gouttes de sang à l'endroit où les vaisseaux sont exposés, au sommet des papilles dermiques (signe de la rosée sanglante d'Auspitz).

Le prurit est inconstant, plus volontiers présent en phase d'instabilité de la dermatose qu'au stade de plaque établie. Chez un même patient, les lésions sont uniformes, mais leur sémiologie peut varier selon que la maladie est en phase stationnaire, en régression ou en poussée.

Il existe plusieurs variantes cliniques du psoriasis :

- Psoriasis inversé ou flexural.

Les lésions se localisent dans la région génitale et les principaux plis (axillaires, inguinaux, sous-mammaires, interfessier, conduits auditifs externes, rétro-auriculaires). Elles sont peu ou non squameuses, rouges, brillantes, nettement démarquées de la peau saine avoisinante, volontiers fissurées au fond du pli et éventuellement macérées.

- Psoriasis du visage.

Les lésions érythémato-squameuses des zones non séborrhéiques sont rares chez l'adulte. Plus fréquentes chez l'enfant, elles prennent un aspect en gouttes ou en petites plaques.

- Psoriasis du cuir chevelu.

C'est la localisation la plus fréquente (50-80 %). Elle peut être isolée, dans notre série elle accompagnait un psoriasis en plaque dans 15 % des cas. La nuque, le front, les zones sus- et rétro-auriculaires sont préférentiellement touchés. Les lésions qui sont souvent asymétriques peuvent être limitées ou confluer pour réaliser un casque psoriasique. Les plaques érythémateuses sont d'épaisseur variable, recouvertes de squames sèches ou grasses. Le prurit est fréquent, le

grattage peut entraîner une raréfaction des cheveux et des alopecies circonscrites sont observées

- Psoriasis palmoplantaire.

Dans cette localisation, la sémiologie est souvent atypique avec des plaques moins clairement délimitées, rouges, squameuses ou très kératosiques et fissuraires, pouvant confluer et s'étendre vers les poignets ou les chevilles.

- Psoriasis unguéal.

Présent chez 40-45 % des patients, on distingue plusieurs aspects corrélés avec la localisation anatomique de l'atteinte et sa sévérité.

L'atteinte matricielle, quand elle est proximale, donne naissance à des anomalies de surface: dépressions ponctuées, onychorrhexis, trachyonychie, stries transversales, leuconychies rugueuses avec perte de la transparence de la tablette. Distale, elle est responsable d'un aspect érythémateux ou tacheté de la lunule ; quand elle est totale, d'une onychodystrophie majeure pouvant aller jusqu'à la perte de l'ongle remplacé par un lit unguéal squamokératosique L'atteinte du lit de l'ongle et/ou de l'hyponychium est responsable de la formation de macules rosées-jaunâtres situées sous la tablette (taches saumon, gouttes d'huile), d'un décollement jaunâtre de la tablette (onycholyse) bordé d'un liseré érythémateux, d'une hyperkératose sous-unguéale entraînant un épaissement parfois considérable de l'ongle.

- Psoriasis en gouttes

Constitue la forme la plus fréquemment rencontrée chez l'enfant, il correspond à une efflorescence de lésions papuleuses érythématosquameuses de moins de 1 cm de diamètre prédominant sur le tronc et la racine des membres. Initialement peu squameuses, les lésions surviennent dans les 15 jours suivant un épisode infectieux: amygdalite ou pharyngite à streptocoque  $\beta$ -hémolytique du groupe A (2/3 des cas), infection virale. Elles se développent sur une période de

1 mois environs, persistent 1 mois puis sont spontanément résolutive le 3<sup>e</sup> ou le 4<sup>e</sup> mois.

- Les psoriasis pustuleux

L'accumulation intraépidermique de polynucléaires neutrophiles est une caractéristique histologique commune à tous les types de psoriasis.

Seule la formation de pustules spongiformes multiloculaires intraépidermiques visibles cliniquement a servi à isoler ce groupe polymorphe où l'on distingue les formes localisées et les formes généralisées.

#### Formes localisées.

La pustulose palmoplantaire débute vers 40 ou 50 ans, principalement chez des femmes, fumeuses actives ou anciennes fumeuses. Elle s'associe au psoriasis en plaques dans 25% des cas. Elle est caractérisée par des plaques rouge sombre, souvent squameuses parsemées de pustules stériles de 2-5 mm de diamètre, jaunes (fraîches) et marrons (anciennes).

L'acrodermatite continue de Hallopeau, plus fréquente chez les femmes, peut se voir chez l'enfant ou la personne âgée. Le plus souvent suite à un traumatisme ou une infection de la pointe d'un doigt ou d'un orteil, la peau devient rouge et squameuse puis se recouvre de pustules. L'extension se fait en nappes vers la racine et peut s'accompagner d'une destruction de la tablette unguéale et d'une ostéolyse de la partie distale de la dernière phalange.

#### Formes généralisées.

Elles sont plus rares et pourraient correspondre à l'exacerbation pustuleuse d'une forme classique de psoriasis plutôt qu'être des formes distinctes de la maladie. Elles peuvent être induites par différents médicaments des

traitements locaux agressifs, une infection, une hypocalcémie, la grossesse ou lors de l'arrêt d'une corticothérapie locale intense ou systémique.

La forme aiguë érythrodermique (type von Zumbusch) est une forme sévère, pouvant engager le pronostic vital, dans laquelle des pustules superficielles stériles se développent sur une peau très inflammatoire et douloureuse dans un contexte de fièvre et d'altération profonde de l'état général. L'extension se fait en plaques avec un renforcement dans les plis et les régions génitales. La présence de pustules du lit de l'ongle ou de la zone matricielle peut entraîner une dystrophie ou une chute de la tablette, et évoluer vers une onychie.

