



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Psoriasis et comorbidités métaboliques :  
mécanismes physiopathologiques communs**

Présentée et soutenue publiquement le 09 Juin 2016 à 14h00  
Au Pôle Recherche  
Par **Matthieu LEVAVASSEUR**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur DELAPORTE Emmanuel**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur CAIAZZO Robert**

**Monsieur le Docteur DOMBROWICZ David**

**Directeur de Thèse :**

**Madame le Professeur STAUMONT-SALLE Delphine**

---



## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Liste des abréviations

AINS	Anti-Inflammatoires non stéroïdiens
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CRP	Protéine C Réactive
HAS	Haute Autorité de Santé
HDL	High Density Lipoproteins
HLA	Human Leukocyte Antigen
HTA	Hypertension Artérielle
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule 1
IFN	Interféron
IL	Interleukine
IMC	Indice de Masse Corporelle
LDL	Low Density Lipoproteins
LPS	Lipopolysaccharide
LT	Lymphocyte T
LXR	Liver X Receptor
MCP-1	Monocyte Chemotactic Protein 1
M-CSF	Macrophage Colony Stimulating Factor
mDC	Cellule Dendritique myéloïde
MTX	Méthotrexate
NAFLD	Stéatose Hépatique Non Alcoolique
NASH	Stéato-Hépatite Non Alcoolique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds ratio
PAD	Pression Artérielle Diastolique
PAS	Pression Artérielle Systolique
pDC	Cellule Dendritique plasmacytoïde
PPAR	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor
PSORS1	Psoriasis Susceptibility 1
RBP-4	Retinol-Binding Protein 4

RR	Risque Relatif
TACE	TNF- $\alpha$ Converting Enzyme
TEP	Tomographie à Emissions de Positons
TLR	Toll Like Receptor
TNF	Tumor Necrosis Factor
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule 1

## Table des matières

RESUME .....	1
INTRODUCTION .....	2
I.    Epidémiologie et origine du psoriasis .....	2
II.   Présentation clinique et histologique du psoriasis .....	2
III.  Physiopathologie du psoriasis .....	5
IV.  Comorbidités associées au psoriasis .....	7
MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES COMMUNS ENTRE PSORIASIS ET MALADIES METABOLIQUES .....	11
V.    Psoriasis et métabolisme : un lien génétique ? .....	11
A.    Gènes de prédisposition au psoriasis .....	11
B.    Gènes communs entre psoriasis et métabolisme.....	13
VI.   Psoriasis et métabolisme, un lien immunologique ? .....	16
A.    Psoriasis et athérosclérose .....	16
B.    Psoriasis et HTA .....	32
C.    Psoriasis, obésité et diabète de type 2.....	33
D.    Psoriasis et dyslipidémie .....	38
E.    Psoriasis et stéatose hépatique non alcoolique .....	39
VII.  Psoriasis et facteurs environnementaux.....	40
A.    Psoriasis et tabac.....	40
B.    Psoriasis et alcool .....	44
C.    Psoriasis et activité physique .....	47
VIII. Traitements du psoriasis et métabolisme .....	49
A.    Photothérapie.....	50
B.    Méthotrexate .....	50
C.    Ciclosporine .....	52
D.    Acitrétine .....	52
E.    Anti-TNF- $\alpha$ .....	53
F.    Anti-IL-12/23.....	54
G.    Anti-IL-17.....	55
IX.   Surveillance clinique du patient atteint de psoriasis .....	56
CONCLUSION.....	58
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	61

## RESUME

**Introduction :** Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique fréquente dont la physiopathologie, complexe et encore incomplètement élucidée, associe facteurs génétiques, environnementaux et immunologiques. Le psoriasis est associé à de nombreuses comorbidités métaboliques et cardiovasculaires, dont la fréquence est corrélée à la sévérité de l'atteinte cutanée. L'objectif de ce travail est d'établir une revue de la littérature des différents mécanismes physiopathologiques sous-tendant cette association.

**Résultats :** Psoriasis et maladies métaboliques partagent l'expression de nombreux gènes impliqués dans la synthèse de cytokines ou dans la fonction de cellules immunitaires, ce qui souligne le lien immunologique unissant l'inflammation cutanée et la régulation du métabolisme. Ainsi, les acteurs de l'immunité innée (macrophages CD163+, cellules dendritiques TREM-1+), adaptative (lymphocytes T CD4+ polarisés Th1, Th9, Th17 et Th22), certaines cytokines (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1, 6, 9, 12, 15, 18, 22, 23) ou des adipokines (leptine, résistine) participent aussi bien à la physiopathologie du psoriasis qu'à celles des comorbidités cardiovasculaires. D'autres cellules, telles que les lymphocytes T régulateurs ou les cellules Th2 semblent, quant à elles, être des facteurs protecteurs pour les deux pathologies. Le rôle de l'IL-17, cytokine clé dans le psoriasis, reste encore à déterminer dans l'association du psoriasis avec l'athérosclérose, le diabète de type 2, l'obésité, l'HTA, et la stéatose hépatique non alcoolique.

**Conclusion :** Le psoriasis et les maladies métaboliques et cardiovasculaires présentent des liens génétiques et immunologiques communs. Le rôle de certaines voies inflammatoires reste à déterminer. Les patients atteints de psoriasis sont des patients à haut risque cardiovasculaire nécessitant une prise en charge globale et multidisciplinaire.

## INTRODUCTION

### I. Epidémiologie et origine du psoriasis

Le psoriasis est une pathologie inflammatoire chronique d'expression cutanée et/ou articulaire axiale et périphérique évoluant par poussée. Cette maladie est fréquente et affecte 1 à 3 % de la population occidentale. Il s'agit d'une maladie plurifactorielle, dont la physiopathologie, complexe et encore incomplètement élucidée, associe facteurs de prédisposition génétique et facteurs environnementaux. Le psoriasis est une pathologie familiale dans 30 à 40 % des cas. On constate que la prévalence de la maladie est 3 fois plus importante chez les parents du 1<sup>er</sup> degré, et, que les jumeaux monozygotes montrent une concordance de la maladie dans 60 à 70 % des cas alors qu'elle n'est que de 15 % pour les jumeaux dizygotes (1). Le mode de transmission de la maladie n'est pas parfaitement établi. Actuellement, plusieurs gènes se révèlent impliqués, notamment au niveau du locus de susceptibilité PSORS1 (Psoriasis Susceptibility 1), situé sur le chromosome 6p21. Au sein des nombreux gènes candidats contenus dans cette région chromosomique, HLA-Cw\*602 semble être l'allèle porteur de susceptibilité (2). Sur le plan environnemental, plusieurs facteurs déclenchants et aggravants les poussées de psoriasis ont été identifiés, comme les médicaments (AINS, antipaludéens de synthèse,  $\beta$ -bloquant,...), les infections bactériennes ORL, le stress, les traumatismes physiques cutanés, le tabac, et l'alcool.

### II. Présentation clinique et histologique du psoriasis

Classiquement, le psoriasis se présente sous forme de plaques érythémato-squameuses d'évolution chronique, parfaitement délimitées de la peau saine

avoisinante par une bordure nette (**Figures 1a et 1b**). Les lésions sont de taille variable et se répartissent symétriquement sur le tronc et les membres avec une prédilection pour certaines zones : face d'extension des coudes et des genoux, bords ulnaires des avants bras, région lombosacrée, pré-tibiale, cuir chevelu, région rétro-auriculaire et ombilic. Le prurit est inconstant (3).

D'autres formes topographiques sont décrites :

- Le psoriasis inversé : les lésions siègent dans le pli interfessier, sous mammaire, l'ombilic et plus rarement les plis inguinaux, la région génitale, les creux poplités ou axillaires ;
- Le psoriasis du cuir chevelu ;
- Le psoriasis du visage ;
- Le psoriasis unguéal (**Figure 1c**), rarement isolé, qui accompagne le psoriasis cutané dans 30 à 50 % des cas. L'atteinte la plus caractéristique se présente sous forme de dépressions ponctuées cupuliformes (ongle en dé à coudre). Les autres atteintes sont l'onycholyse distale, la paronychie, l'hyperkératose sous-unguéale.
- Le psoriasis palmo-plantaire ;
- Le psoriasis des muqueuses, rare.

Le psoriasis peut débuter à tous les âges de la vie et être présent dès la naissance. L'âge moyen de début est évalué à 33 ans. Soixante-quinze pourcents des cas débutent avant 46 ans. On distingue deux pics de début de la maladie qui ont permis de définir deux types de psoriasis chronique en plaques. Le type 1 correspond à 75 % des patients et débute avant 40 ans avec un pic à l'âge de 16 ans chez les femmes et à l'âge de 22 ans chez les hommes. Il s'agit souvent d'une forme

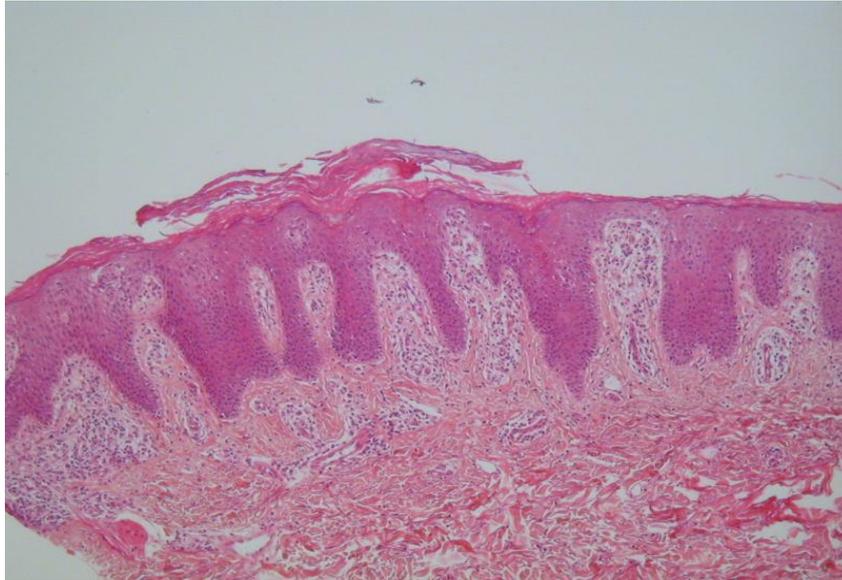
familiale, fortement associée à l'allèle HLA-Cw\*602 (85 %). Le psoriasis de type 2 a un début plus tardif, après 40 ans, avec un pic qui culmine à 57 ans chez les femmes et 60 ans chez les hommes. Le psoriasis de type 2 se développe rarement dans un



**Figures 1a et 1b** : Aspect clinique d'un psoriasis en plaques ; **1c** : psoriasis unguéal (3).

contexte familial et est faiblement associé à l'HLA-Cw\*602 (15 %) (3).

Le diagnostic de psoriasis est clinique. L'examen anatomopathologique d'une plaque de psoriasis, s'il est réalisé, montre un épiderme épaissi avec une hyperkératose et une parakératose (persistance de noyaux dans les cornéocytes) alors que la couche granuleuse, témoin de la maturation normale des kératinocytes, est diminuée ou absente. L'épiderme est le siège de micro-abcès à polynucléaires neutrophiles (micro-abcès de Munro-Sabouraud). Dans le derme, il existe un allongement des papilles (papillomatose), un infiltrat lymphocytaire T CD4+ ainsi qu'une hypertrophie et une vasodilatation des capillaires papillaires (**Figure 2**) (4).



**Figure 2** : Aspect histologique d'une plaque de psoriasis.

### **III. Physiopathologie du psoriasis**

La réponse inflammatoire au cours du psoriasis est cutanée et systémique. La cascade immunologique est complexe. Un des événements précoces est l'activation des cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC), habituellement absentes de la peau, et recrutées dans le psoriasis suite à la production, par les fibroblastes dermiques, d'une chimiokine, la chémérine. L'activation des pDC se fait via les Toll Like Receptors (TLR), récepteurs de l'immunité innée (notamment le TLR-2, récepteur impliqué dans la reconnaissance des bactéries à gram-positif) (5). Ces récepteurs sont activés par des complexes associant des fragments d'ADN ou d'ARN endogènes issus des cellules du patient, à des peptides antimicrobiens (la cathélicidine LL37) surexprimés dans la peau psoriasique. Une fois activées, les pDC produisent de l'interféron- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) qui active à son tour les cellules dendritiques myéloïdes (mDC) qui migrent alors vers le ganglion lymphatique de l'aire de drainage et entraînent une différenciation des LT naïfs en LT effecteurs. Lors de ce processus, la production d'IL-12 et d'IL-23 par les mDC définit le type de la réponse immune en

privilégiant chacune respectivement le développement de LT effecteurs de type Th1 (producteurs d'IFN- $\gamma$  et de TNF- $\alpha$ ) et Th17 (producteurs d'IL-17 et IL-22). Ces cellules effectrices quittent les ganglions, circulent dans le sang et migrent dans le derme en présence de certaines chimiokines (CCR6, CCR4 et CXCR3 notamment) (Figure 3) (6).

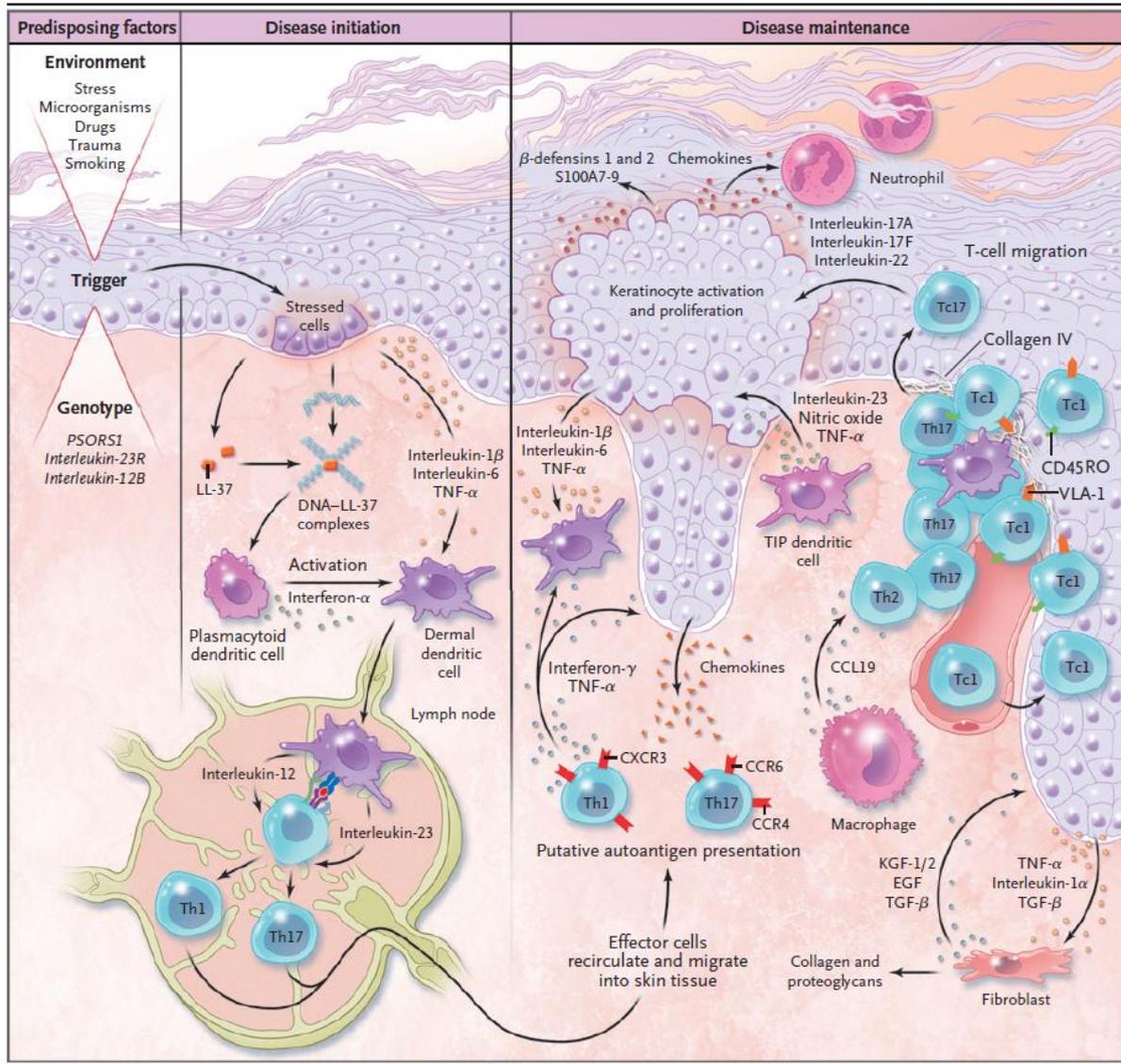


Figure 3 : Mécanismes de l'inflammation cutanée dans le psoriasis (6).

