

LA COMORBIDITÉ PSORIASIS-SYNDROME MÉTABOLIQUE, UNE MALADIE MULTIGÉNIQUE COMPLEXE

C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (1, 2), P. QUATRESOOZ (3), G.E. PIÉRARD (4), A.J. SCHEEN (5)

RESUME : Le psoriasis est une dermatite inflammatoire, chronique et commune, médiaée par un ensemble de cytokines libérées par des lymphocytes Th1 et Th17, ainsi que par des cellules dendritiques lymphoplasmacytoides. Cette dermatose complexe et multifactorielle est communément associée à diverses comorbidités. La complexité d'une prise en charge coordonnée de ces pathologies intriquées est notoire. Elle fait appel à la médecine dite «centrée sur le patient» qui complète la médecine basée sur des preuves. La vitamine D, par ses effets immunomodulateurs sur les lymphocytes Th, exerce un bénéfice thérapeutique sur le psoriasis et certaines de ses comorbidités, parmi lesquelles le syndrome métabolique. A cet effet, un traitement oral par vitamine D a été proposé afin de réduire à la fois le risque cardiovasculaire, la morbidité et la mortalité qui en découlent.

MOTS-CLÉS : Psoriasis - Vitamine D - Syndrome métabolique - Obésité - Maladie cardio-vasculaire

INTRODUCTION

Il n'est pas lointain le temps où chaque maladie et chaque médicament étaient l'apanage d'une seule discipline médicale. Une vue plus «translationnelle» a ouvert des frontières, ce qui rend plus complexes et/ou caducs certains concepts dogmatiques d'autan. Un bon nombre de patients atteints de psoriasis sévère sont en surpoids et l'efficacité de traitements systémiques à dose fixe peut être compromise par un poids corporel élevé (1-6). Cette situation s'ouvre ainsi sur de nouveaux horizons dans la prise en charge des malades. Aujourd'hui, dans la sphère du psoriasis, le concept des comorbidités est bien établi (7, 8). La rencontre entre le psoriasis, le syndrome métabolique, l'immunopathogénie de ces affections, et les effets de certains traitements est un exemple d'un tel écheveau (9). Par ailleurs, la notion de pathologie complexe s'applique à cette situation en combinant les effets de la géni-

THE PSORIASIS - METABOLIC SYNDROME COMORBIDITY,
A COMPLEX MULTIGENIC DISEASE

SUMMARY : Psoriasis is a common chronic inflammatory dermatitis mediated by cytokines released by dendritic plasmacytoid cells in combination with Th1- and Th17-cells. This complex and multifactorial condition is commonly associated with some comorbidities. The complexity of a coordinated management of such intricate pathologies is obvious. It calls for the so-called medicine «centered around the patient» which tops off the evidence-based medicine. Vitamin D by its immunomodulatory effect on T helper cells exerts a therapeutic benefit on psoriasis and some of its comorbidities including the metabolic syndrome. A vitamin D oral treatment was proposed in order to reduce the cardiovascular risk, and the ensuing morbidity and mortality.

KEYWORDS : Psoriasis - Vitamin D - Metabolic syndrome - Obesity - Cardio-vascular disease

que et d'événements intercurrents qui modulent l'expression temporelle de la pathologie.

COUP D'ŒIL SUR LE PSORIASIS

Le psoriasis est une maladie complexe multifactorielle qui touche environ 3% de la population (6). Ses formes cliniques sont très variées, mais deux types principaux de psoriasis ont été définis en fonction de l'âge d'apparition de la maladie. Le type I, apparaissant avant l'âge de 40 ans et présentant un caractère familial, est associé à certaines mutations génétiques. Le type II, d'apparition plus tardive, est sporadique, sans caractère familial, ni association génétique connue.