#### – Psoriasis érythrodermique

Il concernait 8 % des cas dans notre série, Il est réalisé par l'extension graduelle à tout le tégument des lésions de psoriasis en plaques pour atteindre une surface cutanée de plus de 90%. La desquamation est importante, les squames sont fines, des espaces de peau saine sont parfois préservés. Les caractéristiques cliniques et histologique du psoriasis persistent. Le pronostic est bon: l'état général est conservé, les complications viscérales sont rares et la rémission se fait sous traitement en quelques semaines.

La forme humide, instable, peut survenir brutalement, résulter d'une intolérance aux thérapeutiques ou d'un échappement aux traitements, être la forme évolutive d'un psoriasis pustuleux généralisé et en partager les mêmes facteurs étiologiques. Les lésions perdent leur sémiologie psoriasique. Elles sont prurigineuses, diffuses, sans réserve de peau saine, l'érythème et l'œdème sont marqués. Le patient peut être fébrile, l'état général altéré, les complications fréquentes, le pronostic vital engagé. L'évolution est prolongée avec des poussées successives et des rechutes.

– Rhumatisme psoriasique

La prévalence de l'atteinte articulaire chez les patients psoriasiques pourrait atteindre 25-30%. Dans notre série il représentait 6% sur l'ensemble des formes cliniques. Les lésions cutanées précèdent l'atteinte articulaire en moyenne de 10 ans chez 60-70% des patients, l'accompagnent chez 10-15% et lui succèdent chez 11-15%. À côté de formes sévères rapidement destructrices, existent des atteintes limitées d'évolution lente, paucisymptomatique plus difficiles à reconnaître. La raideur matinale est fréquente (52%), des altérations radiologiques et des déformations articulaires s'observent chez environ 40% des patients. Les principales manifestations extra-articulaires sont les altérations unguéales (85%), les dactylites, les enthésites, un œdème périphérique d'une ou plusieurs extrémités en lien avec une ténosynovite des extenseurs, et l'inflammation oculaire (conjonctivite, iritis, uvéite). Différents critères servent à établir le diagnostic. Les critères CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis) sont les plus récemment définis

## B-Le syndrome métabolique

### 1 Définition

Depuis sa description initiale par Reaven en 1988 (36), suivie de l'étude originale de Vague qui a permis de lier l'hypertension artérielle, l'obésité androïde, la tolérance aux glucides, la dyslipidémie à l'hyperinsulinémie et à un état d'insulino-résistance (37), les définitions proposées par diverses sociétés savantes se sont succédées.

L'essentiel des études épidémiologiques internationales et maghrébines (38,39 ) a été réalisé en utilisant la définition NCEP ATP III, en raison de son applicabilité aisée à la pratique clinique , celle ci requiert l'association d'au moins trois des cinq critères suivants : tour de taille  $\geq 102$  cm chez les hommes et  $\geq 88$  cm chez les femmes, hypertriglycéridémie  $\geq 1,5$  g/L ou traitement médicamenteux, cholestérol HDL  $<0,40$ g/L chez les hommes et  $<0,5$  g/L chez les femmes ou traitement médicamenteux, pression artérielle  $\geq 130/85$  mmHg ou traitement médicamenteux, glycémie  $\geq 1,1$ g/L ou traitement médicamenteux (40).

Plus récemment, le rôle physiopathologique de l'obésité abdominale a conduit les experts à faire de ce critère un élément incontournable de la définition. Ainsi, en 2005, la Fédération internationale du diabète (IDF) a établi de nouveaux critères dont la pertinence a été améliorée par le fait qu'ils incluent des particularismes ethniques pour les valeurs normales (41). Pour les sujets caucasiens, le syndrome métabolique est désormais défini par l'existence d'une obésité abdominale, caractérisée par un tour de taille supérieur à 94 cm chez les hommes et supérieur ou égal à 80 cm chez les femmes, et deux des 4 facteurs suivants : une hypertriglycéridémie supérieure ou égale à 1,5 g/l, un HDL cholestérol inférieur à 0,4 g/l chez les hommes et inférieur à 0,5 g/l chez les femmes, une pression

artérielle supérieure ou égale à 130/85 mmHg, une glycémie à jeun supérieure à 1 g/l. L'existence d'un traitement hypolipémiant, d'un traitement antihypertenseur ou d'un traitement antidiabétique qualifie automatiquement pour l'existence du paramètre concerné, autrement dit un hypertendu traité dont la pression artérielle s'établit à 120/80 mmHg est comptabilisé comme ayant un facteur du syndrome métabolique.

## 2 Epidémiologie

La prévalence du SM dépend de la définition retenue, mais aussi des caractéristiques de la population considérée, que ce soit l'ethnie, le sexe, l'âge et l'indice de masse corporelle. En particulier, la prévalence augmente considérablement avec l'âge (de moins de 10% avant 30 ans à plus de 40 % après 60 ans) et avec l'excès de poids (de moins de 10 % chez les sujets avec poids normal à plus de 50% chez les sujets obèses). Cependant le SM touche de plus en plus de sujets jeunes, y compris des enfants et des adolescents, précisément en raison de l'augmentation de la prévalence de l'obésité dans cette population (42). Au-delà des données globales de prévalence du SM au sein de différentes populations, c'est l'analyse détaillée des différentes composantes de ce syndrome qui permet de mieux appréhender certaines particularités. Ainsi, aux États-Unis, c'est l'obésité abdominale qui est le principal contributeur du SM, alors qu'en France et en Europe, c'est l'hypertension artérielle (HTA) qui est le paramètre le plus fréquemment retrouvé (43). Ces nuances sont importantes car elles sous-entendent des profils de populations inconstamment comparables.

Étant donné l'absence de définition universellement acceptée du syndrome métabolique, les estimations de sa prévalence varient. Une revue détaillée a rapporté que la prévalence pour les hommes était faible (8%) en Inde et élevée (24 %) aux États-Unis (44). Pour les femmes, on a également noté une variation marquée de la

prévalence, allant d'un taux aussi faible que 7 % en France à un taux élevé de 43% en Iran. De plus, cette maladie est associée au vieillissement, plus de 40 % des sujets âgés de plus de 60 ans répondant aux critères du syndrome métabolique.