De nombreuses études ont révélé une augmentation d'IL-17 dans le derme de patients atteints de psoriasis (7). Cette cytokine est synthétisée majoritairement par les LT  $\gamma\delta$  et les LT CD4<sup>+</sup> effecteurs polarisés Th17, après activation par l'IL-23, l'IL-1 $\beta$  et l'IL-9 (8,9). Une fois activées, les cellules Th17 produisent de nombreux médiateurs tels que l'IL-17A, 17F et 22. L'IL-17 joue un rôle majeur dans la physiopathologie du psoriasis et participe à l'initiation et à l'entretien de la réaction inflammatoire. L'IL-17 stimule la synthèse de nombreuses cytokines pro-inflammatoires (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ...), la production de chimiokines (CCL20, IL-8) et de peptides antimicrobiens, mais également le recrutement de polynucléaires neutrophiles et la prolifération kératinocytaire (10). Dans la peau du patient atteint de psoriasis, les principales cellules productrices d'IL-17 sont les LT CD4<sup>+</sup> polarisés Th17, les LT CD8<sup>+</sup>, les polynucléaires neutrophiles, les mastocytes et les macrophages.

Les kératinocytes sont également des acteurs à part entière de l'activation immunitaire et contribuent à amplifier *in situ* la réponse inflammatoire par la synthèse d'IL-1 $\beta$ , cytokine essentielle dans la pathogénèse du psoriasis, mais également par la synthèse de nombreuses chimiokines (CCL2, CCL5, CCL20) impliquées dans le recrutement de neutrophiles, de monocytes, et des LT  $\gamma\delta$ . Par ailleurs, le dialogue entre kératinocytes et fibroblastes contribue à la réorganisation tissulaire et à la prolifération vasculaire des capillaires dermiques (11).

#### **IV. Comorbidités associées au psoriasis**

Dans la littérature, mais également dans la pratique clinique de nombreux médecins, une association forte est observée entre le psoriasis et de nombreuses comorbidités

comme les maladies métaboliques et cardiovasculaires, les conduites addictives (tabac, alcool), et la dépression.

Le syndrome métabolique est défini par la Fédération Internationale du Diabète (12) par l'association :

- D'une obésité, définie par un Indice de Masse Corporelle (IMC)  $> 30 \text{ kg/m}^2$ , ou, pour les IMC  $< 30 \text{ kg/m}^2$  un tour de taille  $\geq 94 \text{ cm}$  pour les hommes européens et  $\geq 80 \text{ cm}$  pour les femmes européennes ;
- A au moins 2 des facteurs de risque cardiovasculaires suivants :
  - Triglycéridémie  $\geq 1,5 \text{ g/dl}$  (ou traitement spécifique de ce trouble lipidique) ;
  - HDL cholestérol  $\leq 0,4 \text{ g/dl}$  chez les hommes et  $\leq 0,5 \text{ g/dl}$  chez les femmes (ou traitement spécifique de ce trouble lipidique) ;
  - Pression artérielle systolique (PAS)  $\geq 130 \text{ mmHg}$  ou diastolique (PAD)  $\geq 85 \text{ mmHg}$  (ou traitement spécifique d'une hypertension artérielle (HTA) diagnostiquée précédemment) ;
  - Glycémie veineuse à jeun  $\geq 1 \text{ g/dl}$  ou diabète de type 2 diagnostiqué précédemment.

Plusieurs études épidémiologiques ont confirmé l'association significative du psoriasis à l'athérosclérose, au diabète de type 2, à l'HTA, au syndrome métabolique, et aux événements cardiovasculaires même si le psoriasis apparaît parfois comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant dans certaines de ces études (13–18). On observe ainsi que 9 % des patients atteints de maladies cardiovasculaires sont atteints de psoriasis alors que ce risque n'est que de 1,4 %

pour les patients n'ayant pas de facteur de risque cardiovasculaire (19). A l'inverse, les patients atteints de psoriasis sont plus à risque de présenter une cardiopathie ischémique, un accident vasculaire cérébrale (AVC), un rétrécissement aortique ou un anévrisme de l'aorte abdominale (20–22). Ce risque est de plus proportionnel à la sévérité de l'atteinte cutanée du psoriasis. Ainsi, Gelfand et *al.* observent que les malades atteints d'un psoriasis modéré ont un risque relatif (RR) estimé à 1,29 de présenter une cardiopathie ischémique alors que ce risque est estimé à 3,10 en cas de psoriasis sévère (16). Ces données sont également retrouvées dans la littérature pour l'HTA, l'obésité et le syndrome métabolique (23,24). Un patient atteint d'un psoriasis sévère mourra significativement plus jeune d'une maladie cardiovasculaire qu'un individu ne souffrant pas de psoriasis (16,25).

De plus, plusieurs études cliniques descriptives montrent une amélioration du psoriasis chez des patients recevant un traitement ayant un effet sur le métabolisme, comme les thiazolidinediones, les antidiabétiques oraux, les statines, les hypolipémiants, et la perte de poids par régime ou par chirurgie bariatrique (26–30).

Cependant, le mécanisme physiopathologique sous-tendant l'association du psoriasis au syndrome métabolique et aux maladies cardiovasculaires n'a pas encore été élucidé. Différentes études mettent en évidence des mécanismes communs :

- Environnementaux : le tabagisme actif, la consommation quotidienne d'alcool ou encore la sédentarité sont des facteurs de risque cardiovasculaires reconnus, responsables également d'un psoriasis sévère plus résistant aux traitements.

- Génétiques : Gudjonsson et *al.* ont mis en évidence, à partir de biopsies cutanées de patients atteints de psoriasis, une modification de l'expression de gènes impliqués dans le métabolisme des acides gras (lipocaline 2, FABP 5, Alox12B) et de gènes candidats pour le diabète et l'obésité (FADS 1, FABP 5 et Scl6a14) (31). Le locus PSORS1, principal locus de susceptibilité du psoriasis, localisé sur le chromosome 6p21, s'avère être localisé près du locus IBD3 sur le chromosome 6p23, principal gène de prédisposition aux maladies cardiovasculaires (32).
- Immunologiques : pour Boehncke et *al.*, l'inflammation systémique du psoriasis favoriserait l'insulinorésistance, la dysfonction endothéliale vasculaire et ainsi l'athérosclérose (33). Ces données sont confortées par Mehta et *al.* qui démontrent, à l'aide d'une tomographie à émission de positon (TEP), que l'inflammation rencontrée dans le psoriasis ne se localise pas strictement à la peau, mais également au foie, aux tendons, et aux gros vaisseaux (34).

Dans la littérature, différents mécanismes environnementaux, génétiques et immunologiques communs entre psoriasis, athérosclérose, obésité et syndrome métabolique sont décrits. L'objectif de ce travail est d'analyser les différentes données de la littérature afin de mieux comprendre ce lien. Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés aux principaux mécanismes génétiques et immunologiques propres et communs à ces différentes pathologies. Dans un second temps, nous avons exploré les différentes interactions qui unissent le psoriasis à son environnement (tabac, alcool, activité physique, médicaments). Enfin, nous avons proposé un mode de surveillance plus adapté de cette population à haut risque cardiovasculaire.

## **MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES COMMUNS ENTRE PSORIASIS ET MALADIES METABOLIQUES**

### **V. Psoriasis et métabolisme : un lien génétique ?**

#### **A. Gènes de prédisposition au psoriasis**

Le psoriasis est une maladie plurifactorielle, dont la physiopathologie, complexe et encore incomplètement élucidée, associe facteurs de prédisposition génétique et facteurs environnementaux. Le mode de transmission de la maladie n'est pas parfaitement établi. Actuellement, plusieurs gènes se révèlent impliqués, notamment au niveau du locus de susceptibilité PSORS1, situé sur le chromosome 6p21, présent dans 35 à 50 % des formes héréditaires de psoriasis, qui contient le gène codant pour la protéine HLA-C du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Au sein des nombreux gènes candidats contenus dans cette région chromosomique, HLA-Cw\*602 semble être l'allèle porteur de susceptibilité (2). De nombreux autres loci de susceptibilité, dont le rôle reste encore à déterminer, ont depuis été mis en évidence (35). Parmi eux, PSORS2 (17q24-q25), PSORS5 (3q21) et PSORS9 (4q28-31) sont les gènes dont l'association au psoriasis est la plus certaine. Certains autres ont été décrits :

- PSORS2, localisé sur le chromosome 17q, a été identifié en 1994 (36). La localisation exacte de cet allèle est variable selon les études (37). Des variations de l'expression de certains gènes impliqués dans la physiopathologie du psoriasis ont été retrouvés, tels que SLC9A3R1, NAT9, RAPTOR (38).

- PSORS3, localisé sur le chromosome 4q34, a été découvert en 1996 (39). Il serait associé à l'apparition précoce du psoriasis et son gène coderait pour une protéine régulant la production d'IFN (40).
- PSORS5 contient le gène SLC12A8 qui est surexprimé dans la peau des patients atteints de psoriasis (41).
- PSORS4 et PSORS6 (42,43) s'associent à des gènes codant pour la différenciation épidermique, notamment pour la protéine S100, surexprimée dans les kératinocytes des patients atteints de psoriasis (44) .
- PSORS7 contient des variants du gène du récepteur à l'IL-23 dont on connaît le rôle primordial dans la physiopathologie du psoriasis (45).
- PSORS9, localisé sur le chromosome 4q34, code pour la synthèse de protéines de l'inflammation, telles que l'IL-15, impliquée dans la physiopathologie du psoriasis (46). Des souris immunodéprimées ayant bénéficié de xénogreffes de psoriasis ont été traitées efficacement par anti-IL-15 (47). Certains travaux ont également mis en évidence une surexpression d'IL-15 dans les lésions de psoriasis (48). Hoeve et *al.* démontrent que l'IL-15 stimule plus efficacement que l'IL-23 la production d'IL-17 par les LT (49).

De nombreux autres gènes de susceptibilité ont été incriminés. La plupart sont impliqués dans la synthèse de molécules jouant un rôle dans l'immunité adaptative ou innée (35,50,51). Ainsi les gènes impliqués dans la voie Th17 sont des gènes de susceptibilité certains (IL-23A, IL-23R, IL-12B, TYK2, TRAF3IP2, IRF4), tout comme les gènes intervenant dans la régulation des LT (STAT3, TAGAP, RUNX3), la production d'IFN (DDX58), de macrophages (ZC3H12C), et ceux jouant un rôle dans la fonction barrière de l'épiderme (LCE3D, LCE3C). Les gènes de la voie NFkB (TNFAIP3, TNIP1, REL, NFKBIA, CARD14) qui régulent l'inflammation, la réponse

cellulaire au stress et l'apoptose semblent également être des gènes de susceptibilité (52–54). Pollock et *al.* ont mis en évidence certains gènes de prédisposition au rhumatisme psoriasique en comparant des patients présentant un psoriasis cutané avec ou sans atteinte articulaire. Ainsi, certains gènes intervenant dans la signalisation des TLR (LY96, TICAM1, ABCA1), l'activation des cellules NK (CD58, CLEC2B), l'expression et la régulation de la voie NFκB (BCL2A1) prédisposent à l'apparition d'un rhumatisme psoriasique (55).

## **B. Gènes communs entre psoriasis et métabolisme**

Parmi les différents gènes de prédisposition identifiés pour le psoriasis, certains s'associent également aux comorbidités cardiovasculaires citées précédemment. Ainsi, les loci de susceptibilité du psoriasis PSORS2, PSORS3 et PSORS4 s'avèrent également être des loci de susceptibilité pour le syndrome métabolique, le diabète de type 2, la dyslipidémie et les maladies cardiovasculaires (56–58). De nombreux autres gènes communs ont été mis en évidence :

- FTO (Fat mass and obesity associated gene) est un gène ubiquitaire qui régule l'homéostasie énergétique. L'expression de ce gène est particulièrement importante chez les patients obèses ainsi que chez les patients atteints de psoriasis. Les patients atteints de psoriasis et homozygotes pour ce gène auraient un risque accru d'obésité. L'expression de ce gène n'est pas corrélée à la sévérité du psoriasis mais pourrait favoriser l'apparition d'un rhumatisme psoriasique (59).
- CDKAL1 est un gène de prédisposition au psoriasis, également exprimé dans le diabète de type 2 (60).

- OB est un gène impliqué dans la synthèse de leptine. La leptine est une adipokine produite principalement par les adipocytes, qui régule l'homéostasie énergétique, la réponse immunitaire, l'insulinorésistance et l'athérosclérose. De faible taux de leptine sont le reflet d'une baisse des réserves énergétiques et stimulent l'hyperphagie. Les déficits congénitaux en leptine sont de rares causes d'obésité secondaire. Des taux élevés de leptine sont, quant à eux, observés dans les maladies cardiovasculaires telles que l'athérosclérose, où elles activent les monocytes et les macrophages qui stimulent la polarisation Th1 et la production de TNF- $\alpha$ , d'IL-6 et d'IL-9 (61). La leptine stimule également la prolifération kératinocytaire et l'angiogénèse (62,63). Cerman et *al.* ont mis en évidence une surexpression de leptine dans la peau et le sérum des patients atteints de psoriasis. Son taux serait prédictif de la sévérité de la maladie (64). D'autres adipokines, telles que la vaspine ou la résistine, ont montré un lien entre obésité, insulinorésistance, athérosclérose et psoriasis (65,66). Ainsi, des taux élevés de leptine et de résistine sont un facteur de risque d'athérosclérose (65).
- Mehta et *al.* ont mis en évidence une surexpression des gènes codant pour MCP-1 (monocyte chemotactic protein 1) dans la peau et le sérum de patients atteints de psoriasis. MCP-1 est impliquée dans le chimiotactisme, sur le site inflammatoire, des LT activés, des monocytes et des cellules NK dont on connaît le rôle dans l'athérosclérose (67,68). De plus, Mehta et *al.* ont observé une expression plus faible de certains récepteurs nucléaires dans la peau et le sérum de patients atteints de psoriasis, tels que LXR- $\alpha$  (liver x receptor) et PPAR- $\alpha$  (peroxisome proliferator activated receptor) qui jouent un rôle anti-inflammatoire, contrôlent la prolifération kératinocytaire et préviennent les

maladies cardiovasculaires en régulant le métabolisme glucidique et lipidique (68).

- ApoE4, décrit dans les maladies cardiovasculaires, est surexprimé chez les patients atteints de psoriasis (69).
- FUT2, UBE2L3, SH2B3, 3 gènes découverts par Lu et *al.*, sont impliqués dans le psoriasis, la prolifération cellulaire, la maladie de Crohn, et le diabète en raison de leur rôle dans la régulation de la différenciation lymphocytaire, l'induction de VCAM-1 sur les cellules endothéliales par le TNF- $\alpha$  (70).
- TYK2, qui code pour une protéine de la famille des Jak kinase, est activé par l'IL-12 et l'IL-23. Il intervient dans la production d'IFN- $\gamma$  et dans la polarisation Th17 (71). Son rôle dans le psoriasis est maintenant bien connu (52). Son rôle dans le diabète est plus récemment décrit, où, de par son rôle pro-inflammatoire et pro-apoptotique, il stimule l'inflammation et la destruction des îlots de Langerhans et en favorise ainsi l'apparition (72).
- IL-12B, IL-23R et IL-23A sont 3 gènes intervenant dans la synthèse d'IL-12 et 23, aussi bien associés au psoriasis qu'à la survenue de maladies cardiovasculaires (73).

Toutes ces données sont confirmées par l'étude de Lonnberg et *al.* qui mettent en évidence, dans leur travail, une forte corrélation génétique entre psoriasis, diabète de type 2 et obésité (74). Il est intéressant de constater que la plupart des gènes mentionnés interviennent dans la synthèse de cytokines et/ou dans la fonction de cellules immunitaires, ce qui sous-entend un lien immunologique fort entre psoriasis et métabolisme.

## **VI. Psoriasis et métabolisme, un lien immunologique ?**

### **A. Psoriasis et athérosclérose**

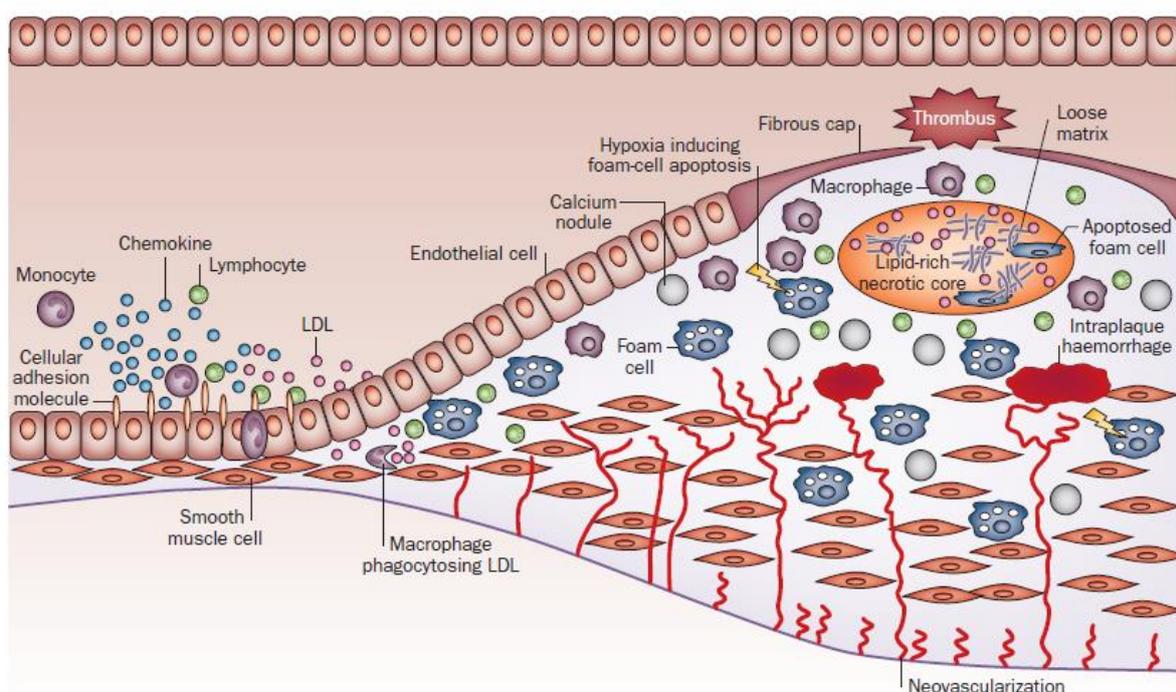
De nombreuses études cliniques ont mis en évidence un lien épidémiologique fort entre psoriasis et athérosclérose. Six pourcents des patients atteints de psoriasis présenteront un événement cardiovasculaire dans les 10 ans (34), en raison d'un risque plus important de cardiopathies ischémiques ou d'AVC (20). Un patient jeune atteint de psoriasis modéré ou sévère aura respectivement un risque relatif égal à 1,29 ou 3,10 de présenter un infarctus du myocarde au cours de sa vie (16). Un patient souffrant d'un psoriasis sévère mourra significativement plus jeune d'une maladie cardiovasculaire qu'un sujet non atteint de psoriasis (16,25).