Dans le psoriasis de type I, la prédisposition génétique se manifeste par certaines agrégations familiales. C'est ainsi que la maladie est présente chez 35 à 73 % des jumeaux homozygotes de ces familles. La transmission du psoriasis est de nature polygénique. Au moins 19 locus de susceptibilité localisés sur 14 chromosomes différents ont été identifiés. Un locus de susceptibilité génétique semble systématiquement impliqué. Il s'agit du «psoriasis susceptibility-1» (PSORS1) situé sur le site chromosomal 6p21.3 associé à l'allèle HLA-Cw6 du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). D'autres sites parfois impliqués sont PSORS2 (19q25),

(1) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire, (3) Professeur de Clinique, Chef de Laboratoire, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège.

(2) Chef de Service, CHR hutois, Service de Dermatologie, Huy.

(4) Chargé de Cours honoraire, Université de Liège, Professeur honoraire, Université de Franche-Comté, Besançon, France.

(5) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie Clinique, CHU de Liège.

PSORS4 (1q21.3), PSORS5 (3q21), PSORS8 (16q12-q13) et PSORS9 (4q28-q31).

L'implication fonctionnelle de HLA-C dans la physiopathologie du psoriasis est controversée. En effet, les cellules CD4+ qui jouent un rôle important dans la maladie, reconnaissent des antigènes du CMH de classe II. Cependant, le psoriasis pourrait être déclenché par l'activation de lymphocytes T CD8+ et/ou NK, qui portent tous deux des récepteurs pour les molécules du CMH de classe I.

Le gène CDSN, qui code pour la cornéodesmosine localisée dans les cornéodesmosomes, structures jonctionnelles unissant les cornéocytes, est exprimé de manière précoce au cours de la maturation de kératinocytes dans le psoriasis. Le gène CDSN est très polymorphe. Il semble que l'expression de certains allèles du gène CDSN dans un contexte HLA approprié soit nécessaire au développement du psoriasis.

Le locus PSORS2 associé au psoriasis pourrait modifier la régulation de l'expression de gènes en abolissant la fixation du facteur RUNX1. La perte d'un site de fixation RUNX1 est associée à la susceptibilité à d'autres maladies auto-immunes. Le locus PSORS4 contient le complexe de différenciation épithéliale. Plusieurs gènes de ce complexe, codant pour des protéines fixant le calcium de la famille protéine S100, sont surexprimés dans l'épiderme psoriasique. Enfin, des polymorphismes associés au psoriasis sont liés à divers gènes tels que SLC12A8 (homologue à une famille de gènes codant pour des co-transports cations/chlorure) et «l'Interferon Regulatory Factor 2» (IRF-2) dans le locus PSORS3, EPS15 codant pour un substrat intracellulaire de récepteur à l'«Epidermal Growth Factor» (EGF) dans le locus PSORS7, le «Vascular Endothelial Growth Factor» (VEGF) sur le chromosome 6 ou encore l'interleukine (IL-20) sur le chromosome 1.

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique qui est associée à un ensemble de comorbidités, parmi lesquelles le syndrome métabolique, l'arthrite psoriasique, la maladie de Crohn, le diabète de type II, la dépression et certains cancers (7-9). La pathogénie du psoriasis est gouvernée par l'activation de lymphocytes Th1 et Th17, ainsi que par celle de cellules dendritiques plasmocytoïdes présentatrices d'antigènes (8). C'est ainsi que des cytokines particulières sont prévalentes dans les lésions de psoriasis. L'interféron (IFN)- γ , IL-2, IL-12 et le «Tumor Necrosis Factor» (TNF)- α font partie de la cascade cytokinique gouvernant amplement la pathogénie. Il en résulte un recrutement et une

activation d'autres types cellulaires incluant les cellules endothéliales et les neutrophiles. Ceci s'accompagne de la production de divers facteurs de croissance et de chémokines. Le tout stimule la prolifération de kératinocytes (10).