### 3 Physiopathologie

#### a- La résistance à l'insuline (RI)

Elle se définit comme une limitation de l'action physiologique de l'insuline sur ses populations cellulaires cible du fait d'altérations de sa voie de signalisation et s'accompagne d'une hyperinsulinémie compensatrice. Les conséquences de la RI proviennent donc autant de la RI elle-même que de l'hyperinsulinémie chronique, et ces conséquences varient selon les différents tissus concernés. À chaque étape ce processus peut être modulée par des variations génétiques individuelles qui feront par exemple qu'un patient développera ou non un diabète de type 2 ou une athérosclérose. L'hyperglycémie qui accompagne la RI résulte d'une diminution du transport du glucose vers les tissus périphériques comme le muscle et le tissu adipeux, de la diminution de son stockage au niveau hépatique, d'altération de la glycogénolyse et d'une néoglucogenèse hépatique (45-46). La RI s'accompagne d'une diminution de la lipogenèse habituellement observée en situation d'hyperglycémie, d'une levée de l'inhibition de la lipolyse dans le tissu adipeux, et d'une réduction du transfert des acides gras non estérifiés (AGNE) des lipoprotéines circulantes vers le tissu adipeux. Les conséquences sont une augmentation des AGNE et une stabilisation de apoB qui entraînent une augmentation des VLDL riches en triglycérides avec diminution de la concentration en HDL-cholestérol et augmentation de celle en LDL-cholestérol athérogène, une altération des fonctions endothéliales et l'accumulation de graisse dans des localisations ectopiques (coeur, muscle, foie) (47-48). Au travers de mécanismes impliquant l'augmentation de l'activité du système nerveux sympathique, la perturbation du métabolisme

hydrosodé, et la limitation de la vasodilatation périphérique liée au NO, la RI et l'hyperinsulinisme contribuent également à l'élévation de la tension artérielle (49,50). Enfin la RI est associée à l'obésité viscérale abdominale mais le sens du lien de causalité entre ces deux phénomènes reste débattu (51). Ainsi, l'essentiel des critères qui contribuent à définir le SM peuvent être liés à l'IR, mais celle-ci ne rend pas compte de toutes les anomalies observées chez ces patients et d'autres facteurs sont nécessairement impliqués.

#### b- Obésité abdominale

Plus que l'obésité mesurée par l'index de masse corporelle, c'est la localisation intra-abdominale et viscérale du tissu adipeux, appréciée par le tour de taille, qui permet le mieux d'identifier une population d'individus présentant les caractéristiques du SM (52). Ce sous groupe de patients obèses est par ailleurs celui chez lequel on observe l'état de résistance à l'insuline le plus sévère.

L'implication du tissu adipeux viscéral dans la régulation de la balance glucidique, et de manière plus large dans la physiopathologie du syndrome métabolique, emprunte schématiquement au moins deux voies : une altération du métabolisme des acides gras non estérifiés (AGNE) et la production d'adipokines.

- Le tissu adipeux est spécialisé dans le stockage et la mobilisation des lipides, mais son métabolisme diffère selon qu'il est de localisation sous cutanée ou viscérale. À l'opposé du tissu adipeux sous-cutané, les adipocytes contenus au sein de la graisse viscérale, notamment intra-abdominale, sont drainés directement dans le système porte. Moins sensibles à l'action anti-lipolytique de l'insuline ils sont en cas d'obésité viscérale le siège d'une lipolyse accrue (53). Les catécholamines libérées par l'activation des nombreuses fibres sympathiques qui innervent le tissu adipeux favorisent cette lipolyse (54). L'élévation du flux portal d'AGNE qui en résulte entraîne une élévation de la production hépatique de glucose et une

réduction de son dépôt musculaire et adipocytaire ainsi que des altérations athérogènes du métabolisme des lipides et des lipoprotéines (55).

L'aptitude d'un individu à orienter le surplus de triglycérides résultant d'une vie sédentaire et d'un excès d'apport calorique soit vers le tissu adipeux sous-cutané, soit dans le tissu adipeux viscéral et, de manière ectopique, dans le foie, les muscles et le coeur, pourrait déterminer sa susceptibilité à développer un SM. Parmi les facteurs associés à une accumulation viscérale préférentielle des graisses figurent des éléments de susceptibilité génétique, le tabagisme et un profil neuroendocrine en lien avec une réponse inadaptée au stress (56).

- Les adipokines, sont des molécules impliquées localement ou de manière endocrine dans un grand nombre de processus physiologiques et pathologiques dont la réponse immune et inflammatoire et la régulation de la balance énergétique. Les adipokines ont un rôle d'interface entre l'obésité et les événements moléculaires qui conduisent à la résistance à l'insuline, l'inflammation, la dyslipémie, l'hypercoagulabilité et les anomalies endothéliales associées à l'athérosclérose et au SM (57).

\* le  $\text{TNF}\alpha$ , l' $\text{IL-1}\beta$  et l' $\text{IL-6}$  (58-59) : La production excessive de  $\text{TNF}\alpha$  observée chez l'obèse et dans les autres états de résistance à l'insuline comme le sepsis, pourrait jouer un rôle central dans le développement du SM. Le  $\text{TNF}\alpha$  stimule la lipolyse, favorisant la résistance à l'insuline, l'hyperinsulinémie et l'élévation de la pression systolique (60).

\* La leptine qui est le produit du gène obèse (*ob*), muté dans la forme héréditaire murine d'obésité, a des fonctions pléiotropes. Elle agit sur la régulation centrale de la balance énergétique, diminuant la prise alimentaire et augmentant la consommation énergétique (61). Elle module la fonction du système immunitaire inné et acquis, et agit comme une cytokine proinflammatoire favorisant la prolifération lymphocytaire T et la production de cytokines de type TH1. Elle a

également un impact vasculaire, favorisant l'athérosclérose, l'angiogenèse et le stress oxydatif. Elle contribue potentiellement au développement de l'inflammation de bas grade et aux anomalies vasculaires qui accompagnent le SM.