#### **1. Physiopathologie de l'athérosclérose**

L'athérosclérose est un facteur de risque cardiovasculaire majeur, à l'origine d'infarctus du myocarde ou d'AVC. La description de l'athérosclérose fait intervenir plusieurs stades évolutifs successifs : la strie lipidique, la lésion fibro-lipidique et la plaque compliquée. Les acteurs qui jouent un rôle prépondérant dans la genèse de la plaque sont maintenant connus : les lipoprotéines et 4 types cellulaires (les macrophages, les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses et les lymphocytes). Plusieurs mécanismes s'associent pour aboutir à la formation de la plaque : la pénétration des lipoprotéines dans l'intima artériel ; le recrutement des monocytes et leur transformation en macrophages puis en cellules spumeuses ; la réaction inflammatoire ; et enfin, la formation de la chape fibreuse (ou fibromusculaire). La toute première étape de l'athérosclérose est l'accumulation de LDL cholestérol dans l'intima. Il s'agit d'un phénomène passif secondaire à un déséquilibre entre les entrées et les sorties. Cette phase d'infiltration lipidique est

suivie de modifications oxydatives des LDL, étape indispensable à la formation de la plaque, responsable de la présence de macrophages dans la paroi vasculaire. La deuxième phase implique les monocytes circulants qui adhèrent à la surface de l'endothélium, le traversent et se transforment en macrophages puis en cellules spumeuses. Le recrutement de monocytes circulants est lié à une dysfonction endothéliale qui conduit à l'expression à la surface endothéliale de molécules d'adhésion (VCAM-1 ou ICAM-1) qui ont la capacité de se lier à des ligands de la famille des intégrines présents sur la membrane des leucocytes. Cette dysfonction endothéliale a pour origine différents facteurs de risque cardiovasculaires tels que le tabac, le syndrome métabolique, mais également l'inflammation chronique et certaines cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- $\alpha$  (75,76). Un certain nombre de monocytes circulants peuvent ainsi adhérer à la surface de l'endothélium. Après adhésion, le monocyte pénètre dans l'espace sous-endothélial où il se transforme en macrophage. Ces étapes sont sous l'influence de divers facteurs tels que MCP-1 et M-CSF. Les macrophages, alors présents dans l'espace sous endothélial, jouent un rôle clé dans de nombreuses étapes de l'athérosclérose. Dans un premier temps, un certain nombre d'entre eux se transforme en cellules spumeuses en captant les LDL-oxydés via les récepteurs « scavengers ». Les macrophages produisent de nombreuses cytokines pro-inflammatoires, telles que le TNF- $\alpha$ , l'IL-12 et l'IL-6, qui augmentent l'activation endothéliale, favorisent l'adhésion de nouveaux monocytes et leur passage entre les jonctions endothéliales, amplifient l'inflammation locale, et induisent l'expression, par les cellules de la plaque, de métalloprotéinases qui ont une activité de dégradation de la matrice extra-cellulaire à l'origine d'une fragilisation de la plaque. D'autres cellules inflammatoires, tels que les lymphocytes Th1, infiltrent la plaque et entretiennent le phénomène par la synthèse

d'IL-1 $\beta$  ou d'IFN- $\gamma$  (**Figure 4**) (77). Les lipides de la plaque sont d'abord essentiellement intracellulaires puis extracellulaires. A ce stade, ils se regroupent pour former un amas appelé cœur lipidique ou centre athéromateux. La plaque athéroscléreuse adulte se caractérise par la formation d'une chape fibreuse composée de cellules musculaires lisses et de protéines de matrice extracellulaire (collagène, élastine, protéoglycanes). Les cellules musculaires lisses, qui proviennent de la média, migrent à travers la limitante élastique interne vers l'intima où elles prolifèrent sous l'influence de facteurs de croissance.



**Figure 4** : physiopathologie de l'athérosclérose (77).

La gravité de l'athérosclérose tient essentiellement au risque permanent d'accident aigu faisant intervenir un processus thrombotique. L'origine de l'accident aigu peut être une rupture ou une érosion de plaque qui se situe au niveau de la chape fibreuse. Certains facteurs extrinsèques peuvent expliquer une rupture de plaque telle une poussée hypertensive. Les facteurs intrinsèques sont toutefois les plus

importants. Un des indicateurs de vulnérabilité d'une plaque est sa composition relative en lipide et en tissus fibreux. Les plaques les plus vulnérables sont celles qui comportent un centre lipidique important et une chape fibreuse fine et peu solide. Trois autres facteurs sont également incriminés dans la déstabilisation des plaques d'athérosclérose : l'apoptose des cellules de la plaque, la rupture des néo-vaisseaux à l'intérieur même de la plaque et l'inflammation. L'analyse histologique de plaques d'athérome instables carotidiennes a mis en évidence que plus l'inflammation était importante, plus le risque d'accidents emboliques était élevé (78). L'inflammation systémique est également un facteur de risque d'instabilité de la plaque d'athérosclérose, notamment par la synthèse de TNF- $\alpha$  ou d'IL-6, connus pour stimuler la polarisation Th17 (79,80). Ces données font de l'athérosclérose une pathologie inflammatoire systémique dont les mécanismes sont parfois proches de ceux observés au cours du psoriasis.

## **2. Cellules dendritiques**

### **a) Les CD dans le psoriasis**

Les CD sont des cellules présentatrices d'antigènes jouant un rôle primordial dans l'initiation et le maintien de l'inflammation dans le psoriasis. Les cellules de Langherans, habituellement intra-épidermiques, sont peu présentes dans les lésions cutanées de psoriasis alors que les pDC, habituellement absentes de la peau, y sont quant à elles présentes en grand nombre (81). Dans leur travail, réalisé sur un modèle murin de psoriasis DKO\*, Glitzner et *al.* ont observé que les cellules de Langherans produisent en grande quantité de l'IL-10, ce qui leur confère un rôle immunorégulateur. Les pDC, quant à elles, produisent en grande quantité de l'IFN- $\alpha$  et activent ainsi les mDC, qui, par la synthèse d'IL-12 et d'IL-23, stimulent la

polarisation Th1 et Th17. Les mDC et les pDC ont un rôle pro-inflammatoire et initient la cascade inflammatoire du psoriasis par la production d'IL-12 et d'IL-23. Les cellules de Langherans interviennent quant à elles plus tardivement et assurent l'homéostasie immunitaire par la production d'IL-10 (82).

### **b) Les CD dans l'athérosclérose**

Les CD, qui sont des acteurs majeurs dans la physiopathologie du psoriasis, interviennent également dans la physiopathologie de l'athérosclérose. Elles pénètrent au sein de la plaque d'athérosclérose, stimulées par le TNF- $\alpha$  et les LDL-oxydés, où elles seront activées par divers facteurs : nicotine, insuline, LDL-oxydés, angiotensine 2. Une fois activées, elles stimuleront à leur tour les LT, participeront à l'inflammation locale et systémique, et fragiliseront la plaque (83).

### **c) Les CD TREM-1+**

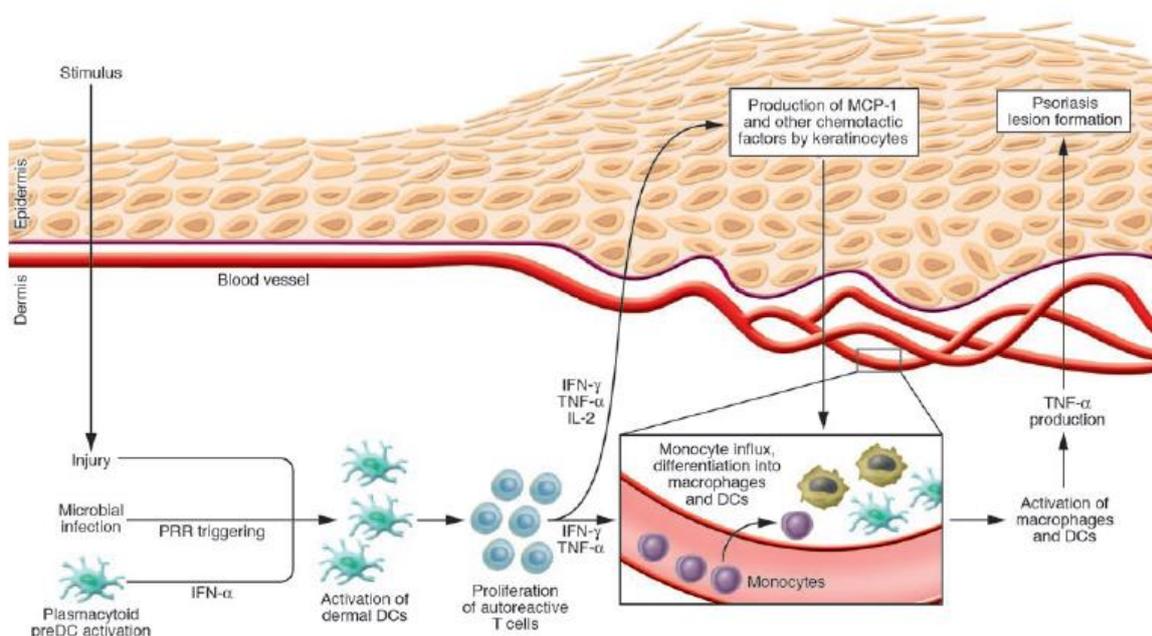
En 2013, Hyder et *al.* ont observé que les patients atteints de psoriasis présentaient, dans la peau et dans le sang, des mDC CD31+ exprimant TREM-1 (Triggering receptor expressed on myeloid cell type 1) en grande quantité. L'activation de TREM-1 stimule la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-8, le TNF- $\alpha$ , et l'IL-1 $\beta$ . Un traitement par photothérapie UVB, anti-TNF- $\alpha$  ou anti-IL-17 diminue de manière significative l'expression de TREM-1 sur les mDC. In vitro, bloquer TREM-1 diminue la polarisation Th17 et la production d'IL-17 suggérant un rôle important de TREM-1 dans la physiopathologie du psoriasis (84). Plus récemment, Rai et *al.* ont démontré que l'expression importante de TREM-1 sur les mDC et pDC était un facteur de risque de fragilisation et de vulnérabilité de la plaque d'athérome. Les patients exprimant TREM-1 sur leurs DC seraient donc plus à risque de psoriasis et de maladies cardiovasculaires (85).

### 3. Macrophages

#### a) Les macrophages dans l'athérosclérose

Le rôle des macrophages est bien décrit dans l'athérosclérose. Une fois l'endothélium vasculaire franchi, les monocytes se transforment en macrophages. Les macrophages peuvent être polarisés en macrophages pro-inflammatoires (M1) ou en macrophages anti-inflammatoires dits « scavengers » (M2) (86). Les patients atteints d'hypercholestérolémie sévère et d'athérosclérose présentent un déséquilibre entre M1 et M2 en faveur des M1, aux propriétés pro-inflammatoires (87), qui génèrent la production d'IL-12, 23, 6, 1 $\beta$ , et de TNF- $\alpha$  (88).

#### b) Les macrophages dans le psoriasis



**Figure 5 :** Activation et rôle des macrophages dans la physiopathologie du psoriasis (89).

Chez les patients atteints de psoriasis, les macrophages sont localisés le long de la jonction dermo-épidermique (90). Ils participent à l'inflammation locale en produisant du TNF- $\alpha$  (91). Les macrophages sont recrutés dans le psoriasis par deux mécanismes. D'une part, ils migrent dans la peau suite à la production de MCP-1 par les kératinocytes, stimulés eux-mêmes par la production de cytokines pro-inflammatoires par les mDC et les LT activés. D'autre part, les macrophages sont stimulés directement par le TNF- $\alpha$  et l'IFN- $\gamma$  produits par les CD (**Figure 5**) (91).

### **c) Macrophages CD163+ et ostéopontine**

En 2010, Fuentes-Duculan et *al.* ont observé que les patients atteints de psoriasis présentaient en quantité importante dans le derme, un sous type de macrophage M2 présentant le marqueur CD163+. Ces macrophages, stimulés par l'IFN- $\gamma$ , produisent en grande quantité du TNF- $\alpha$ , de l'IL-12 et de l'IL-23, qui sont également des cytokines pro-athérogènes (92).

De plus, Chen et *al.* ont observé que les macrophages produisaient, aussi bien dans le psoriasis que dans l'athérosclérose, une quantité importante d'ostéopontine (93). L'ostéopontine est une glycophosphoprotéine produite par les macrophages ou les cellules endothéliales, et dont le rôle principal est de stimuler la polarisation Th1, d'activer les CD et la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires. Chez l'homme, l'ostéopontine est présente en grande quantité dans les plaques d'athérome des artères carotides ou aortiques. Son taux plasmatique est corrélé à la sévérité de l'athérosclérose (94,95). Une élévation de l'ostéopontine chez les patients atteints de psoriasis est un facteur de risque d'athérosclérose (96).

#### 4. Immunité adaptative et cytokines

##### a) *Polarisation Th1*

###### (1) *La polarisation Th1 dans le psoriasis*

Dans le psoriasis, la polarisation Th1 a longtemps été considérée comme la principale médiatrice de la réponse immune. Stimulées par la production d'IL-12, les cellules Th1 produisent en grande quantité de l'IFN- $\gamma$  et du TNF- $\alpha$ , qui stimulent la prolifération et la production de peptides antimicrobiens (**Figure 6**). Il a été démontré que l'IFN- $\gamma$  intervenait tôt dans la physiopathologie du psoriasis en induisant la phosphorylation de Janus Kinase (JAK2 et JAK3) puis de STAT3, qui joue un rôle important dans la prolifération cellulaire. L'IFN- $\gamma$  stimule la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-23, IL-1), de chimiokines (CXCL10, CXCL11) et de molécules d'adhésion pour les CD (97). Certaines études suggèrent que l'IFN- $\gamma$  serait un biomarqueur de l'activité du psoriasis en raison d'une corrélation entre le taux sérique d'IFN- $\gamma$  et la sévérité de la maladie (98). Le TNF- $\alpha$ , quant à lui, stimule la production d'IL-23 par les CD, active les LT, et favorise la polarisation Th17 (99). Sous l'influence du TNF- $\alpha$  et de l'IFN- $\gamma$ , les kératinocytes dysrégulés relarguent de l'IL-1 $\beta$  qui stimule la production d'IL-6, d'IL-8, de TNF- $\alpha$  et active la polarisation Th17 et Th22 (99).

###### (2) *La polarisation Th1 dans l'athérosclérose*

Dans l'athérosclérose, les macrophages de type M1 produisent de nombreuses cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-12, 23, 6, 1 $\beta$ , et le TNF- $\alpha$  (88). L'IL-12 stimule la polarisation Th1 et la production d'IFN- $\gamma$ . L'administration exogène d'IL-12 augmente le taux d'IFN- $\gamma$  dans l'aorte et accélère l'athérosclérose (100). Les artères contenant des plaques d'athérome sont également plus riches en IFN- $\gamma$  et en IL-12

que les artères saines. Cette inflammation fragilise la chape fibreuse de la plaque (101).