COUP D'ŒIL SUR LE SYNDROME MÉTABOLIQUE

Le syndrome métabolique consiste en l'association d'au moins trois anomalies parmi l'obésité abdominale, l'intolérance au glucose, la résistance à l'insuline, une dyslipidémie par excès d'acides gras libres, un «high density lipoprotein» (HDL) cholestérol bas et une hypertension artérielle (11, 12). Sa prévalence varie de 4 à 46%, selon les populations et les groupes d'âge. Le syndrome métabolique est significativement plus fréquent chez les patients psoriasiques (2, 8, 13-16). On estime à environ 30% la prévalence moyenne du syndrome métabolique chez des patients psoriasiques, ce qui représenterait une augmentation de 50% par rapport au reste de la population (14). Une autre étude a même suggéré que cette éventualité était six fois supérieure chez les patients psoriasiques (13).

Les acides gras libres libérés par la masse du tissu adipeux affectent l'activité hépatique en accroissant la production de glucose, de triglycérides et des «very low density lipoproteins» (VLDL). Les acides gras libres inhibent aussi la consommation cellulaire de glucose médiée par l'insuline, état qui correspond à une résistance à l'insuline. Par voie de conséquence, une hyperinsulinémie réactionnelle s'installe. Il en résulte une activation du système nerveux sympathique avec hypertension artérielle (11).

Les cellules contenues dans l'hypoderme, à savoir les adipocytes et les macrophages issus des monocytes, contribuent à entretenir un état pro-inflammatoire similaire à celui du psoriasis par le biais de la sécrétion d'IL-6 et de TNF- α (11). Ce mécanisme accroît la résistance à l'insuline, conduit à une lipolyse et à un incrément des acides gras libres circulants. On assiste de surcroît à une réduction de production d'adiponectine, qui est une cytokine anti-inflammatoire augmentant la sensibilité à l'insuline (11).

L'impact du poids corporel sur l'exposition au médicament peut être particulièrement important chez les patients atteints de psoriasis compte tenu de la prévalence du surpoids dans cette population de patients (5, 6). L'ajustement des doses médicamenteuses au poids pourrait sembler judicieux (5).

COUP D'ŒIL SUR LE RISQUE CARDIO-VASCULAIRE

Tout comme le psoriasis et le syndrome métabolique, la maladie cardio-vasculaire a un fondement de nature pro-inflammatoire (17). Diverses observations ont conclu à un accroissement de risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral chez les patients psoriasiques (7, 18). De manière similaire, le risque de maladie cardio-vasculaire est accru chez les patients atteints du syndrome métabolique (19).

RÔLE DE L'ENVIRONNEMENT

La pathogénie du psoriasis et du syndrome métabolique ont pour point commun un état inflammatoire. Un lien génétique pourrait également être présent (15). D'autres observations ont constaté que les patients obèses étaient atteints de formes plus sévères de psoriasis, et qu'elles étaient plus résistantes au traitement.

Divers facteurs environnementaux influencent la survenue des lésions de psoriasis (20). Parmi les plus importants, il faut mentionner le stress, certaines infections, certains agents pharmacologiques et le phénomène isomorphe de Koebner.

La diversité des facteurs intervenant dans le développement de la maladie complexe combinant les comorbidités psoriasis et syndrome métabolique fait que la prise en charge thérapeutique d'un malade particulier, résolument différent des autres, nécessite la combinaison de la médecine basée sur l'évidence et de la médecine dite «centrée sur le patient». Dans ce cas, la prescription médicale s'adapte à chaque malade, aux caractéristiques de la maladie, aux pathologies associées et aux traitements associés. Pour chaque situation, il n'est pas toujours possible de trouver des comparateurs pertinents dans la littérature.

TRAITEMENT PAR INHIBITEURS DU TNF α

Dans le domaine des traitements du psoriasis, une révolution a été apportée par l'introduction de biothérapies obtenues par le génie génétique. Elles permettent de cibler une cytokine ou un récepteur membranaire impliqué dans l'activité de certaines populations cellulaires importantes dans la pathogénie (8). Dans ce cadre, les inhibiteurs du TNF α ont un impact thérapeutique sur le psoriasis et ses comorbidités (8).