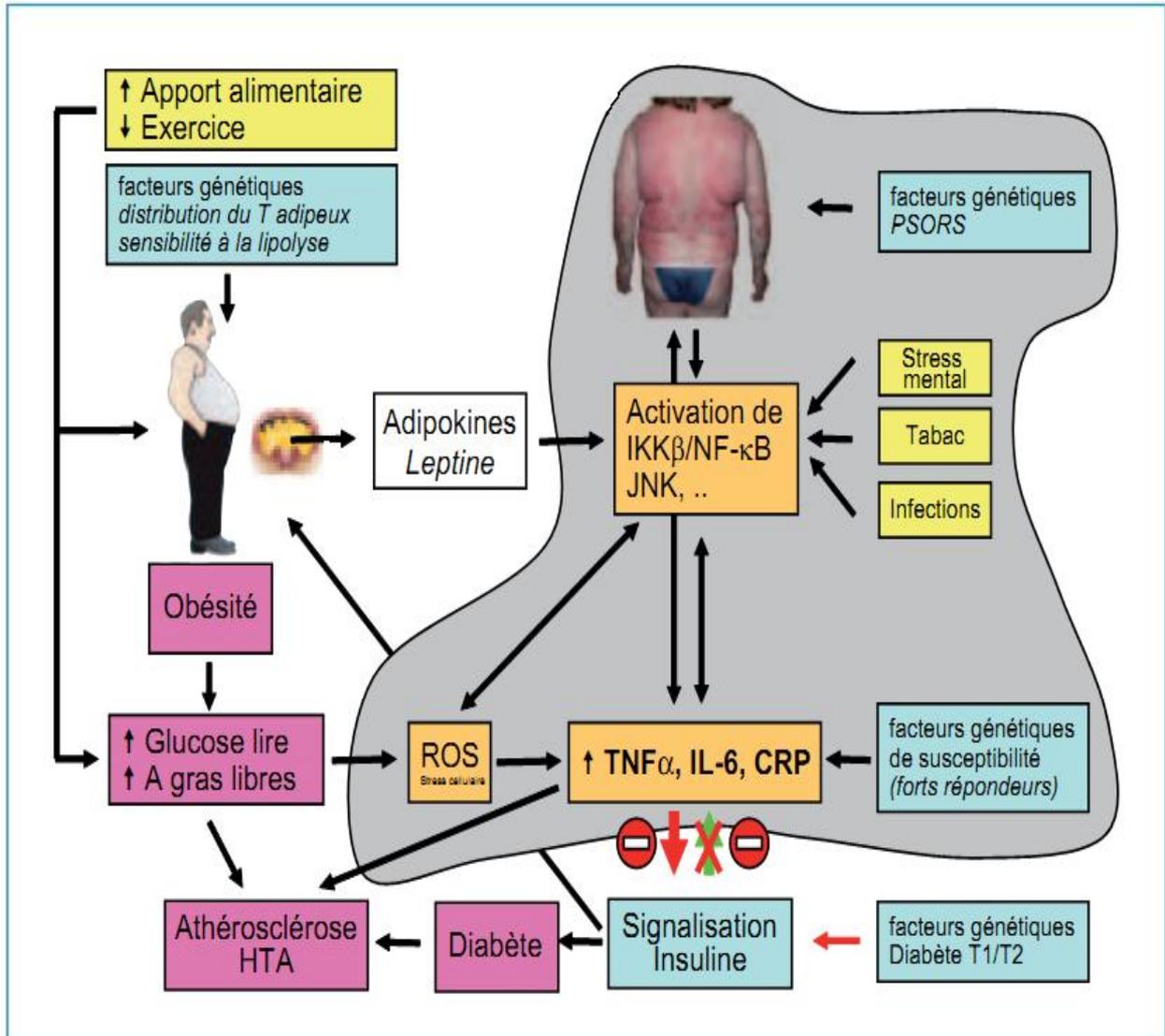
\* À l'opposé l'adiponectine (62,63) dont les taux sanguins sont diminués chez l'obèse a une action antidiabétique, antiathérogène et pourrait limiter le développement du SM.

\* Le RBP4 (*retinol binding protein-4*) dont le taux sérique est augmenté chez les individus obèses et dans le diabète de type 2, induit au travers de différents mécanismes une résistance à l'insuline dans les cellules musculaires et hépatiques (64).

\* Le PAI-1 (*Plasminogen-activator inhibitor 1*) est une protéine régulatrice de la cascade de la coagulation, notamment produite par le tissu adipeux (65). Sa production augmentée chez l'obèse favorise l'état d'hypercoagulabilité, prédisposant à l'athérosclérose et augmentant le risque cardio-vasculaire.

#### c-L'inflammation :

L'inflammation est un élément clef de l'obésité, de la résistance à l'insuline et du diabète de type 2. Les patients qui combinent le plus grand nombre de caractéristiques du SM sont ceux qui ont les taux sériques les plus élevés de protéines de la phase aiguë de l'inflammation : CRP, acide sialique, protéine amyloïde A sérique, orosomucoïde, cortisol. La production hépatique de ces molécules est notamment induite par l'IL-6 dont le taux sérique est également corrélé à la plus grande présence des différents critères du SM (66,67).



## C-Psoriasis et syndrome métabolique, quels liens ?

Les patients psoriasiques ont une prévalence accrue du SM (68,69). Sur la base du rôle commun du TNF $\alpha$  et de l'IL-6 dans les deux pathologies et du fait du rôle pro-inflammatoire de nombreuses adipokines comme la leptine. L'inflammation et l'immunité notamment innée semblent le point de convergence le plus évident entre ces deux pathologies (70). La place de la lignée monocyttaire représentée par les macrophages infiltrant le tissu adipeux d'une part et par les cellules dendritiques infiltrant la peau d'autre part est un autre point notable de cette convergence. Cependant, à ce jour les mécanismes qui tissent cet éventuel lien restent inconnus et personne ne sait si par exemple le tissu adipeux agissant comme un organe immunitaire régule l'inflammation liée au psoriasis ou si c'est le contraire.