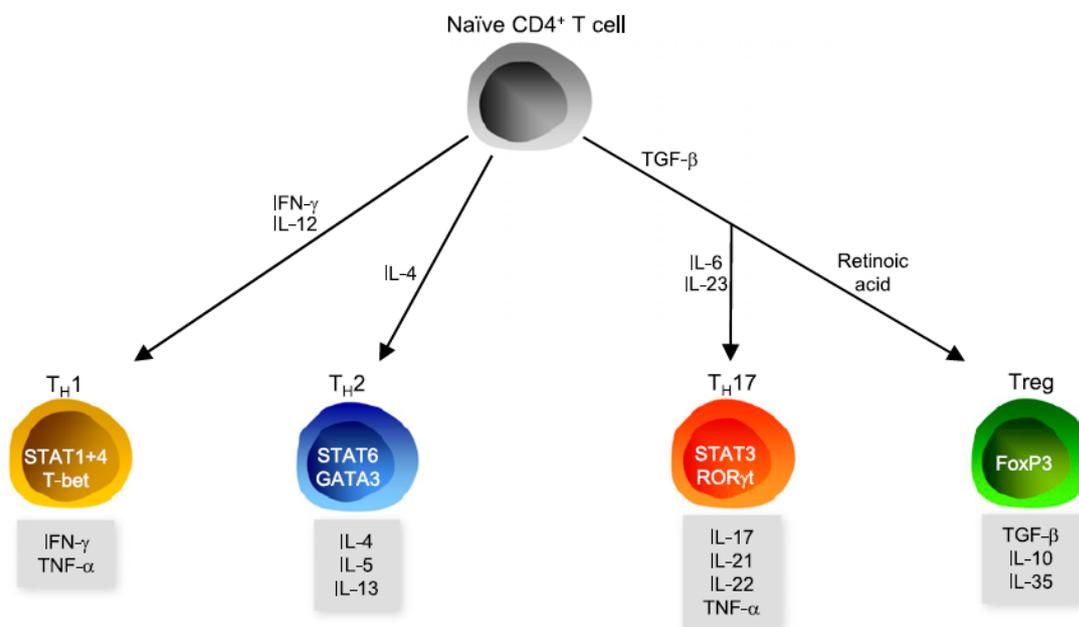
L'IFN- $\gamma$  active les macrophages et les CD, amplifie la réponse inflammatoire et stimule la réponse Th1. Un déficit génétique en IFN- $\gamma$  ou en son récepteur chez des souris Apoe<sup>-/-</sup> réduit la formation de la plaque d'athérome et la rend moins vulnérable, alors que l'administration d'IFN- $\gamma$  accélère, à l'inverse, l'athérosclérose (102,103). Cet effet protecteur est observé principalement chez les souris mâles (104). L'activité pro-inflammatoire de l'IFN- $\gamma$  est principalement médiée par le facteur de transcription STAT1 (105).

L'IL-18 est une cytokine produite par les kératinocytes et les CD, qui est fréquemment retrouvée dans la peau des patients atteints de psoriasis. Cette cytokine favorise elle aussi la polarisation Th1 (106). Son rôle dans l'athérosclérose a été démontré. Des injections d'IL-18 accélèrent l'athérosclérose, tandis qu'un traitement par anti-IL-18 chez des souris Apoe<sup>-/-</sup> freine son développement (107,108). Les souris Apoe<sup>-/-</sup> avec un déficit en IL-18 présentent, quant à elles, moins de cellules Th1 et moins d'athérosclérose (109).

### **b) Polarisation Th2**

Les cellules Th2, stimulées par l'IL-4, produisent les IL-4, 5 et 13 (**Figure 6**). Elles sont présentes en faible quantité dans le psoriasis (110). Des injections d'IL-4 chez l'homme permettent d'améliorer les lésions de psoriasis (111), en freinant la production de cytokines pro-inflammatoires normalement activées telles que l'IL-1, 6, 8, l'IFN- $\gamma$  et le TNF- $\alpha$  (112). Dans la littérature, les cellules Th2 ont un effet protecteur sur l'athérosclérose même si la plupart de ces études sont biaisées par la

baisse concomitante de la réponse Th1 (113), nécessitant davantage d'explorations afin de déterminer son véritable rôle.



**Figure 6** : Rappel des principales voies immunologiques impliquées dans le psoriasis (114).

### c) *Polarisation Th17*

#### (1) *L'IL-17 dans le psoriasis*

Dans le psoriasis, la différenciation Th17, dépend des facteurs de transcription ROR- $\gamma$ t, ROR- $\alpha$  et STAT3. L'IL-17 est synthétisée majoritairement par les LT  $\gamma\delta$ , et par les LT CD4<sup>+</sup> effecteurs polarisés Th17, après activation par les IL-23, 1 $\beta$ , 6, le TGF- $\beta$  et l'IL-9 (8,9,115). Une fois activée, les cellules Th17 produisent de nombreux médiateurs tels que les IL-17A, 17F, 9 et 22 (**Figure 6**). L'IL-17 joue un rôle majeur dans la physiopathologie du psoriasis et participe à l'initiation et à l'entretien de la réaction inflammatoire. L'IL-17 stimule la synthèse de nombreuses cytokines pro-inflammatoires (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ...), la production de chimiokines (CCL20, IL-8) et

de peptides antimicrobiens, mais également le recrutement de polynucléaires neutrophiles et la prolifération kératinocytaire (10). Dans la peau du patient atteint de psoriasis, les principales cellules productrices d'IL-17 sont les LT CD4+ polarisés Th17, les LT CD8+, les polynucléaires neutrophiles, les mastocytes et les macrophages.

## (2) *L'IL-17 dans l'athérosclérose*

Dans l'athérosclérose, le rôle de l'IL-17 est controversé. Certains la considèrent comme un facteur protecteur tandis que d'autres la considèrent comme un des mécanismes majeurs de l'athérosclérose. L'accumulation d'IL-17 et de cellules Th17 a été observée chez la souris et chez l'homme au sein des plaques d'athérosclérose (116–118). Afin de mieux comprendre son rôle, nous allons dans un premier temps reprendre les différents travaux définissant l'IL-17 comme un facteur de risque d'athérosclérose puis, dans un second temps, ceux la définissant comme un facteur protecteur.

### (a) *L'IL-17 favorise l'athérosclérose*

L'IL-17 induit la synthèse de chimiokines telles que CXCL1, CXCL2, CXCL8 et CXCL10 qui permettent le recrutement de polynucléaires neutrophiles et de macrophages. Une fois activées, ces cellules produisent de l'IL-6, du TNF- $\alpha$ , et de l'IL-1 $\beta$ , qui fragilisent la plaque d'athérome (119). L'IL-17 peut également, par d'autres mécanismes, fragiliser la chape fibreuse de la plaque :

- Par la production de métalloprotéinase (MMP-1, MMP-3, MMP-9 et MMP-13) (120) ;
- En induisant l'apoptose de cellules endothéliales via l'activation de caspase 3 et caspase 9 (121) ;

- En favorisant l'adhésion et l'agrégation plaquettaire par la production endothéliale du facteur de Von Willebrand (122).

Chez l'homme, des taux élevés d'IL-17 dans les plaques d'athérome carotidiennes sont observés en grande partie chez les patients présentant une instabilité de plaques plutôt que chez les patients asymptomatiques (118). L'IL-17 provient majoritairement des LT  $\gamma\delta$  présents en grande quantité dans les plaques d'athérome (123). Cheng et *al.* démontrent que, dans les suites d'un infarctus du myocarde, les patients présentent des taux sanguins de cellules Th17, d'IL-17, d'IL-6, d'IL-23 plus élevés, ainsi qu'une expression plus importante du facteur de transcription ROR- $\gamma$ t, que dans le groupe contrôle (124).

Les statines sont des traitements hypolipémiants indiqués en prévention primaire ou secondaire des événements cardiovasculaires. Les statines diminuent le LDL-oxydé, la réponse inflammatoire qui en découle, et stabilisent la plaque d'athérosclérose (125,126). Hot et *al.* ont démontré qu'un traitement par statine diminuait la production d'IL-6, 8, 17, et de CX3CL-1, réduisant ainsi leurs effets pro-inflammatoires, pro-thrombotiques et pro-agrégants (127). Une autre étude a permis de confirmer ces résultats avec la rosuvastatine qui permet de diminuer le nombre de cellules Th17, la production d'IL-17, 1 $\beta$ , 6, 23, de TNF- $\alpha$ , d'IFN- $\gamma$ , l'expression de ROR- $\gamma$ t, et le taux de MCP-1, tout en stimulant la production de LT régulateurs et de cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-10 et le TGF- $\beta$  (128). A l'inverse, d'autres travaux démontrent que les statines diminuent certes l'expression de VCAM-1 et d'IL-21 mais que le taux d'IL-17 demeure, quant à lui, inchangé (118).

(b) *L'IL-17 protège de l'athérosclérose*

L'IL-17 stabiliserait la plaque d'athérome et ralentirait son évolution par différents mécanismes :

- L'IL-17 stimule la production de collagène et de cellules musculaires lisses qui stabilisent ainsi la chape fibreuse (129).
- L'IL-17 inhibe l'expression endothéliale de VCAM-1, freinant ainsi l'adhésion des monocytes, leur infiltration dans la plaque et l'inflammation locale (116).

Dans une étude clinique menée sur 981 patients, des taux sanguins élevés d'IL-17 étaient associés à une diminution significative du nombre de décès d'origine cardiovasculaire à 2 ans, ce qui n'a pas été observé pour des taux faibles (130).

Le rôle de l'IL-17 dans l'athérosclérose n'est actuellement pas encore déterminé. Trois nouvelles molécules ciblant la voie de l'IL-17 seront bientôt commercialisées dans la prise en charge du psoriasis modéré à sévère (secukinumab, brodalumab, ixekizumab). Compte tenu du rôle controversé de l'IL-17 dans l'athérosclérose, une surveillance étroite devra être mise en place pour tout patient traité par une de ces molécules.

**d) *Polarisation Th9 – Th22***

L'IL-9 est une cytokine fortement exprimée dans la peau lésée des patients atteints de psoriasis. Elle stimule la production d'IL-17, 13, d'IFN- $\gamma$ , de TNF- $\alpha$ , mais également l'angiogénèse (9). Les cellules polarisées Th9 et Th17 produisent de l'IL-9. Dans d'autres maladies auto-immunes, bloquer la voie de l'IL-9 à l'aide d'un anticorps monoclonal bloque également la voie Th17. L'IL-9 agirait donc comme un médiateur de la voie Th17 (131).

L'IL-22 est une cytokine produite par les LT CD4<sup>+</sup> polarisés Th17, par les cellules NK en réponse à l'IL-12 et l'IL-23, par les LT  $\gamma\delta$  en réponse à l'IL-23, par les LT CD8<sup>+</sup> et par les monocytes (132). L'IL-22 et l'IL-17 inhibent la différenciation kératinocytaire mais stimulent la prolifération kératinocytaire via l'activation de STAT3 (133). Les taux sériques d'IL-22 sont élevés chez les patients atteints de psoriasis, ce qui témoigne de son rôle dans la physiopathologie de cette maladie (134).

Certaines études ont mis en évidence que l'IL-22 et l'IL-9 étaient des facteurs de risque d'athérosclérose. Une élévation de leur production systémique et locale influence le développement de la plaque d'athérome (135,136) et la rend plus vulnérable (137).

#### **e) *Lymphocytes T régulateurs***

Les LT régulateurs sont des cellules indispensables au contrôle de l'auto-immunité et de la tolérance immunitaire. La plupart des LT régulateurs sont des cellules CD4<sup>+</sup> qui expriment en forte densité CD25 et la chaîne  $\alpha$  du récepteur à l'IL-2. Le développement et la fonction de ces cellules dépendent d'un facteur de transcription appelé FoxP3. Activées par l'IL-2 et le TGF- $\beta$ , elles sont capables de freiner l'activation des LT activés, notamment Th1 et Th17, soit directement, soit indirectement via les cellules présentatrices d'antigène, par la synthèse d'IL-10, de TGF- $\beta$  et d'IL-35 (**Figure 6**). Les LT régulateurs sont moins présents dans les plaques d'athérosclérose que dans les autres tissus (138). Les patients souffrant d'un infarctus du myocarde présentent un déficit périphérique en LT régulateurs CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> (139) ainsi qu'une altération de leur activité immunosuppressive en raison d'une expression moins importante de FoxP3 et du CTLA4 (140). Une inactivation génétique d'IL-10 ou de TGF- $\beta$  aggrave l'athérosclérose et l'inflammation Th1 (113,141,142). Ces cellules auraient donc un rôle protecteur dans

l'athérosclérose. Ces données sont également observées dans le psoriasis (99,143,144). Dans l'athérosclérose tout comme dans le psoriasis, une faible quantité et une perturbation de l'activité des LT régulateurs entretiennent le phénomène inflammatoire (13,124,138,144).

#### **f) Autres**

De nombreuses autres cellules ou cytokines pro-inflammatoires sont communes entre psoriasis et athérosclérose et peuvent expliquer ce lien immunologique. Il s'agit principalement des cellules NK, des LT CD8+, de l'IL-6, du TNF- $\alpha$ , impliquées aussi bien dans le psoriasis que l'athérosclérose (**Figure 7**) (113,145,146).

Le TNF- $\alpha$  et l'IL-6 partagent des fonctions communes. Elles participent à la dysfonction endothéliale, à l'activation des cellules inflammatoires Th1 et Th17, ainsi qu'à la production de cytokines pro-inflammatoires communes entre psoriasis et athérosclérose (147,148).

La CRP (Protéine C-Réactive) est une protéine de l'inflammation dont le rôle dans l'athérosclérose et le psoriasis est établi. Kaptoge et *al.* estiment que le risque pour un patient de présenter un événement cardiovasculaire suite à une élévation chronique de la CRP est comparable à celui de la dyslipidémie ou de l'HTA (149). Bian et *al.* ont mis en évidence que la CRP favorisait la dysfonction endothéliale en stimulant la migration des LDL au travers de l'endothélium vasculaire (150). Abuabara et *al.* ont observé que l'élévation du taux sérique de la CRP était corrélée à la sévérité du psoriasis (151,152), faisant de la CRP, un biomarqueur pronostic aussi bien dans l'athérosclérose que dans le psoriasis.

	Psoriasis	Atherosclerosis
<b>Cytokines</b>		
IL-2	+	+
IL-6	+	+
IL-15	+	+
IL-17	+	+
IL-18	+	+
IL-20	+	+
IL-23	+	+
IFN- $\alpha$	+	+
IFN- $\gamma$	+	+
Oncostatin M	+	+
TNF- $\alpha$	+	+
VEGF	+	+
<b>Chemokines</b>		
Fractalkine	+	+
GRO- $\alpha$	+	+
IP-10	+	+
IL-8	+	+
MCP-1	+	+
MIG	+	+
<b>Adipokines</b>		
Resistin	+	+
Leptin	+	+
PAI-1	+	+
<b>Adhesion and costimulatory molecules</b>		
CD80, CD28	+	+
CD40/CD40L	+	+
ICAM/LFA-1	+	+
OX40/OX40L (CD134/CD134L)	+	+
VCAM-1/VLA-4	+	+
<b>Leucocytes</b>		
Th1/Th17 upregulation	+	+
Treg downregulation	+	+
CD4	+	+
CD8	+	+
CLA+ T cells	+	- (no)
CD103+ T cells	+	- (no)
NK cells	+	+
NK T cells	+	+
Myeloid dendritic cells	+	+
Plasmacytoid dendritic cells	+	+
Monocytes/macrophages	+	+
Mast cells	+	+
Neutrophils	+	+

**Figure 7** : principales cellules immunitaires et cytokines communes entre psoriasis et athérosclérose (13).

## **B. Psoriasis et HTA**

### **1. Lien épidémiologique**

L'HTA est définie, selon la Haute Autorité de Santé (HAS), par une PAS  $\geq 140$  mmHg et/ou une PAD  $\geq 90$  mmHg, mesurées au cabinet médical et confirmées au minimum par 2 mesures par consultation, au cours de 3 consultations successives, sur une période de 3 à 6 mois. Dans la plupart des cas, l'HTA est dite « essentielle ». Dans 10 % des cas, l'HTA est dite secondaire et peut être la conséquence d'autres maladies telles qu'une sténose de l'artère rénale, un phéochromocytome, un corticosurrénalome, etc. L'HTA est l'un des principaux facteurs de risque cardiovasculaires. Sa prévalence ne cesse d'augmenter avec 1,5 milliards d'hypertendus probables en 2025 selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Dans la littérature, on observe que les patients atteints de psoriasis sont plus fréquemment hypertendus que la population générale. Ce risque est, de plus, corrélé à la sévérité de la maladie (153,154). Dans la littérature, certains mécanismes immunologiques communs sont mis en évidence entre ces 2 pathologies.

### **2. Lien immunologique**

Ainsi on observe que les cellules Th1, notamment l'IFN- $\gamma$  et le TNF- $\alpha$ , ont un rôle favorisant l'HTA tandis que l'IL-4 et les cellules Th2 ont un rôle protecteur (155–157).

La voie Th17 est décrite dans la littérature comme l'une des principales voies immunologiques intervenant dans la physiopathologie de l'HTA. Il est observé que l'injection d'angiotensine 2, principal peptide impliqué dans la régulation de la tension artérielle, augmente la production d'IL-17 dans le cœur et la média de l'artère aorte (158). L'injection d'angiotensine 2 chez des souris IL-17A<sup>-/-</sup> et wild type augmente de manière comparable la tension artérielle lors de la phase aigüe.