TRAITEMENT PAR VITAMINE D

Des récepteurs pour la vitamine D sont présents sur la plupart des cellules. On attribue à

cette vitamine divers rôles dans la prévention de nombreuses maladies chroniques incluant des affections auto-immunes (21), des infections, des troubles cardio-vasculaires (22) et certains cancers, particulièrement d'origine colorectale, mammaire et prostatique. La vitamine D joue un rôle dans la régulation de la prolifération et de la différenciation cellulaire, ainsi que dans le contrôle de l'apoptose et de l'angiogenèse. En particulier, la vitamine D agit comme une hormone immuno-régulatrice sur les lymphocytes Th1 et Th17 (23) agissant ainsi dans le psoriasis, le diabète, la maladie de Crohn et la sclérose en plaques.

Le calcitriol (1α , 25-dihydroxyvitamine D3) est le composé actif agissant après fixation sur le récepteur de la vitamine D (24). Citons parmi les cellules cibles, les kératinocytes, les cellules T, les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques et les mélanocytes (24, 25). Certains de ces effets sont obtenus après applications topiques de calcitriol (25, 26). Cependant, on peut concevoir le psoriasis comme une affection systémique englobant ses comorbidités. Selon ce concept, un traitement systémique pourrait être envisagé (9). Un effet bénéfique a en effet été rapporté chez de nombreux patients psoriasiques traités. Comme attendu, le calcium sérique et urinaire se voient altérés, ainsi que la clairance de la créatinine. Une surveillance biologique étroite permet de contrôler l'éventualité d'une altération de la fonction rénale.

Au cours du syndrome métabolique, la vitamine D pourrait être stockée dans le tissu adipeux (27). Un apport de vitamine D réduirait l'état inflammatoire en modulant l'expression de quelques gènes de cytokines. Chez des patients atteints de syndrome métabolique, il existerait une relation directe entre l'hypovitaminose D et la résistance à l'insuline. Une relation inverse a été établie entre le taux sérique de vitamine D et les triglycérides. Il existe enfin une relation entre des taux bas de vitamine D et une incidence accrue de pathologies cardiovasculaires.

CONCLUSION

L'assise génétique du psoriasis est particulièrement complexe et hétérogène conduisant à des différences ethniques et à de multiples formes cliniques de la maladie. Il apparaît que le psoriasis et le syndrome métabolique sont liés par la génétique et le contexte inflammatoire qui les sous-tend. Ces deux affections sont potentiellement contrôlées par des antagonistes du TNF- α et par la vitamine D. En réduisant le risque cardiovasculaire associé à la comorbidité psoriasis

— maladie métabolique, la morbidité et la mortalité devraient être combattues. Cependant, seules des études randomisées en double insu et à long terme pourraient apporter une réponse aux incertitudes et aux hypothèses actuelles relatives aux comorbidités complexes du psoriasis (28, 29).