### 1- Psoriasis, et syndrome métabolique (Tableau 1)

Plusieurs études ont recherché l'association entre le syndrome métabolique et le psoriasis. La première a porté sur 581 patients atteints de psoriasis et une population témoin non psoriasique de 1 044 personnes. L'analyse statistique montre très clairement la prévalence accrue du syndrome métabolique dans le groupe de patients psoriasiques (OR = 5,92 [0.97-3.23]) (71). Une deuxième étude (cas -témoins) a porté sur un groupe de patients moins important (338 psoriasiques et 334 non-psoriasiques). Le syndrome métabolique était plus fréquent dans le groupe psoriasis que dans le groupe témoin (72).

Une étude japonaise comportant 151 patients psoriasiques et 154 patients non psoriasiques a conclu à une forte prévalence du syndrome métabolique : 25.2% versus 16,2% chez les patients non psoriasiques (OR= 1.74 [0.99-3.05]) (73), ainsi qu'une autre étude brésilienne mais avec un échantillon moins important (50

patients psoriasiques) (74). Notre étude confirme cette haute prévalence (47,1% des cas ( $p= 0,33$ )).

Dans l'étude de Gisondi et al (72), les patients psoriasiques porteurs de syndrome métabolique avaient un psoriasis plus ancien que les patients psoriasiques indemnes de syndrome métabolique, concordant avec les données de notre série (durée d'évolution 9,43ans versus 8,83 chez les patients non psoriasiques), ceci pouvant amener à penser que l'inflammation chronique (un psoriasis plus ancien) expose plus à développer un syndrome métabolique.

Toutefois, sur l'ensemble des études réalisées il n'existe pas de corrélation entre la sévérité du psoriasis et la présence du syndrome métabolique, dans notre série le syndrome métabolique était associé à toutes les formes cliniques concordant avec les données de la littérature.

Tableau 1 : prévalence du syndrome métabolique au cours du psoriasis

Etude	Nombre de cas	Type de l'étude	Prévalence du syndrome métabolique
Takahashi et al 2010 (Japon)	151	Prospective	25,2%
Hermenio et al 2009 (Brésil)	50 cas	Prospective	34%
Notre série	119 cas	Prospective	47,1 %

## 2- Psoriasis et obésité

Une étude scandinave a montré, en 1986, que la prévalence de l'obésité est élevée chez les femmes atteintes de psoriasis (75). Une première étude américaine (Utah) a montré que la prévalence de l'obésité dans une cohorte de patients atteints de psoriasis est plus élevée que dans la population générale (34 % versus 18 % ,  $p < 0,01$ ). D'après les auteurs, l'obésité paraît plus être la conséquence du psoriasis qu'un facteur de risque du psoriasis (76). En effet, dans cette cohorte, le surpoids et l'obésité se manifestaient après le début du psoriasis. Une deuxième étude américaine (77), portant sur une cohorte de 78 826 femmes suivies pendant 14 ans, met en évidence une association positive entre l'IMC (indice de masse corporelle) et le risque de psoriasis. Les conclusions de cette étude diffèrent de celles de la précédente. En effet, les mesures multiples (tous les 2 ans) de l'IMC, du tour de taille, du rapport des circonférences taille/hanches depuis l'âge de 18 ans, ont permis de montrer que ces facteurs augmentent le risque de survenue du psoriasis. Selon les auteurs, l'augmentation du risque de psoriasis augmente avec l'augmentation de l'adiposité, démontrant une forte et conséquente dose-réponse. À l'inverse, un IMC  $< 21$  est associé à un risque faible de psoriasis (78). Dans notre série le SM était plus fréquent chez les patients ayant un IMC  $> 21$  (26 cas versus 12 cas).

S'il s'avère exact que l'obésité est un facteur de risque, les régimes diététiques pourraient être une stratégie efficace de prévention et de prise en charge chez les patients avec une prédisposition pour le surpoids.

### 3- Dyslipidémie et psoriasis (79)

L'association du psoriasis à une dyslipidémie est évoquée depuis de très nombreuses années. Ces différentes études qui ont porté sur des enfants ou des adultes atteints de psoriasis ont conclu à la présence d'une dyslipidémie athérogène chez les patients atteints de psoriasis. La majorité de ces études mentionnait une hypertriglycéridémie, une élévation du cholestérol total ou des *very low density lipoproteins* du cholestérol (VLDLc), et des *low density lipoproteins* (LDL), ainsi qu'une diminution des taux de *high density lipoproteins* du cholestérol (HDLc).

Le rôle des traitements systémiques, en particulier des rétinoïdes, a été évoqué, de même que le tabagisme et l'obésité. Toutefois, des études plus récentes ont mis en évidence dès le début du psoriasis un profil lipidique particulier associant une concentration élevée de cholestérol dans les fractions VLDL qui est indépendant des facteurs suivants : âge, sexe, IMC, tabagisme, tension artérielle, activité physique et alcoolisme. Cette indépendance suggère que cette dyslipoprotéïnémie athérogène pourrait être d'origine génétique plutôt qu'acquise (80, 81).

L'étude de la relation entre dyslipidémie et SM dans notre série (en dehors des autres facteurs constituant du SM) a montré que les patients ayant un SM sont ceux qui ont un taux bas d'HDL cholestérol (21/ 11 cas), alors qu'il n'existe pas une grande différence concernant le taux de triglycéride entre les deux groupes.