Cependant, la tension artérielle, constamment élevée chez les souris wild type, tend à diminuer rapidement chez les souris IL-17A<sup>-/-</sup> (159). A l'inverse, l'administration d'IL-17 chez les souris augmente de manière significative la tension artérielle (160). Karbach et *al.* ont observé que la production d'IL-17 dans le derme favorisait l'apparition de lésions psoriasiformes, d'une dysfonction endothéliale, d'un stress oxydatif et d'une HTA (161). Ces données sont confortées par l'étude de Zhang et *al.* qui ont observé que les souris présentant un déficit en IL-6 (cytokine stimulant la polarisation Th17) avaient une tension artérielle plus basse et une dysfonction endothéliale mieux préservée que les souris témoins après injection d'angiotensine 2 (162). Enfin, une étude indépendante a démontré que l'ingestion orale de sel stimulait la production d'IL-17 par les LT CD4<sup>+</sup> suite à l'activation de SGK-1 dont le rôle principal est de stabiliser le récepteur de l'IL-23 (163).

Les LT CD8<sup>+</sup> interviennent également dans la physiopathologie de l'HTA en stimulant la production d'IFN- $\gamma$  (164). Les LT régulateurs et les cellules Th2 seraient quant à elles des cellules protectrices de par leur production respective d'IL-10 et d'IL-4 (165,166).

## **C. Psoriasis, obésité et diabète de type 2**

### **1. Lien épidémiologique**

L'obésité et le diabète de type 2 sont des véritables problèmes de santé public. Selon l'OMS, 35 % de la population mondiale seraient en surpoids ou obèses. L'obésité est un facteur de risque cardiovasculaire non négligeable. Un IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> est un facteur de risque d'athérosclérose, de diabète de type 2 et de dyslipidémie (167). Plusieurs études ont mis en évidence que les patients atteints de psoriasis avaient plus de risque d'être obèses que la population générale avec un

odds ratio (OR) égal à 1,46 pour les patients atteints de psoriasis modéré et égal à 2,23 pour les patients présentant un psoriasis sévère (168). Les patients obèses souffrent quant à eux plus souvent de psoriasis que la population générale (169). Enfin, une perte de poids par chirurgie bariatrique ou par régime permet d'améliorer le psoriasis (29). Le diabète de type 2 est également plus fréquent chez les patients atteints de psoriasis (OR = 1,42) (170,171). Le risque de décéder d'une complication du diabète est 2,86 fois plus élevé chez un patient atteint de psoriasis sévère que chez un patient sans psoriasis (25). De nombreux travaux mettent en évidence que les patients obèses présentent une inflammation chronique systémique, ayant pour origine le tissu adipeux, pouvant d'expliquer ce lien (172).

Le tissu adipeux est composé d'adipocytes qui régulent l'homéostasie énergétique, produisent des cytokines pro-inflammatoires (IL-6, 8, 10, 18, TNF- $\alpha$ ), et sécrètent des adipokines qui jouent un rôle important dans le métabolisme lipidique et/ou glucidique, dans la dysfonction endothéliale, et dans l'inflammation.

## **2. Rôle des adipokines**

La leptine, est une adipokine qui active les monocytes, produit des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- $\alpha$ , l'IL-6 et l'IL-12 (**Figure 8**). Sa production est augmentée chez les patients obèses mais également chez les patients atteints de psoriasis (64). La leptine stimule le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles et la production de radicaux libres. Elle active et induit la prolifération et la différenciation des cellules NK. En activant la voie NFkB, elle induit la maturation des CD. Enfin, la leptine stimule, active et induit la polarisation Th1, dont on connaît le rôle dans le psoriasis, l'HTA, l'athérosclérose et l'obésité. Elle freine la polarisation Th2 ainsi que la prolifération des LT régulateurs dont on connaît, au contraire, le rôle protecteur (173).

L'adiponectine est quant à elle une adipokine aux propriétés anti-inflammatoires, qui est diminuée dans l'obésité ainsi que chez les patients atteints de psoriasis (173,174). Son taux élevé aurait un rôle protecteur dans l'athérosclérose, en freinant notamment l'expression d'ICAM-1 et de VCAM-1 sur la paroi endothéliale, mais également en limitant l'activation des monocytes et leur différenciation en macrophages. L'adiponectine stimule la production de cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10 et augmente le nombre de LT régulateurs (173). Les souris qui présentent un déficit en adiponectine sont plus à risque de présenter des lésions psoriasiformes ainsi qu'une synthèse accrue d'IL-17 par les LT  $\gamma\delta$ . L'adiponectine diminue donc la production d'IL-17 par les LT  $\gamma\delta$ , ce qui explique son rôle protecteur dans le psoriasis et de manière plus discutée dans le métabolisme (175). Plusieurs observations confirment le rôle de l'adiponectine dans le diabète de type 2. Chez les patients diabétiques de type 2, les taux sériques d'adiponectine sont plus faibles que chez les patients non diabétiques (176). Chez des souris obèses, l'administration d'adiponectine recombinante permet d'améliorer la sensibilité à l'insuline (177,178). A l'inverse, les souris présentant un déficit en adiponectine développent une insulino-résistance, et voient apparaître une production accrue de TNF- $\alpha$  dans le tissu adipeux (179,180).

D'autres adipokines, telles que la vaspine ou la résistine sont impliquées aussi bien dans l'obésité que dans l'insulino-résistance, l'athérosclérose ou le psoriasis (65,66).

### **3. Rôle du TNF- $\alpha$**

Le TNF- $\alpha$  est l'une des premières cytokines identifiée dans le tissu adipeux des souris obèses (181). Un déficit en TNF- $\alpha$  ou en son récepteur protège de l'obésité et de l'insulino-résistance (182). Dans l'obésité, la plus grande partie du TNF- $\alpha$  est produite par les macrophages. Une moindre proportion est produite par le tissu

adipeux. Les acides gras libres stimulent la production de TNF- $\alpha$ , qui à son tour, stimule la lipolyse et la libération d'acides gras libres par les adipocytes (183). Le TNF- $\alpha$  stimule également l'expression des récepteurs de la leptine et favorise l'insulinorésistance (184). Il est intéressant d'observer qu'un traitement par anti-TNF- $\alpha$  administré chez des patients atteints de psoriasis améliore la sensibilité à l'insuline (185).

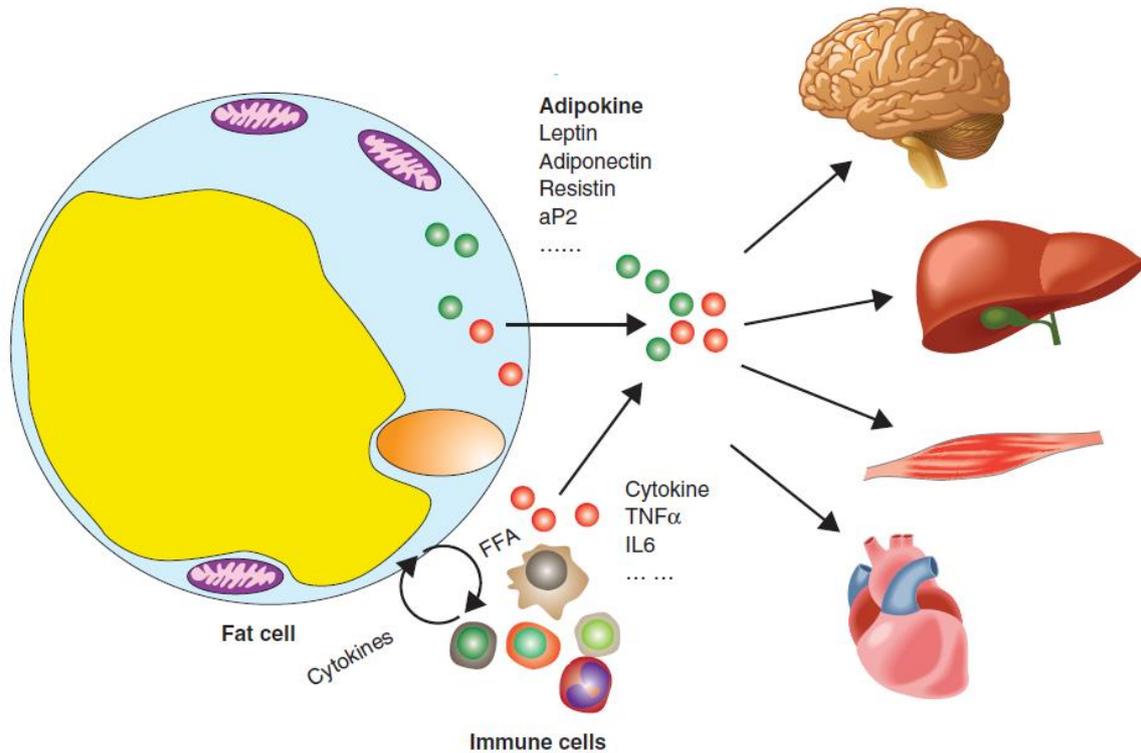
#### **4. Rôle de l'IL-6**

L'IL-6 est une cytokine produite dans 30 % des cas par le tissu adipeux. Tout comme le TNF- $\alpha$ , l'IL-6 est produite en grande quantité chez les patients obèses et favorise l'insulinorésistance (186). Cependant, l'administration d'un anti-IL-6, le tocilizumab, chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ne semble avoir aucun effet sur l'insulinorésistance (187).

#### **5. Rôle de l'IL-17**

Le rôle de l'IL17 dans l'obésité est encore débattu. Certains travaux ont mis en évidence que l'obésité stimulait la polarisation Th17 via l'IL-6 produite par les adipocytes (188). Cependant, d'autres travaux démontrent que l'IL-17 protégerait de l'obésité en inhibant l'adipogénèse (189,190). Dans le diabète de type 2, l'insulinorésistance est associée à une production importante d'IL-17 et d'IFN- $\gamma$ , à une production stable d'IL-4 et à une baisse des LT régulateurs. Ces résultats plaident en faveur d'un rôle important des cellules Th1 et Th17 dans la physiopathologie du diabète de type 2 (191). Buysschaert et *al.* ont observé que l'administration d'analogues de GLP-1 chez des patients diabétiques souffrant de psoriasis améliorait significativement les lésions de psoriasis. Suite à l'administration

du traitement, l'expression d'IL-17 par les LT  $\gamma\delta$  du derme était très nettement diminuée (192).



**Figure 8** : L'obésité est une maladie inflammatoire systémique (172).

## 6. Rôle des macrophages

Tout comme dans la peau des patients souffrant de psoriasis, nous observons dans le tissu adipeux des patients obèses et insulino-résistants, un important infiltrat inflammatoire composé de macrophages CD163+ (193). Ces résultats permettent de mieux comprendre le lien entre obésité, insulino-résistance, athérosclérose et psoriasis (194).

## **D. Psoriasis et dyslipidémie**

### **1. Lien épidémiologique**

La prévalence de la dyslipidémie dans le psoriasis varie selon les auteurs de 5 % à 61 % (153,195). De nombreuses études ont mis en évidence que les patients atteints de psoriasis étaient plus à risque de dyslipidémie (196,197). Une étude portant sur 10 669 patients atteints de psoriasis a permis d'évaluer ce risque avec un odds ratio égal à 1,19 (197). Le plus souvent les patients présentent une hypertriglycéridémie qui s'aggrave avec la sévérité du psoriasis (15,23).

### **2. Altération des lipoprotéines HDL**

Tekin et *al.* rapportent une prévalence élevée des anomalies du bilan sanguin lipidique chez les patients souffrant d'un psoriasis, associée à une modification du profil métabolique cutané (198). Holzer et *al.* ont montré que les lipoprotéines HDL des patients atteints de psoriasis présentaient des altérations de leur composition en lipides, responsables d'une réduction de leur capacité à assurer l'efflux du cholestérol des macrophages (199). He et *al.* confirment que les lipoprotéines HDL des patients atteints de psoriasis sont moins fonctionnelles et présentent une perte de leur propriété anti-inflammatoire alors que le caractère pro-inflammatoire du LDL se trouve exacerbé (200). Ces perturbations sont à l'origine d'une oxydation plus importante du LDL cholestérol. S'en suit une inflammation de la paroi vasculaire et une production de TNF- $\alpha$  secondaire à l'adhésion des monocytes sur l'endothélium.

### **3. Lien immunologique**

De nombreux auteurs ont mis en évidence des voies inflammatoires communes entre psoriasis et dyslipidémie, telles que les voies Th1 et Th17 (201–203). Plusieurs hypothèses ont été avancées afin de mieux comprendre le rôle de l'immunité dans la

régulation du métabolisme lipidique. Certains auteurs avancent que les cytokines produites par les cellules Th1 et Th17 augmenteraient le taux sérique de lipides par activation de la production hépatique d'acides gras (201,202). D'autres auteurs signalent que le TNF- $\alpha$ , l'IL-1 et l'IL-6 inhiberaient l'activité de la lipoprotéine lipase, diminuant ainsi la clairance des triglycérides expliquant l'élévation de leur taux sérique (204,205).

## **E. Psoriasis et stéatose hépatique non alcoolique**

### **1. Lien épidémiologique**

La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) affecte environ 10 à 25 % de la population occidentale (206). La NAFLD est actuellement représentée comme une manifestation hépatique du syndrome métabolique, caractérisée par une accumulation excessive de graisses dans le foie sous forme de triglycérides (plus de 5 % des hépatocytes sont atteints à l'histologie). Un sous-groupe de patients avec NAFLD présente également des lésions de cellules hépatiques ainsi qu'une inflammation en plus d'un excès de graisses, il s'agit de la stéato-hépatite non alcoolique (NASH). Même si la stéatose simple rencontrée au cours de la NAFLD n'est pas associée à court terme à une augmentation de la morbidité ou de la mortalité, la progression de la maladie vers une NASH augmente de façon dramatique le risque de cirrhose (12 à 25 % dans les 10 ans), d'insuffisance hépatique et de carcinome hépatocellulaire.

Dans la littérature, de nombreux auteurs ont démontré une association forte entre psoriasis et NAFLD avec une prévalence estimée à 47 % (207–209). Il a été observé que les patients atteints de psoriasis étaient 2 fois plus à risque de NAFLD que les patients non atteints (210). Les principaux facteurs de risque rencontrés sont

l'association au rhumatisme psoriasique, à l'obésité, au syndrome métabolique, au sexe masculin, à l'HTA et au diabète de type 2.

## **2. Lien immunologique**

La NAFLD étant une manifestation hépatique du syndrome métabolique, les mécanismes immunologiques communs entre ces 2 pathologies sont donc comparables aux mécanismes liant le psoriasis à l'obésité ou au diabète de type 2, à savoir une élévation de la leptine, de la résistine, du TNF- $\alpha$ , de l'IL-6 et de l'IL-17. Une diminution de l'adiponectine et de ses propriétés anti-inflammatoires est également constatée (211). L'IL-17 semble être une cytokine clé dans la NAFLD, favorisant l'inflammation et l'évolution vers une NASH (212).

# **VII. Psoriasis et facteurs environnementaux**

## **A. Psoriasis et tabac**

### **1. Tabac et athérosclérose**

Le tabagisme actif est un facteur de risque cardiovasculaire majeur qui favorise l'athérosclérose. Plus d'un décès cardiovasculaire sur dix dans le monde est attribué au tabagisme, ce qui représente la plus importante cause de mortalité cardiovasculaire évitable. Il est le facteur essentiel et souvent isolé des accidents coronaires aigus chez les sujets jeunes. Plus de 80 % des individus présentant un infarctus du myocarde avant 45 ans sont fumeurs. Quatre-vingt-dix pourcents des patients atteints d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs sont fumeurs. Différents mécanismes expliquant le pouvoir athérogène du tabac sont actuellement avancés. Tout d'abord, le tabac est responsable d'une modification du profil lipidique. Ainsi, Craig et *al.* ont observé que le tabac augmente la production de cholestérol

LDL et de triglycérides et diminue la production de cholestérol HDL et d'apolipoprotéine A1, et ce de manière proportionnelle à la quantité de tabac consommé (213). De plus, le tabac favorise, par la production de radicaux libres et d'oxydants qu'il génère, l'oxydation des LDL. Les LDL oxydés, alors reconnus par les macrophages se transforment en cellules spumeuses et produisent des cytokines pro-inflammatoires, qui participent à la formation de la plaque d'athérome (214).

## **2. Tabac et psoriasis**

Dans une revue de la littérature réalisée par Armstrong et *al.*, on constate que les patients souffrant de psoriasis sont plus nombreux que la population générale à présenter un tabagisme actif (OR = 1,78). A l'inverse, fumer est un facteur multipliant par 2 le risque de voir apparaître un psoriasis (215–217). Une étude italienne a mis en évidence une relation dose dépendante entre le nombre de cigarettes fumées par jour et le risque de développer un psoriasis. Ainsi, diminuer ou accroître sa consommation de tabac diminue ou augmente respectivement ce risque dans le temps (218). Le risque de voir apparaître un psoriasis devient comparable à celui de la population générale après 20 ans de sevrage. Chez les patients atteints de psoriasis, fumer aggrave la maladie et rend les traitements moins efficaces (219). Une étude a ainsi montré que les patients qui fument plus de 20 cigarettes par jour ont 2 fois plus de risque de souffrir de psoriasis que les patients qui fument moins de 10 cigarettes par jour (219). Raychaudhuri et Gross ont observé, chez les patients atteints de psoriasis, que 77 % des patients non fumeurs présentaient des périodes de rémission concernant leur psoriasis alors qu'ils n'étaient que 8 % chez les patients fumeurs (220).