BIBLIOGRAPHIE

1. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, et al.— Cigarette smoking, body mass index, and stressfull life events as risk factors for psoriasis : results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol*, 2005, **125**, 61-67.
2. Clark L, Lebwohl M.— The effect of weight on the efficacy of biologic therapy in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2008, **58**, 443-446.
3. Naldi L, Addis A, Chimenti S, et al.— Impact of body mass index on clinical response to systemic treatment for psoriasis. *Dermatology*, 2008, **217**, 365-373.
4. Esposito M, Mazzotta A, Saraceno R, et al.— Influence and variation of the body mass index in patients treated with etanercept for plaque-type psoriasis. *Int J Immunopath Pharmacol*, 2009, **22**, 219-225.
5. Lebwohl M, Yielding N, Szapary P, et al.— Impact of weight on the efficacy and safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis : rationale for dosing recommendations. *J Am Acad Dermatol*, 2010, **63**, 571-579.
6. Puig L.— Obesity and psoriasis : body weight and body mass index influence the response to biological treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011, **25**, 1007-1011.
7. Gottlieb AB, Chao C, Dann F.— Psoriasis comorbidities. *J Dermatol Treat*, 2008, **19**, 5-21.
8. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Szepeki G, et al.— The therapeutic potential of TNF α antagonists for skin psoriasis comorbidities. *Expert Opin Biol Ther*, 2010, **10**, 1197-1208.
9. Fu LW, Vender R.— Systemic role for vitamin D in the treatment of psoriasis and metabolic syndrome. *Dermatol Res Pract*, 2011, **2011**, 276079. Epub 2011 Jun 5.
10. Peteruel S, Kastelan M.— Immunopathogenesis of psoriasis : focus on natural killer T cells. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009, **23**, 1123-1127.
11. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ.— The metabolic syndrome. *Lancet*, 2005, **365**, 1415-1428.
12. Rorive M, De Flines J, Paquot N, Scheen AJ.— Prise en charge d'une personne obèse avec syndrome métabolique. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 651-656.
13. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, et al.— Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res*, 2006, **298**, 321-328.
14. Gisondi P, Tessari G, Conti A, et al.— Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis : a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol*, 2007, **157**, 68-73.
15. Azfar RS, Gelfand JM.— Psoriasis and metabolic disease : epidemiology and pathophysiology. *Curr Opin Rheumatol*, 2008, **20**, 416-422.
16. Gottlieb AB, Dann F, Menter A.— Psoriasis and the metabolic syndrome. *J Drugs Dermatol*, 2008, **7**, 563-572.
17. Libby P.— Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 2002, **420**, 868-874.
18. Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, et al.— Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality : cohort study using the general practice research database. *Eur Heart J*, 2010, **31**, 1000-1006.
19. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al.— The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am College Cardiol*, 2010, **56**, 1113-1132.
20. Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— L'iatrogénie psoriasique. *Rev Med Liège*, 2012, **3**, 139-142.
21. Matilainen JM, Husso T, Toropainen S, et al.— Primary effect of 1 α , 25 (OH)D3 on IL-10 expression in monocytes is short-term down-regulation. *Biochem Biophys Acta*, 2010, **1803**, 1276-1286.
22. McConnell JP, Foley KF, Vargas GM.— Hypovitaminosis D : a new risk marker for cardiovascular disease. *Clin Lab Sci*, 2009, **22**, 240-246.
23. Ikeda U, Wakita D, Ohkuri T, et al.— 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 and all-trans retinoic acid synergistically inhibit the differentiation and expansion of Th17 cells. *Immunol Lett*, 2010, **134**, 7-16.
24. Lehmann B.— Role of the vitamin D pathway in healthy and diseased skin – facts, contradictions and hypotheses. *Exp Dermatol*, 2009, **18**, 97-108.
25. Piérard-Franchimont C, Paquet P, Quatresooz P, Piérard GE.— Smoothing the mosaic subclinical melanoderma by calcipotriol. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2007, **21**, 657-661.
26. Abramovits W.— Calcitriol 3 microg/g ointment: an effective and safe addition to the armamentarium in topical psoriasis therapy. *J Drugs Dermatol*, 2009, **8**, S17-S22.
27. Botella-Carretero JI, Alvarez-Blasco F, Villafruela JJ, et al.— Vitamin D deficiency is associated with the metabolic syndrome in morbid obesity. *Clin Nutr*, 2007, **26**, 573-580.
28. Mrowietz U, Elder JT, Barker J.— The importance of disease associations and concomitant therapy for the long-term management of psoriasis patients. *Arch Dermatol Res*, 2006, **298**, 309-319.
29. Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, et al.— National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol*, 2008, **58**, 1031-1042.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au
Pr. C. Piérard-Franchimont, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège, Belgique.
E-mail : claudine.franchimont@ulg.ac.be