#### 4- Hypertension artérielle (HTA) et psoriasis

La première observation d'une association entre le psoriasis et l'HTA date de 1977 (82). Elle a été suivie et confirmée par quelques autres études (83). Une étude suédoise portant sur 200 patients psoriasiques et 600 témoins ne montre pas de différence de la tension artérielle dans les deux groupes (80). Une étude japonaise conclut que l'HTA n'est pas un facteur pronostique pour le psoriasis en plaques (84). Plusieurs études récentes concluent à une association entre HTA et psoriasis. Ainsi, une publication allemande note une HTA chez 21,9 % des 581 psoriasiques et 10,2% chez les témoins résultant en un Odd ratio de 3,27 (2,41-4,43) (71). Il en est de même dans une étude anglaise récente avec une prévalence de l'HTA de 11,92 % chez 556 995 témoins, versus 14,57 % chez 127 139 patients atteints de psoriasis peu sévère et 19,86 % chez 3 837 patients atteints de psoriasis sévère.

Dans notre série la prévalence de l'HTA était de 26,8% chez les patients psoriasiques, avec une prévalence à peu près égal entre patients avec (15 cas) ou sans (17 cas) un SM.

## 5-psoriasis arthropatique (PA) et syndrome métabolique

Plusieurs études ont été réalisées pour évaluer la prévalence des maladies métaboliques et de leurs facteurs de risque chez les patients atteints d'arthrites inflammatoires.

Une étude menée aux états unis a montré une prévalence accrue du syndrome métabolique chez les patients avec PA (61/105 patients, soit 58,1%) par rapport au 35,2% signalé par the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) (85). Une deuxième étude a comparé la prévalence du SM chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), la spondylarthrite ankylosante (SA), et l'arthrite psoriasique (RP). La prévalence du syndrome métabolique était significativement plus élevée au cours du PA (38%) que la PR (20%) ou SA (11%,  $p < 0,001$ ) (86). Dans notre étude le PA ne présentait que 6 % des patients, ainsi on ne pouvait pas juger de la prévalence du SM au sein de ce groupe de patients.

# Limites et perspectives

Notre étude présente plusieurs limites, tout d'abord, c'était une étude monocentrique avec un échantillon réduit, l'étude a été menée dans la région de Fès-Boulmane avec probablement des habitudes alimentaires et un mode de vie propres à la région, et donc la population analysée peut ne pas être représentatifs de l'ensemble du pays.

Nos perspectives c'est de réaliser une étude multicentrique avec un échantillon de patients plus important.

# Conclusion:

Le psoriasis est une affection qui va au delà de la peau et serait une vraie maladie systémique. L'association entre le psoriasis et les comorbidités métaboliques sont complexes, car les mécanismes qui contribuent sont en grande partie inconnus. Le lien direct entre le psoriasis et les maladies associées est la présence d'une inflammation chronique et, en particulier, des niveaux élevés de cytokines multifonctionnelles, telles que le TNF- $\alpha$ . En outre, certains traits génétiques communs peuvent sous-entendre le développement du psoriasis et les comorbidités métaboliques.

D'autre part, une autre hypothèse pourrait être émise, c'est que le psoriasis s'accompagne d'une altération de la qualité de vie, celle-ci peut conduire à des comportements de vie comme le tabagisme, la consommation d'alcool, la diminution de l'activité physique, et qui sont des facteurs de risque pour le développement du SM.

En conclusion, nous avons trouvé une prévalence plus élevée de la méta-syndrome métabolique chez les patients atteints de psoriasis. L'association n'est pas limitée aux formes graves, mais se produit également dans les formes moins sévères.

Bien qu'il n'y ait pas de consensus sur le dépistage des troubles métaboliques chez les patients psoriasiques, Les dermatologues doivent être conscients de l'association entre les composants du SM et psoriasis afin qu'ils puissent offrir une prise en charge adéquate et complète de leurs patients psoriasiques. Ainsi ils doivent identifier les patients à un risque accru de développer des comorbidités et les référer aux spécialistes appropriés pour un traitement pharmacologique de la dyslipidémie, diabète, hypertension et troubles psychologiques.

# Références :

- 1) Traub M, Marshall K. Psoriasis--pathophysiology, conventional, and alternative approaches to treatment. *Altern Med Rev.* 2007 Dec;12(4):319-30.
- 2) Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Trends in incidence of adulte onset psoriasis over 3 decades: a population based study *J Am Acad Dermatol.* 2009 Mar;60(3):394-401.
- 3) Stern RS, Nijsten T, Feldman SR psoriasis is common ,carries a substantial burden even when not extensive and is associated with widespread traitement dissatisfaction, *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2004 Mar;9(2):136-9.
- 4) Joel M, Gelfand M, Rachael W, prevalence and traitement of psoriasis in he united Kingdom *Arch Dermatol* 2005,141-1537-1541
- 5) Lomholt G. Prevalence of skin disease in a population: A census study from the Faroe islands. *Dan Med Bull* 1964;11:1-7
- 6) Green. AC, Australian Aborigenes and psoriasis *Australas J Dermatol.* 1984 Apr;25(1):18-24.
- 7) Canvit J. investigation of the incidence of psoriasis amongst Latin-American Indians.In : proceedings of 13th Congres on Dermatology. Amesterdam: Excerpta Medica, 1962:196
- 8) K.Zinlabidine ,O.Mikou, FZ.Mernissi Le psoriasis: a propos de 160 cas FP1321 17th EADV Paris

- 9) Farber EM, Nall ML, Watson W. Natural history of psoriasis in 61 twin pairs. Arch Dermatol 109: 207-211, 1974
- 10) Farber EM, Nall ML. The natural history of psoriasis in 5,600 patients. Dermatologica 148: 1-18, 1974
- 11) Melski JW, Stern RS. The separation of susceptibility to psoriasis from age at onset. J Invest Dermatol 77: 474-477, 1981
- 12) Brandrup F, Hauge M, Henningsen K, Eriksen B. Psoriasis in an unselected series of twins. Arch Dermatol 114: 874-878, 1978
- 13) Barker JN. Genetic aspects of psoriasis. Clin Exp Dermatol 26: 321-325, 2001
- 14) Tiilikainen A, Lassus A, Karvonen J, Vartiainen P, Julin M. Psoriasis and HLA-Cw6. Br J Dermatol 102: 179-184, 1980
- 15) Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL, Jones AB, Camp RD, Frodsham A. 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 6: 813-820, 1997
- 16) Nair RP, Henseler T, Jenisch S, Stuart P, Bichakjian CK. Evidence for two psoriasis susceptibility loci (HLA and 17q) and two novel candidate regions (16q and 20p) by genome-wide scan. Hum Mol Genet 6: 1349-1356, 1997