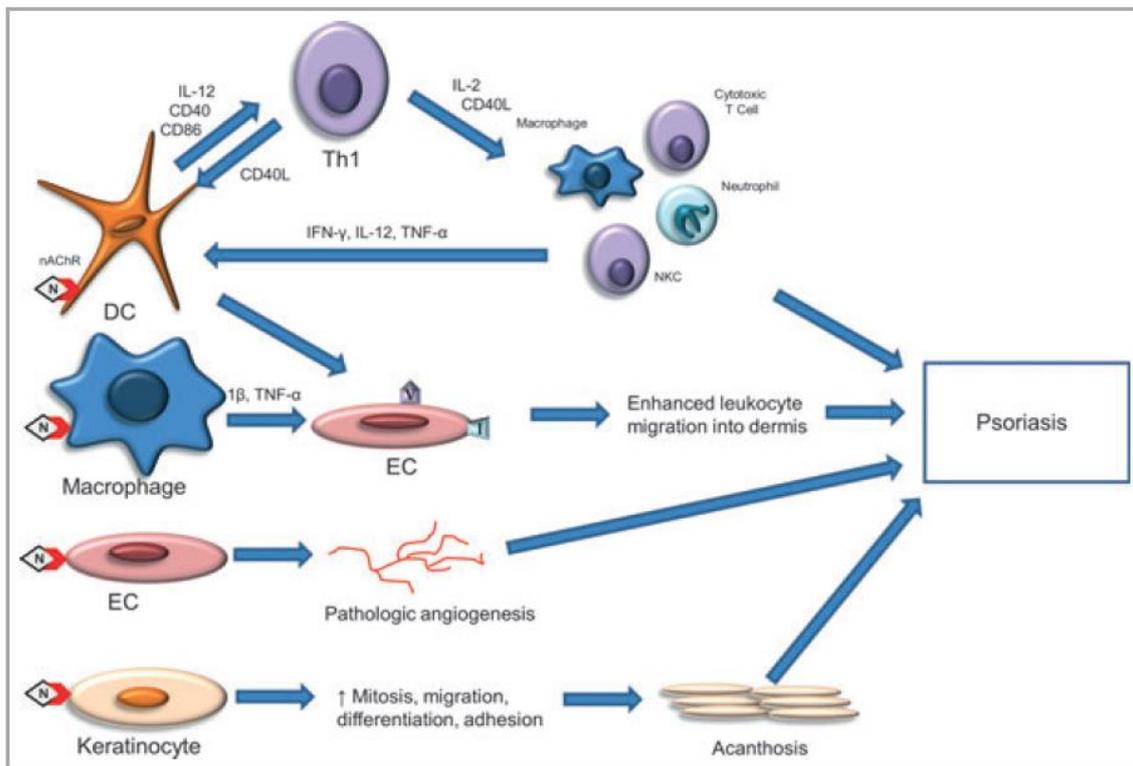
### 3. Mécanismes communs entre tabac et psoriasis

Différents mécanismes immunologiques et génétiques permettent d'expliquer ce lien entre psoriasis et tabac. Ainsi, 4 types de cellules jouant un rôle dans le psoriasis sont activés par la nicotine (**Figure 9**) :

- Les CD sont activées via le récepteur nicotinique de l'acétylcholine, stimulant ainsi la production d'IL-12 et l'expression membranaire des marqueurs CD83 et CD40. Cette activation stimule les LT via ICAM-1, le CMH de classe 2 et les molécules de costimulation CD83 et CD40 (221). L'IL-12 active la polarisation Th1, la production d'IL-2 et d'IFN- $\gamma$ . L'IL-2 stimule la prolifération des LT cytotoxiques, des cellules NK, des monocytes, des macrophages, mais également la production d'IFN- $\gamma$ , de TNF- $\alpha$ , et d'IL-6. La CD, stimulée par la nicotine, va également promouvoir la production, par le LT, d'IL-2 et de CD40L, qui sont surexprimés dans les lésions de psoriasis (222) et prédictifs de la survenue d'un événement cardiovasculaire (223). Torii et *al.* ont mis en évidence que le tabac favorisait la polarisation Th17. Les taux sériques d'IL-17 et d'IL-22, dont on connaît le rôle primordial dans la physiopathologie du psoriasis et de l'athérosclérose, sont plus élevés chez le patient fumeur que chez le non fumeur (224).
- Le macrophage via une stimulation directe ou indirecte par l'IL-2, favorise la production d'IL-1 $\beta$  et de TNF- $\alpha$  qui induisent à leur tour l'expression d'ICAM-1 sur l'endothélium vasculaire, favorisant ainsi l'adhésion cellulaire et la migration des cellules inflammatoires dans le derme (225).
- Les polynucléaires neutrophiles, qui, stimulés par le tabac, migrent dans le derme et contribuent à l'inflammation cutanée (226).

- Le kératinocyte, dont la mitose, la migration, et la différenciation est stimulée par la nicotine via le récepteur nicotinique à l'acétylcholine (227).

D'autres mécanismes permettent d'expliquer le lien entre tabac et psoriasis. On sait que le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) joue un rôle primordial dans l'angiogenèse mais également dans la physiopathologie du psoriasis. En effet, la surexpression du VEGF chez des souris transgéniques favorise l'apparition de lésions cutanées psoriasiformes (228). Kimura et *al.* ont observé que le taux sérique de VEGF était plus élevé chez les patients fumeurs que chez les patients non fumeurs, favorisant ainsi l'athérosclérose (229,230). L'angiogenèse, stimulée par la nicotine, serait donc également un mécanisme commun entre tabac, athérosclérose et psoriasis.



**Figure 9 :** Principales cellules et principaux mécanismes immunologiques communs entre tabagisme actif et psoriasis (215).

Enfin, certains travaux suggèrent que le tabac modifie l'expression de nombreux gènes associés au psoriasis. Ainsi, une étude chinoise a mis en évidence que fumer et être porteur de l'allèle HLA-Cw602 augmentait le risque de voir apparaître un psoriasis (231). Ces données ont également été observées pour l'allèle HLA-DQA1\*0201 (232) et le gène codant pour CYP1A1, un membre du cytochrome P450 qui métabolise certains toxiques contenus dans le tabac (233).

## **B. Psoriasis et alcool**

### **1. Alcool et risques cardiovasculaires**

L'alcool est un véritable facteur de risque cardiovasculaire dose-dépendant responsable de cardiomyopathie dilatée (234), de fibrillation auriculaire (235), d'HTA (236). Son rôle dans l'athérosclérose est plus discuté. En effet, on observe dans la littérature qu'une consommation modérée d'alcool au quotidien (entre 10 et 30 g par jour) diminue de 25 % le risque d'infarctus du myocarde et la mortalité cardiovasculaire chez l'adulte (237–239). Cependant, une consommation excessive d'alcool semble avoir l'effet inverse (240) avec un risque relatif égal à 2,18 de présenter un AVC hémorragique en comparaison de sujet ne consommant pas d'alcool (241). Di Castelnuovo et *al.* ont déterminé qu'au-delà de 4 verres d'alcool par jour pour les hommes et 2 verres d'alcool par jour pour les femmes, l'alcool était un facteur de risque cardiovasculaire (242).

### **2. Alcool et psoriasis**

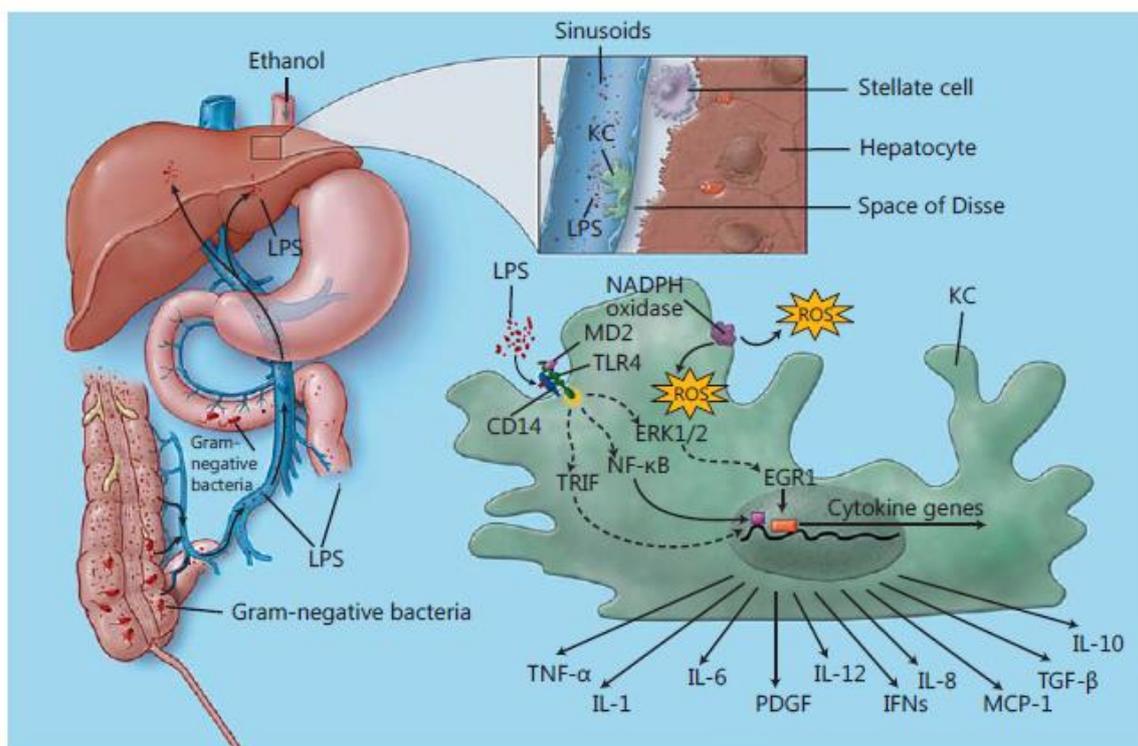
Plus de 30 % des patients atteints de psoriasis consomment de l'alcool au quotidien (243), notamment en raison de l'anxiété et de la dépression causées par la maladie. A l'inverse, la consommation chronique d'alcool est un facteur de risque de

psoriasis comme en témoignent certains travaux. Une étude prospective réalisée auprès de femmes américaines a permis d'observer que la consommation de 2 à 3 verres d'alcool par semaine augmentait le risque relatif de développer un psoriasis (RR = 1,72) (244). Une étude réalisée en 1990 auprès de jeunes hommes finlandais a permis d'observer qu'une consommation quotidienne de 100 g d'alcool était un facteur de risque de psoriasis (OR = 2,2) (245). De plus, la prévalence du psoriasis est estimée à 15 % chez les patients suivis pour une cirrhose d'origine alcoolique consommant quotidiennement de l'alcool alors qu'elle n'est que de 3 % dans la population générale (246). Consommer de l'alcool au quotidien est responsable d'un psoriasis plus sévère et diminue l'efficacité des traitements (247). L'alcool aggrave notamment l'hépatotoxicité du méthotrexate et de l'acitrétine, tout en diminuant l'efficacité de cette dernière en la métabolisant en une molécule moins performante et plus toxique, l'étrétinate (248). Enfin, consommer de l'alcool est un facteur reconnu de non compliance au traitement (249).

### 3. Mécanismes communs entre alcool et psoriasis

Plusieurs hypothèses sont avancées afin de mieux comprendre le lien entre psoriasis et alcool. Après une absorption d'alcool, le lipopolysaccharide (LPS), un composant membranaire essentiel des bactéries à gram négatif de la paroi intestinale, franchit la paroi intestinale pour se distribuer dans le flux sanguin. Ces LPS vont activer l'inflammation hépatique en activant les cellules de Kuppfer via le récepteur LPS, le CD14, le TLR4 et la protéine MD2. Ainsi, de nombreuses cytokines pro-inflammatoires sont produites : TNF- $\alpha$ , IL-1, 6, 8, 10, et 12 (**Figure 10**) (250–253). Lemmers et *al.* ont mis en évidence une polarisation Th17 importante, initialement hépatique puis secondairement systémique, chez les patients alcooliques atteints de cirrhose hépatique (254). Ces cytokines activent, puis stimulent la prolifération

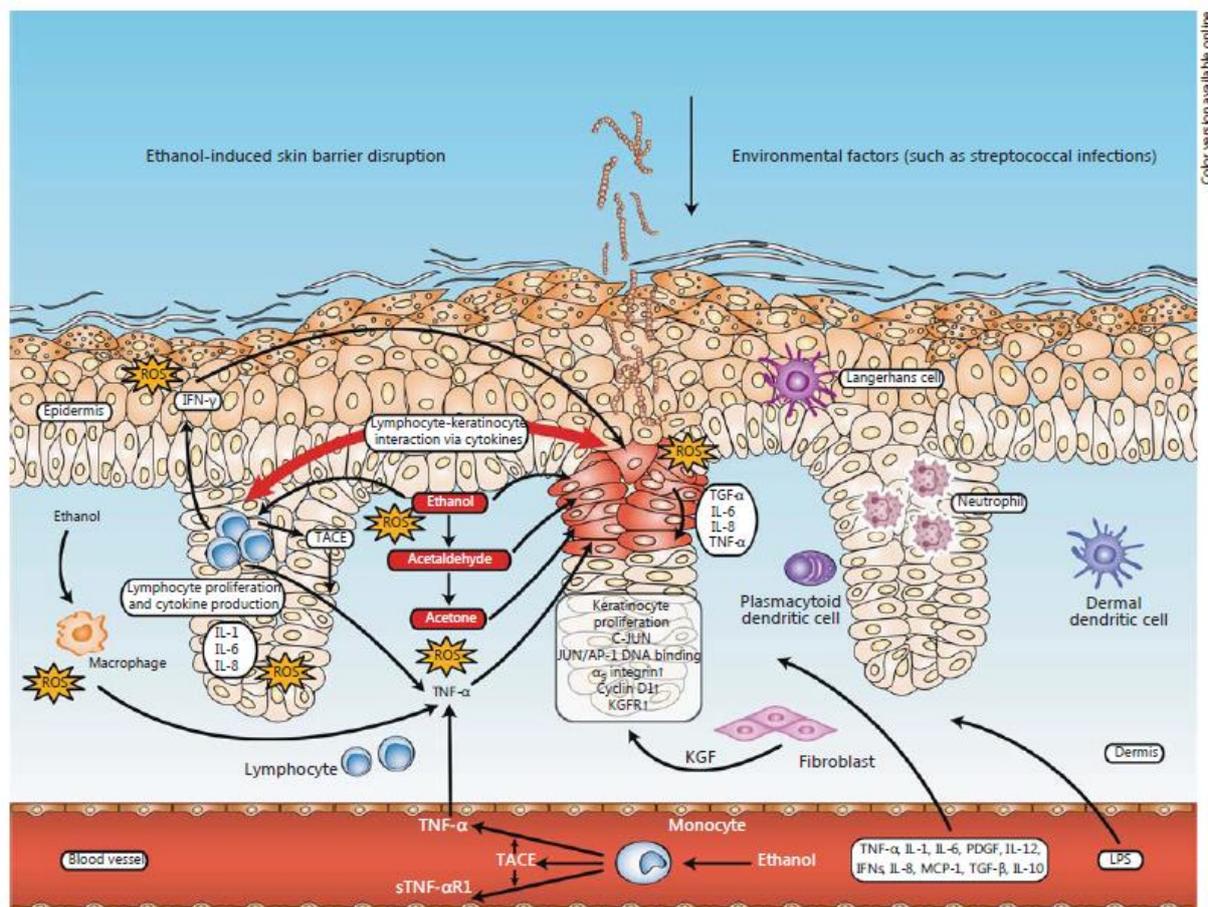
cellulaire hépatique. Elles aggravent la fibrose hépatique, et participent à l'inflammation systémique en se distribuant dans la circulation sanguine.



**Figure 10 :** Mécanismes inflammatoires hépatiques secondaire à l'absorption d'alcool (255).

Après ingestion, passage dans le flux sanguin et distribution au reste du corps, une partie de l'alcool ingéré va être éliminée par voie transcutanée, lésant ainsi l'effet barrière de l'épiderme et augmentant la perméabilité de la peau aux agents exogènes (256). Cette altération de l'effet barrière stimule la prolifération kératinocytaire et la production de cytokines pro-inflammatoires : IL-1, 6, 8, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , impliquées dans la physiopathologie du psoriasis (257). Serwin et *al.* ont observé que la consommation d'alcool stimulait la production de la TACE (TNF- $\alpha$  converting enzyme), un des précurseurs du TNF- $\alpha$ , surexprimée aussi bien dans la

peau que dans le sang des patients atteints de psoriasis (258). L'inflammation induite par l'alcool est donc systémique mais également cutanée (**Figure 11**).