- 17) Burden AD, Javed S, Bailey M, Hodgins M, Connor M, Tillman D. Genetics of psoriasis: paternal inheritance and a locus on chromosome 6p. *J Invest Dermatol* 110: 958-960, 1998
- 18) Consortium TMS. Complete sequence and gene map of a human major histocompatibility complex. The MHC sequencing consortium. *Nature* 401: 921-923, 1999
- 19) Gudjonsson JE, Karason A, Antonsdottir AA, Runarsdottir EH, Gulcher JR, Stefansson K. HLA-Cw6-positive and HLA-Cw6-negative patients with Psoriasis vulgaris have distinct clinical features. *J Invest Dermatol* 118: 362-365, 2002
- 20) Gudjonsson JE, Karason A, Antonsdottir A, Runarsdottir EH, Hauksson VB, Upmanyu R. Psoriasis patients who are homozygous for the HLA-Cw\*0602 allele have a 2.5-fold increased risk of developing psoriasis compared with Cw6 heterozygotes. *Br J Dermatol* 148: 233-235, 2003
- 21) Jenisch S, Henseler T, Nair RP, Guo SW, Westphal E, Stuart P. Linkage analysis of human leukocyte antigen (HLA) markers in familial psoriasis: strong disequilibrium effects provide evidence for a major determinant in the HLA-B/-C region. *Am J Hum Genet* 63: 191-199, 1998
- 22) Allen M, Ishida-Yamamoto A, McGrath J, Davison S, Iizuka H, Simon M. Corneodesmosin expression in psoriasis vulgaris differs from normal skin and other inflammatory skin disorders. *Lab Invest* 81: 969-976, 2001

- 23) Jenisch S, Koch S, Henseler T, Nair RP, Elder JT, Watts CE, Corneodesmosin gene polymorphism demonstrates strong linkage disequilibrium with HLA and association with psoriasis vulgaris. *Tissue Antigens* 54: 439-449, 1999
- 24) Kingo K, Mossner R, Koks S, Ratsep R, Kruger U, Vasar E, et al. Association analysis of IL19, IL20 and IL24 genes in palmoplantar pustulosis. *Br J Dermatol*;156:646-52 2007
- 25) Rizova H, Nicolas JF, Morel P, Kanitakis J, Demidem A, Revillard JP. The effect of anti-CD4 monoclonal antibody treatment on immunopathological changes in psoriatic skin. *J Dermatol Sci*;7:1-13. 1994
- 26) Bour H, Puisieux I, Even J, Kourilski P, Favrot M, Musette P. T cell repertoire analysis in chronic plaque psoriasis suggests an antigen-specific immune response. *Human Immunol*;60: 665-76. 1999
- 27) Saloga J, Knop J. Superantigens in skin diseases. *Eur J Dermatol* 1999; 9:586-90.
- 28) Prinz JC. Psoriasis vulgaris-a sterile antibacterial skin reaction mediated by cross-reactive T cells? An immunological view of the pathophysiology of psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:326-32.
- 29) Bérard F, Nicolas J.F, Physiopathologie du psoriasis, *Ann Dermatol Veneréol* 2003;130:837-42

- 30) Kobayashi H, Takahashi M, Takahashi H, Ishida-Yamamoto A, Hashimoto Y, Sato K, et al. CD4(+) T-cells from peripheral blood of a patient with psoriasis recognize keratin 14 peptide but not "homologous" streptococcal M-protein epitope. *J Dermatol Sci*; 30:240-7. 2002
- 31) Saloga J, Knop J. Superantigens in skin diseases. *Eur J Dermatol* 1999; 9:586-90.
- 32) Prinz JC. Psoriasis vulgaris-a sterile antibacterial skin reaction mediated by cross-reactive T cells? An immunological view of the pathophysiology of psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:326-32.
- 33) Watson PH, Leygue ER, Murphy LC. Psoriasis (S100A7). *Int J Biochem Cell Biol* 1998;30:567-71.
- 34) Kobayashi H, Takahashi M, Takahashi H, Ishida-Yamamoto A, Hashimoto Y, Sato K, et al. CD4(+) T-cells from peripheral blood of a patient with psoriasis recognize keratin 14 peptide but not "homologous" streptococcal M-protein epitope. *J Dermatol Sci* 2002;30:240-7.
- 35) Dubois B, Chapat L, Goubier A, Kaiserlian D. CD4+CD25+ T cells as key regulators of immune responses. *Eur J Dermatol*, 13:111-16. 2003
- 36) Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*;37:1595-607. 1988

- 37) National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the national cholesterol education program expert panel on detection evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*;106:3143-421. 2002
- 38) Maoujoud O, Ahid S Prévalence du syndrome métabolique chez les hémodialysés chroniques au Maroc, *EMHJ* • Vol. 17 No. 1 • 2011
- 39) BEN SLAMA. C, Prévention du syndrome métabolique par les moyens hygiéno-diététiques, Institut National de Nutrition.Tunis - Tunisie ([http://www.institutdenutrition.rns.tn/web\\_nutrition/images/prevent.pdf](http://www.institutdenutrition.rns.tn/web_nutrition/images/prevent.pdf) consulté le 09/05/2011)
- 40) Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, The metabolic syndrome - a new worldwide definition. *Lancet*; 366:1059-62. 2005
- 41) Moebus S, Hanisch JU, Aidelburger P, Bramlage P, Wasem J, Jöckel KH. Impact of 4 different definitions used for the assessment of the prevalence of the Metabolic Syndrome in primary healthcare: The German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS). *Cardiovasc Diabetol*;6:22 2007
- 42) Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*;8:299-306. 2007