**Figure 11** : mécanismes inflammatoires cutanés secondaires à l'absorption d'alcool (255).

### C. Psoriasis et activité physique

Réaliser une activité physique est indispensable pour les patients atteints de psoriasis. En effet, pratiquer une activité physique régulière permet de prévenir et de diminuer le risque de survenue de maladies cardiovasculaires (259), de diabète de type 2 (260), d'obésité (261) et de syndrome métabolique (262). Différents travaux ont démontré que pratiquer une activité physique régulière diminuait également de manière significative l'incidence du psoriasis (263,264). De plus, perdre du poids par

la pratique régulière d'une activité physique permet d'améliorer l'efficacité de certains traitements systémiques utilisés dans le psoriasis comme celle de la ciclosporine (265). Ces résultats bénéfiques ne sont cependant observés que pour des efforts physiques intenses et non pour des efforts physiques moindres tels qu'une marche soutenue (263). Leino et *al.* observent que 30 % des patients atteints de psoriasis ne pratiquent aucune activité physique et que 24 % d'entre eux déclarent avoir diminué leur activité sportive en raison de l'inconfort procuré par les lésions cutanées et/ou le rhumatisme psoriasique associé (266).

### **1. Activité physique et adipokines**

Plusieurs hypothèses sont avancées afin de comprendre l'effet bénéfique d'une activité sportive sur le psoriasis. Tout d'abord, pratiquer une activité physique régulière diminue le taux de leptine et augmente le taux d'adiponectine (267). La leptine est une hormone produite par le tissu adipeux. Elle est produite en grande quantité chez les patients atteints de psoriasis. Son taux élevé est corrélé à la sévérité de la maladie (64). La leptine stimule la production de nombreuses cytokines pro-inflammatoires qui entretiennent l'inflammation systémique du psoriasis (268). De plus, la leptine est un biomarqueur de risque cardiovasculaire, chez le patient atteint ou non de psoriasis (269–271). A l'inverse, pratiquer une activité physique régulière augmente le taux d'adiponectine, hormone anti-inflammatoire, dont le taux bas est associé à la survenue de maladies cardiovasculaires et de diabète de type 2 (267,272).

### **2. Lien immunologique**

Pratiquer une activité physique diminue l'inflammation systémique et notamment le taux circulant de TNF- $\alpha$ , cytokine clé du psoriasis, élevée également chez les

patients obèses (273). Diminuer le TNF- $\alpha$  permet donc d'améliorer le psoriasis mais également de prévenir les événements cardiovasculaires, comme le prouvent Jacobsson et *al.* qui observent une plus faible incidence d'événements cardiovasculaires chez des malades traités par anti-TNF- $\alpha$  pour une polyarthrite rhumatoïde (274). L'IFN- $\gamma$  et l'IL-6 sont d'autres cytokines impliquées à la fois dans la physiopathologie du psoriasis mais également dans la survenue d'événements cardiovasculaires. Goldhammer et *al.* ont observé, chez 28 patients atteints d'angor chronique stable, que le taux d'IL-6 et d'IFN- $\gamma$  était diminué après 12 semaines d'activité physique quotidienne, indépendamment de toute perte de poids (275). Cependant, 2 semaines après l'arrêt de l'activité sportive, leur taux basal était à nouveau augmenté.

### **3. Activité sportive et métabolisme lipidique**

Enfin, pratiquer une activité sportive modifie le profil lipidique des patients en diminuant le taux de LDL oxydés, de cholestérol total (276), mais également l'expression membranaire d'ICAM-1 et de VCAM-1 dont la surexpression est associée, dans la littérature, au psoriasis, à l'athérosclérose et au syndrome métabolique (277,278).

## **VIII. Traitements du psoriasis et métabolisme**

Dans notre travail, plusieurs mécanismes immunologiques communs entre psoriasis et métabolisme ont été mis en évidence. Plusieurs études cliniques descriptives montrent une amélioration du psoriasis chez des patients recevant un traitement ayant un effet sur le métabolisme, comme les thiazolidinediones, les antidiabétiques oraux, les statines, les hypolipémiants, et la perte de poids par régime ou par

chirurgie bariatrique (26–30). Cependant, l'effet des traitements utilisés dans le psoriasis sur le métabolisme est quant à lui moins décrit.

### **A. Photothérapie**

Quelques travaux se sont intéressés à l'effet systémique de la photothérapie sur certains marqueurs inflammatoires du métabolisme. Romani et *al.* ont observé que la photothérapie UVB permettait de diminuer, chez des patients atteints de psoriasis, le taux sérique de la CRP, biomarqueur de l'inflammation, élevé dans l'athérosclérose (149,279). Les taux sériques d'autres biomarqueurs impliqués dans l'athérosclérose, l'obésité, le diabète de type 2 et le psoriasis, tels que la leptine, ICAM-1, VCAM-1 et les métallinoprotéases étaient, quant à eux, inchangés (280,281). La photothérapie exerce un effet anti-inflammatoire principalement cutané mais également systémique en freinant l'expression cutanée et sérique d'IL-17, d'IFN- $\gamma$ , de TNF- $\alpha$ , d'IL-12, 22 et 23, en stimulant la polarisation Th2, la production d'IL-10, et en induisant l'apoptose des cellules de Langherans, des kératinocytes et des LT de l'épiderme (282,283).

De par son nombre limité de séances dans le temps et son effet suspensif, la photothérapie ne permet pas d'améliorer les comorbidités métaboliques associées au psoriasis.

### **B. Méthotrexate**

Le méthotrexate (MTX) est un immunosuppresseur de la classe des antimétabolites. Il inhibe la dihydrofolate réductase, une enzyme capitale dans le métabolisme de l'acide folique. Le MTX est indiqué dans le traitement du psoriasis modéré à sévère associé ou non à un rhumatisme psoriasique. Le MTX a deux principales propriétés qui peuvent avoir des effets inverses sur les maladies cardiovasculaires. D'une part,

le MTX a des propriétés anti-inflammatoires et un effet bénéfique à long terme sur l'athérosclérose (284). D'autre part, l'administration prolongée de MTX peut induire à long terme une hyperhomocystéinémie, initialement élevée chez les patients atteints de psoriasis, et ainsi augmenter le risque cardiovasculaire (285). Dans leur étude réalisée auprès de 9 371 patients atteints de psoriasis et 7 993 patients atteints de rhumatisme psoriasique, Prodanowich et *al.* ont démontré que le MTX diminuait de manière significative le risque d'athérosclérose et de maladie cardiovasculaire chez les patients atteints de psoriasis (RR = 0,73) ou de rhumatisme psoriasique (RR = 0,83) (286). Cet effet bénéfique serait secondaire à la baisse de la CRP obtenue suite à l'introduction du traitement.

L'administration d'acide folique en association au MTX permet, quant à elle, de corriger l'hyperhomocystéinémie induite par le traitement et donc de diminuer le sur-risque cardiovasculaire attendu du MTX (287). Choi et *al.* observent que l'administration de MTX diminue de 60 % le risque de décès d'origine cardiovasculaire chez les malades atteints de rhumatisme psoriasique (288). Dans leur méta-analyse, Micha et *al.* observent que le MTX diminue de 21 % le risque de survenue de maladies cardiovasculaires et de 18 % le risque d'infarctus du myocarde (289). Ce rôle protecteur du MTX serait lié à l'activation du récepteur adénosine A2a qui, d'une part, limite l'inflammation en inhibant la prolifération lymphocytaire, la production de TNF- $\alpha$ , d'IL-8 et d'IL-12 tout en stimulant la production d'IL-10 (290), et qui, d'autre part, diminue l'efflux de cholestérol à travers l'endothélium vasculaire (291).

Le MTX n'a aucun effet sur le métabolisme lipidique ou glucidique, ni sur l'HTA (292).

### C. Ciclosporine

Le rôle de la ciclosporine dans l'athérosclérose est mal connu (293). D'une part, de nombreux auteurs l'accusent de provoquer un sur-risque cardiovasculaire en raison de ses principaux effets secondaires, à savoir l'HTA et la dyslipidémie (294,295), mais également en raison de son rôle dans l'oxydation des LDL (296). Ahlehoff et *al.* confirment ces données en montrant, avec un recul de 5 ans, que la ciclosporine n'améliore pas le risque cardiovasculaire des patients atteints de psoriasis, alors que ce risque est nettement diminué sous MTX (297).

D'autre part, la ciclosporine a montré un effet protecteur sur la fonction cardiaque et l'athérosclérose dans certaines études cliniques (298,299). Elle inhiberait le VEGF, l'angiogenèse et protégerait ainsi de la dysfonction endothéliale vasculaire observée dans l'athérosclérose (300). De plus, elle freinerait la production de cytokines pro-inflammatoires impliquées dans la physiopathologie de l'athérosclérose telles que les IL-1, 6, 8 et 12 (301,302) et stimulerait la synthèse d'adiponectine (303). Cependant cet effet bénéfique est difficile à constater car dans la plupart des études, le traitement était interrompu précocement en raison de la survenue d'effets indésirables (304).

### D. Acitrétine

L'acitrétine est un rétinoïde dont le principal effet indésirable est l'élévation du taux sérique de triglycérides et de cholestérol LDL (305,306). Les patients atteints de psoriasis traités par rétinoïdes ne présentent pas plus de risques cardiovasculaires que le reste de la population atteint de psoriasis (306–308).

## **E. Anti-TNF- $\alpha$**

Les anti-TNF- $\alpha$  sont décrits dans la littérature comme un traitement protecteur des maladies cardiovasculaires.

### **1. Effets sur les biomarqueurs de l'inflammation**

Les anti-TNF- $\alpha$  diminuent de manière significative certains marqueurs de l'inflammation impliqués dans l'athérosclérose et le psoriasis tels que la CRP, la leptine, l'IL-6, et augmentent certains marqueurs protecteurs tels que l'adiponectine (308–311). Cependant dans l'étude PRISTINE, aucune modification significative de ces marqueurs n'a été constatée après 6 mois de traitement (312) .

### **2. Effets sur l'endothélium vasculaire et l'athérosclérose**

De nombreux travaux ont confirmé le rôle protecteur des anti-TNF- $\alpha$  sur l'athérosclérose, notamment l'adalimumab qui protège de la dysfonction endothéliale vasculaire en diminuant son épaisseur et sa rigidité (313,314). A l'arrêt du traitement, cet effet bénéfique semble se prolonger pendant 2 ans (308,315,316). Ahlehoff et *al.* confirment ces données et observent que les anti-TNF- $\alpha$  diminuent le risque cardiovasculaire (Hazard Ratio = 0,46) (297).

### **3. Effets sur le tissu cardiaque**

Le TNF- $\alpha$  est une cytokine pro-inflammatoire qui altère la contractilité musculaire, provoque une hypertrophie des cellules cardiaques et leur apoptose. Chez la souris, des administrations prolongées de TNF- $\alpha$  provoquent l'apparition de cardiomyopathie dilatée pouvant aller jusqu'à l'arrêt cardiaque (148). Quelques études ont démontré que les anti-TNF- $\alpha$  avaient un pouvoir cardioprotecteur et diminuaient l'incidence des maladies cardiovasculaires (274,317). Cet effet s'observe en majeure partie chez les patients qui présentent une bonne réponse au traitement (318). En 2005, Behnam et

*al.* ont observé que les patients traités par infliximab présentaient plus de maladies et de décès d'origine cardiovasculaire. Ces effets secondaires n'ont pas été observés sous etanercept (319). Dans une étude prospective ayant suivi pendant 8 ans des patients traités par infliximab, aucun sur-risque cardiovasculaire n'a été constaté (320). Ces données sont confirmées par plusieurs études (321,322). Listing et *al.* constatent, chez des patients traités par anti-TNF- $\alpha$  pour une polyarthrite rhumatoïde, que les patients présentant une maladie inflammatoire sévère et compliquée sont les patients qui présentent le plus de complications cardiovasculaires, indépendamment de leur traitement (321). D'autres auteurs y voient un effet dose : de faible dose d'anti-TNF- $\alpha$  seraient cardio-protectrices, tandis que de fortes doses aggraveraient la fonction cardiaque (148). Les recommandations actuelles contre-indiquent tout traitement par infliximab ou adalimumab chez les patients présentant une insuffisance cardiaque classée NYHA 3 ou 4. D'autres études réalisées chez des patients prédisposés aux maladies cardiovasculaires seraient nécessaires afin de mieux comprendre le rôle de ces traitements.

#### **4. Autres**

Les anti-TNF- $\alpha$  ne modifient pas le profil lipidique (323) mais semblent améliorer la sensibilité à l'insuline (324) en diminuant notamment l'expression de RBP-4 (retinol-binding protein 4) dont l'expression élevée favorise l'insulinorésistance et l'athérosclérose (325).

#### **F. Anti-IL-12/23**

L'ustekinumab, indiqué dans la prise en charge du psoriasis cutané et/ou articulaire, ne semble pas favoriser l'apparition d'événements cardio-vasculaires. Papp et *al.* ont démontré dans l'étude PSOLAR que les patients traités par ustekinumab ne

présentaient pas plus de risques cardiovasculaires que le reste de la population (326). Ces données rassurantes sont également confirmées par plusieurs auteurs (327–329). Cependant, il convient de rester prudent avec cette classe thérapeutique. De précédents essais thérapeutiques concernant le briakinumab, un autre anti-IL-12/23, ont montré un sur-risque cardiovasculaire chez les patients traités, nécessitant l'interruption de l'étude (330). Malgré des résultats non significatifs, on constate dans le travail de Ryan et *al.*, que 10 patients sur 3179 recevant de l'ustekinumab ont présenté un effet indésirable d'origine cardiovasculaire. Aucun patient du groupe placebo n'en a quant à lui présenté (331). Ces données doivent nous inciter à rester prudent même si de nombreuses données de la littérature s'avèrent rassurantes (332).

### **G. Anti-IL-17**

Le rôle de l'IL-17 dans l'athérosclérose n'est pas encore parfaitement déterminé. Trois nouvelles molécules ciblant la voie de l'IL-17 seront bientôt commercialisées dans la prise en charge du psoriasis modéré à sévère. Deux molécules cibleront l'IL-17 (secukinumab, ixekizumab). Une autre sera ciblée sur le récepteur de l'IL-17 (brodalumab). Les premières études de phase 3 concernant le secukinumab n'ont pas mis en évidence de surmortalité ou de sur-risque cardiovasculaire significatif. Dans l'étude CLEAR, comparant l'efficacité du secukinumab à celle de l'ustekinumab, seuls 3 événements cardiovasculaires ont été observés chez les patients traités par secukinumab (1 AVC, 1 angor instable et 1 infarctus du myocarde) (333). Dans les études ERASURE et FIXTURE comparant l'efficacité du secukinumab versus placebo ou etanercept, aucun événement cardiovasculaire majeur n'a été constaté (334). Dans l'étude AMAGINE-2 comparant l'efficacité du brodalumab versus ustekinumab, 3 patients traités par brodalumab sont décédés

respectivement des suites d'un AVC ischémique, d'un arrêt cardio-respiratoire et d'une cardiomyopathie ; 1 patient traité par ustekinumab est décédé d'un arrêt cardio-respiratoire (335). Compte tenu du rôle controversé de l'IL-17 dans l'athérosclérose et les maladies cardiovasculaires, une surveillance rapprochée devra être recommandée pour tout patient traité par ces molécules.

## **IX. Surveillance clinique du patient atteint de psoriasis**

Compte tenu du risque cardiovasculaire élevé des patients atteints de psoriasis et de l'association significative du psoriasis à de nombreux facteurs de risque cardiovasculaires, une surveillance rapprochée et une prise en charge globale de cette population s'avère indispensable. C'est en 2015 que Radtke et *al.* ont émis des recommandations quant à la surveillance des patients atteints de psoriasis qui tiennent compte de ce sur-risque. Ces recommandations sont résumées dans le **Tableau 1** (336).

	CRITERE DIAGNOSTIQUE	FREQUENCE DE REEVALUATION
<b>HTA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TAS <math>\geq</math> 140 mmHg</li> <li>et/ou</li> <li>- TAD <math>\geq</math> 90 mmHg</li> </ul> <p>au cours de 3 consultations sur une période de 3 à 6 mois</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Psoriasis modéré : 1 fois / an</li> <li>- Psoriasis sévère : tous les 6 mois</li> </ul>
<b>DYSLIPIDEMIE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cholestérol total &gt; 240 mg/dl</li> <li>ou</li> <li>- LDL cholestérol &gt; 100 mg/dl (HRCV*) ; &gt;130 mg/dl (MRCV*) ; &gt; 160 mg/dl (FRCV*)</li> <li>ou</li> <li>- HDL cholestérol &lt; 40 mg/dl</li> <li>ou</li> <li>- Triglycérides &gt; 200 mg/dl</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Psoriasis modéré : 1 fois / an</li> <li>- Psoriasis sévère (même si traitement) : tous les 6 mois</li> <li>- Psoriasis sévère traités par rétinoïdes : tous les 2 mois</li> </ul>
<b>OBESITE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- BMI <math>\geq</math> 30 Kg/m<sup>2</sup></li> <li>ou</li> <li>- Circonférence abdominale &gt; 80 cm chez les femmes, &gt; 94 cm chez les hommes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Psoriasis modéré : 1 fois / an</li> <li>- Psoriasis sévère : tous les 6 mois</li> </ul>
<b>DIABETE DE TYPE 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HBA1c <math>\geq</math> 6,5 %</li> <li>et/ou</li> <li>- Glycémie non à jeun <math>\geq</math> 200 mg/dl</li> <li>et/ou</li> <li>- Glycémie à jeun <math>\geq</math> 126 mg/dl</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Psoriasis modéré : 1 fois / an</li> <li>- Psoriasis sévère (même si traitement) : tous les 6 mois</li> </ul>
<b>TABAC / ALCOOL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Consommation quotidienne</li> <li>- Test de dépendance (test de Fagerström)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Psoriasis modéré : 1 fois / an</li> <li>- Psoriasis sévère : tous les 6 mois</li> </ul>
<b>STEATOSE HEPATIQUE NON ALCOOLIQUE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TGO / TGP &gt; 2N sur 2 prélèvements effectués à distance</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Psoriasis modéré : 1 fois / an</li> <li>- Psoriasis sévère : tous les 6 mois</li> </ul>

**Tableau 1** : Prise en charge adaptée des comorbidités fréquemment associées au psoriasis (336). \*HRCV (haut risque cardiovasculaire) : antécédent d'angor, d'infarctus du myocarde, d'AVC, d'AOMI, de sténose artérielle > 50 %, ou de diabète de type 2 ; \*MRCV (risque cardiovasculaire modéré) :  $\geq$  2 facteurs de risque cardiovasculaires ; \*FCRV (faible risque cardiovasculaire) :  $\leq$  1 facteur de risque cardiovasculaire.