- 43) Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyörälä K; DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004;164:1066-76.
- 44) Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am*;33:351-75. 2004
- 45) Bonadonna RC, Del Prato S, Saccomani MP, Bonora E, Gulli G, Ferrannini E, et al. Transmembrane glucose transport in skeletal muscle of patients with non-insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest*;92:486-94. 1993
- 46) Gastaldelli A, Baldi S, Pettiti M, Toschi E, Camastra S, Natali A, et al. Influence of obesity and type 2 diabetes on gluconeogenesis and glucose output in humans: a quantitative study. *Diabetes*;49:1367-73. 2000
- 47) Semenkovich CF. Insulin resistance and atherosclerosis. *J Clin Invest* 2006;116:1813-22. fatty acids. *Diabetologia*;45:623-34. 2002
- 48) Taskinen MR. Type 2 diabetes as a lipid disorder. *Curr Mol Med*;5:297-308. 2005
- 49) Cooper SA, Whaley-Connell A, Habibi J, Wei Y, Lastra G, Manrique C, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system and oxidative stress in cardiovascular insulin resistance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*;293:H2009-23. 2007

- 50) Reaven GM. Insulin resistance, the insulin resistance syndrome, and cardiovascular disease. *Panminerva Med* 2005;47:201-10.
- 51) Gastaldelli A, Sironi AM, Ciociaro D, Positano V, Buzzigoli E, Giannessi D, et al. Visceral fat and beta cell function in non-diabetic humans. *Diabetologia*;48:2090-6,2005.
- 52) Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*;444:881-7. 2006
- 53) Montague CT, O'Rahilly S. The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes*;49:883-8,2000
- 54) Bartness TJ, Song CK. Brain-adipose tissue neural crosstalk. *Physiol Behav*; 91:343-51. 2007
- 55) Jensen MD. Is visceral fat involved in the pathogenesis of the metabolic syndrome? Human model. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14 (Suppl 1):20S-4S.
- 56) arner P. Genetic variance and lipolysis regulation: implications for obesity. *Ann Med* 2001;33:542-6.
- 57) Matsuzawa Y. The metabolic syndrome and adipocytokines. *FEBS Lett*;580:2917-21. 2006
- 58) Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*;95:2409-15. 1995

- 59) Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*;259:87-91.1993
- 60) Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest*;116:1793-801. 2006
- 61) Porter MH, Cutchins A, Fine JB, Bai Y, DiGirolamo M. Effects of TNF $\alpha$  on glucose metabolism and lipolysis in adipose tissue and isolated fat-cell preparations. *J Lab Clin Med*;139:140-6. 2002
- 62) Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*;116:1784-92. 2006
- 63) Tsatsanis C, Zacharioudaki V, Androulidaki A, Dermitzaki E, Charalampopoulos I, Minas V, et al. Peripheral factors in the metabolic syndrome: the pivotal role of adiponectin. *Ann N Y Acad Sci*;1083:185-95. 2006
- 64) Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature*;436:356-62. 2005
- 65) Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, Maeda K, Kotani K, Nakamura T, et al. Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat Med*;2:800-3.1996

66) Pickup JC. Inflammatory markers and type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*;8:1-6. 2006

67) Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia*;40:1286-92. 1997

68) Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol*;157:68-73. 2007

69) Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res*;298:321-8. 2006

70) Hamminga EA, van der Lely AJ, Neumann HA, Thio HB. Chronic inflammation in psoriasis and obesity: implications for therapy. *Med Hypotheses*;67:768-73. 2006

71) Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006;298:321-8.

72) Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol* 2007;157:68-73.

- 73) Takahashi H, Takahashi I, Honma M, Prevalence of metabolic syndrome in Japanese psoriasis Patients, *J Dermatol Sci.* 2010 Feb;57(2):143-4.
- 74) Hermenio C. Lima, MD, Prevalence of metabolic syndrome among patients with psoriasis at a dermatologic service in the south of Brazil, AB166 *J Am Acad Dermatol* P3320 march 2009
- 75) Lindegard B. Diseases associated with psoriasis in a general population of 159,200 middle-aged, urban, native Swedes. *Dermatologica* 1986;172:298-304.
- 76) Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, Papenfuss J, Hansen CB, Callis KP, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol* 2005;141:1527-34.
- 77) Setty AR, Curhan G, Choi HK. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med* 2007;167:1670-5.
- 78) Mallbris L, Akre O, Granath F, Yin L, Lindelof B, Ekbom A, et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol* 2004;19:225-30.
- 79) Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:829-35.

- 80) Mallbris L, Granath F, Hamsten A, Stahle M. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:614-21.
- 81) Mallbris L, Ritchlin CT, Stahle M. Metabolic disorders in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2006;8:355-63.
- 82) Preece JF. Raised blood pressure and psoriasis. *J R Coll Gen Pract* 1977;27:713-5.
- 83) Ena P, Madeddu P, Glorioso N, Cerimele D, Rappelli A. High prevalence of cardiovascular diseases and enhanced activity of the renin-angiotensin system in psoriatic patients. *Acta Cardiol* 1985;40:199-205.
- 84) Sakai R, Matsui S, Fukushima M, Yasuda H, Miyauchi H, Miyachi Y. Prognostic factor analysis for plaque psoriasis. *Dermatology*
- 85) Mok CC, Ko GT, Ho LY, Yu KL, Chan PT, To CH. Prevalence of atherosclerotic risk factors and the metabolic syndrome in patients with chronic inflammatory arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Feb;63(2):195-202.
- 86) Raychaudhuri SK, Chatterjee S, Nguyen C, Kaur M, Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with psoriatic arthritis. *Metab Syndr Relat Disord*. 2010 Aug;8(4):331-4.