## Conclusion

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique fréquente dont la physiopathologie, complexe et encore incomplètement élucidée, associe facteurs de prédisposition génétique et facteurs environnementaux. Dans la littérature, mais également dans la pratique clinique de nombreux médecins, le psoriasis s'associe de manière forte à de nombreuses comorbidités, le plus souvent cardiovasculaires. Les patients atteints de psoriasis sont ainsi plus à risque de présenter de l'athérosclérose, de l'HTA, une obésité, un diabète de type 2, un syndrome métabolique ou une stéatose hépatique non alcoolique. A ces comorbidités, se surajoutent des facteurs de risque environnementaux, tels que le tabagisme actif, l'exogénose chronique ou la sédentarité, qui favorisent, entretiennent, et amplifient le risque cardiovasculaire déjà présent. Les patients atteints de psoriasis présentent donc un risque cardiovasculaire non négligeable qui s'amplifie avec la sévérité de la maladie. A l'inverse, les patients présentant des comorbidités cardiovasculaires sont également plus à risque de voir apparaître un psoriasis. Enfin, l'évolution favorable du psoriasis chez des patients recevant un traitement ayant un effet sur le métabolisme, comme les thiazolidinediones, les antidiabétiques oraux, les statines, les hypolipémiants, et la perte de poids par régime ou par chirurgie bariatrique, témoigne du lien étroit entre psoriasis et métabolisme.

De nombreux mécanismes communs sont actuellement mis en évidence dans la littérature. Dans notre travail, nous avons constaté que psoriasis et métabolisme partageaient l'expression de nombreux gènes communs tels que FTO, TYK2, CDKAL1, ou encore FUT2. Il est intéressant de constater que la plupart des gènes communs identifiés interviennent dans la synthèse de cytokines et de cellules

immunitaires, ce qui souligne le lien immunologique fort qui unit le psoriasis au métabolisme.

En effet, le psoriasis, tout comme l'athérosclérose, le diabète de type 2, l'obésité ou la stéatose hépatique non alcoolique ne sont pas que des pathologies d'organes mais des maladies inflammatoires d'expression locale et systémique qui interagissent entre elles. Dans la littérature, de nombreuses cellules immunitaires ou cytokines pro-inflammatoires sont actuellement considérées comme des facteurs favorisant le psoriasis et les comorbidités cardiovasculaires. Parmi elles, on retrouve :

- des cellules de l'immunité innée telles que les macrophages CD163+, les mDC TREM-1+ ;
- des cellules de l'immunité adaptative telles que les LT CD8+ ou CD4+ polarisées Th1, Th9, Th22, et leurs cytokines (TNF- $\alpha$ , l'IFN- $\gamma$ , les IL-1, 6, 9, 12, 15, 18, 22, 23) ;
- des protéines transmembranaires telles que ICAM-1, VCAM-1 ;
- des adipokines comme la leptine ou la résistine ;
- des facteurs de croissance comme le VEGF.

A l'inverse, d'autres cellules immunitaires ou voies inflammatoires sont actuellement considérées comme des facteurs protecteurs, telles que :

- certaines cellules de l'immunité adaptative au sein desquelles on retrouve les LT régulateurs, les LT polarisés Th2 et leurs cytokines respectives (TGF- $\beta$ , IL-4, 5, 10, 13, 35) ;
- des adipokines telles que l'adiponectine.

L'IL-17 apparaît actuellement comme une cytokine clé, impliquée aussi bien dans le psoriasis que l'athérosclérose, le diabète de type 2, l'obésité, l'HTA, et la NAFLD. Son rôle reste cependant encore à déterminer.

Psoriasis et maladies métaboliques partageant de nombreuses voies inflammatoires communes, certains auteurs ont alors évalué l'efficacité des traitements immunosuppresseurs, initialement prescrits pour le psoriasis, sur les maladies métaboliques. Ainsi, il a été observé que le MTX et les anti-TNF- $\alpha$  étaient efficaces aussi bien sur le psoriasis que sur ses comorbidités cardiovasculaires, protégeant de l'athérosclérose et pour les anti-TNF- $\alpha$  de l'insulinorésistance. Dans la polyarthrite rhumatoïde, l'utilisation d'anti-IL-1 (anakinra) et d'anti-IL-6 (tocilizumab) ne permet pas d'améliorer les paramètres métaboliques (337), le traitement par tocilizumab ayant pour principal effet indésirable une augmentation du taux sérique de LDL cholestérol et de triglycérides. L'anakinra, présenté dans certaines études comme un facteur protecteur des maladies cardiovasculaires, s'avère être dans d'autres études un facteur aggravant (337). Ces données contradictoires ont également été observées sous anti-IL-12/23. Ces résultats discordants confirment que le lien entre psoriasis et maladies métaboliques n'est pas encore complètement élucidé et que le rôle de nombreuses voies inflammatoires reste encore à déterminer. Cependant, l'ensemble de ces données confirment que les patients atteints de psoriasis sont des patients à haut risque cardiovasculaire qui nécessitent une prise en charge globale et multidisciplinaire.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Lønnberg AS, Skov L, Skytthe A, Kyvik KO, Pedersen OB, Thomsen SF. Heritability of psoriasis in a large twin sample. *Br J Dermatol*. 2013;169(2):412-6.
2. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361(5):496-509.
3. Griffiths CEM, Barker JNWN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet Lond Engl*. 2007;370(9583):263-71.
4. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*. 2007;445(7130):866-73.
5. Baker BS, Ovigne J-M, Powles AV, Corcoran S, Fry L. Normal keratinocytes express Toll-like receptors (TLRs) 1, 2 and 5: modulation of TLR expression in chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2003;148(4):670-9.
6. Nestle FO, Di Meglio P, Qin J-Z, Nickoloff BJ. Skin immune sentinels in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(10):679-91.
7. Johansen C, Usher PA, Kjellerup RB, Lundsgaard D, Iversen L, Kragballe K. Characterization of the interleukin-17 isoforms and receptors in lesional psoriatic skin. *Br J Dermatol*. 2009;160(2):319-24.
8. Cai Y, Shen X, Ding C, Qi C, Li K, Li X, et al. Pivotal role of dermal IL-17-producing  $\gamma\delta$  T cells in skin inflammation. *Immunity*. 2011;35(4):596-610.
9. Singh TP, Schön MP, Wallbrecht K, Gruber-Wackernagel A, Wang X-J, Wolf P. Involvement of IL-9 in Th17-associated inflammation and angiogenesis of psoriasis. *PloS One*. 2013;8(1):e51752.
10. Martin DA, Towne JE, Kricorian G, Klekotka P, Gudjonsson JE, Krueger JG, et al. The emerging role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis: preclinical and clinical findings. *J Invest Dermatol*. 2013;133(1):17-26.
11. Guttman-Yassky E, Nograles KE, Krueger JG. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis--part II: immune cell subsets and therapeutic concepts. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(6):1420-32.
12. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet Lond Engl*. 2005;366(9491):1059-62.
13. Alexandroff AB, Pauriah M, Camp RDR, Lang CC, Struthers AD, Armstrong DJ. More than skin deep: atherosclerosis as a systemic manifestation of psoriasis. *Br J Dermatol*. 2009;161(1):1-7.

14. Gottlieb AB, Dann F. Comorbidities in patients with psoriasis. *Am J Med.* 2009;122(12):1150.e1-9.
15. Langan SM, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Kimmel SE, Mehta NN, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol.* 2012;132(3 Pt 1):556- 62.
16. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA.* 2006;296(14):1735- 41.
17. Evensen K, Slevolden E, Skagen K, Rønning OM, Brunborg C, Krogstad A-L, et al. Increased subclinical atherosclerosis in patients with chronic plaque psoriasis. *Atherosclerosis.* 2014;237(2):499- 503.
18. Gelfand JM, Dommasch ED, Shin DB, Azfar RS, Kurd SK, Wang X, et al. The risk of stroke in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2009;129(10):2411- 8.
19. Grozdev I, Korman N, Tsankov N. Psoriasis as a systemic disease. *Clin Dermatol.* 2014;32(3):343- 50.
20. Prodanovich S, Kirsner RS, Kravetz JD, Ma F, Martinez L, Federman DG. Association of psoriasis with coronary artery, cerebrovascular, and peripheral vascular diseases and mortality. *Arch Dermatol.* 2009;145(6):700- 3.
21. Khalid U, Egeberg A, Ahlehoff O, Smedegaard L, Gislason GH, Hansen PR. Nationwide Study on the Risk of Abdominal Aortic Aneurysms in Patients With Psoriasis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36(5):1043- 8.
22. Gelfand JM, Mehta NN. Aortic valve stenosis: a new cardiovascular comorbidity of psoriasis? *Eur Heart J.* 2015;36(32):2134- 5.
23. Prey S, Paul C, Bronsard V, Puzenat E, Gourraud P-A, Aractingi S, et al. Cardiovascular risk factors in patients with plaque psoriasis: a systematic review of epidemiological studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2010;24 Suppl 2:23- 30.
24. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hypertens.* 2013;31(3):433-442-443.
25. Abuabara K, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the U.K. *Br J Dermatol.* 2010;163(3):586- 92.
26. Shirinsky IV, Shirinsky VS. Efficacy of simvastatin in plaque psoriasis: A pilot study. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(3):529- 31.
27. Brauchli YB, Jick SS, Curtin F, Meier CR. Association between use of thiazolidinediones or other oral antidiabetics and psoriasis: A population based case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(3):421- 9.

28. 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(1):68- 73.
29. Hossler EW, Maroon MS, Mowad CM. Gastric bypass surgery improves psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(1):198- 200.
30. Ahern T, Tobin A-M, Corrigan M, Hogan A, Sweeney C, Kirby B, et al. Glucagon-like peptide-1 analogue therapy for psoriasis patients with obesity and type 2 diabetes: a prospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2013;27(11):1440- 3.
31. Gudjonsson JE, Ding J, Johnston A, Tejasvi T, Guzman AM, Nair RP, et al. Assessment of the psoriatic transcriptome in a large sample: additional regulated genes and comparisons with in vitro models. *J Invest Dermatol*. 2010;130(7):1829- 40.
32. Nair RP, Stuart P, Henseler T, Jenisch S, Chia NV, Westphal E, et al. Localization of psoriasis-susceptibility locus PSORS1 to a 60-kb interval telomeric to HLA-C. *Am J Hum Genet*. 2000;66(6):1833- 44.
33. Boehncke W-H, Boehncke S, Tobin A-M, Kirby B. The « psoriatic march »: a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol*. 2011;20(4):303- 7.
34. Mehta NN, Yu Y, Saboury B, Foroughi N, Krishnamoorthy P, Raper A, et al. Systemic and vascular inflammation in patients with moderate to severe psoriasis as measured by [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography (FDG-PET/CT): a pilot study. *Arch Dermatol*. 2011;147(9):1031- 9.
35. Tsoi LC, Spain SL, Knight J, Ellinghaus E, Stuart PE, Capon F, et al. Identification of 15 new psoriasis susceptibility loci highlights the role of innate immunity. *Nat Genet*. 2012;44(12):1341- 8.
36. Tomfohrde J, Silverman A, Barnes R, Fernandez-Vina MA, Young M, Lory D, et al. Gene for familial psoriasis susceptibility mapped to the distal end of human chromosome 17q. *Science*. 1994;264(5162):1141- 5.
37. Samuelsson L, Enlund F, Torinsson A, Yhr M, Inerot A, Enerbäck C, et al. A genome-wide search for genes predisposing to familial psoriasis by using a stratification approach. *Hum Genet*. 1999;105(6):523- 9.
38. Helms C, Cao L, Krueger JG, Wijsman EM, Chamian F, Gordon D, et al. A putative RUNX1 binding site variant between SLC9A3R1 and NAT9 is associated with susceptibility to psoriasis. *Nat Genet*. 2003;35(4):349- 56.
39. Matthews D, Fry L, Powles A, Weber J, McCarthy M, Fisher E, et al. Evidence that a locus for familial psoriasis maps to chromosome 4q. *Nat Genet*. 1996;14(2):231- 3.

40. Foerster J, Nolte I, Schweiger S, Ehlert C, Bruinenberg M, Spaar K, et al. Evaluation of the IRF-2 gene as a candidate for PSORS3. *J Invest Dermatol.* 2004;122(1):61- 4.
41. Hewett D, Samuelsson L, Polding J, Enlund F, Smart D, Cantone K, et al. Identification of a psoriasis susceptibility candidate gene by linkage disequilibrium mapping with a localized single nucleotide polymorphism map. *Genomics.* 2002;79(3):305- 14.
42. Bhalerao J, Bowcock AM. The genetics of psoriasis: a complex disorder of the skin and immune system. *Hum Mol Genet.* 1998;7(10):1537- 45.
43. Zenz R, Eferl R, Kenner L, Florin L, Hummerich L, Mehic D, et al. Psoriasis-like skin disease and arthritis caused by inducible epidermal deletion of Jun proteins. *Nature.* 2005;437(7057):369- 75.
44. Semprini S, Capon F, Tacconelli A, Giardina E, Orecchia A, Mingarelli R, et al. Evidence for differential S100 gene over-expression in psoriatic patients from genetically heterogeneous pedigrees. *Hum Genet.* 2002;111(4- 5):310- 3.
45. Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015;64:66- 73.
46. Zhang X-J, He P-P, Wang Z-X, Zhang J, Li Y-B, Wang H-Y, et al. Evidence for a major psoriasis susceptibility locus at 6p21(PSORS1) and a novel candidate region at 4q31 by genome-wide scan in Chinese hans. *J Invest Dermatol.* 2002;119(6):1361- 6.
47. Villadsen LS, Schuurman J, Beurskens F, Dam TN, Dagnaes-Hansen F, Skov L, et al. Resolution of psoriasis upon blockade of IL-15 biological activity in a xenograft mouse model. *J Clin Invest.* 2003;112(10):1571- 80.
48. McInnes IB, Gracie JA. Interleukin-15: a new cytokine target for the treatment of inflammatory diseases. *Curr Opin Pharmacol.* 2004;4(4):392- 7.
49. Hoeve MA, Savage NDL, de Boer T, Langenberg DML, de Waal Malefyt R, Ottenhoff THM, et al. Divergent effects of IL-12 and IL-23 on the production of IL-17 by human T cells. *Eur J Immunol.* 2006;36(3):661- 70.
50. Elder JT, Bruce AT, Gudjonsson JE, Johnston A, Stuart PE, Tejasvi T, et al. Molecular dissection of psoriasis: integrating genetics and biology. *J Invest Dermatol.* 2010;130(5):1213- 26.
51. Capon F, Burden AD, Trembath RC, Barker JN. Psoriasis and other complex trait dermatoses: from Loci to functional pathways. *J Invest Dermatol.* 2012;132(3 Pt 2):915- 22.
52. Genetic Analysis of Psoriasis Consortium & the Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Strange A, Capon F, Spencer CCA, Knight J, Weale ME, et al. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. *Nat Genet.* 2010;42(11):985- 90.

53. Liu Y, Helms C, Liao W, Zaba LC, Duan S, Gardner J, et al. A genome-wide association study of psoriasis and psoriatic arthritis identifies new disease loci. *PLoS Genet.* 2008;4(3):e1000041.
54. Jiang S, Hinchliffe TE, Wu T. Biomarkers of An Autoimmune Skin Disease--Psoriasis. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2015;13(4):224- 33.
55. Pollock RA, Abji F, Liang K, Chandran V, Pellett FJ, Virtanen C, et al. Gene expression differences between psoriasis patients with and without inflammatory arthritis. *J Invest Dermatol.* 2015;135(2):620- 3.
56. Bowden DW, Rudock M, Ziegler J, Lehtinen AB, Xu J, Wagenknecht LE, et al. Coincident linkage of type 2 diabetes, metabolic syndrome, and measures of cardiovascular disease in a genome scan of the diabetes heart study. *Diabetes.* 2006;55(7):1985- 94.
57. Das SK, Elbein SC. The search for type 2 diabetes susceptibility loci: the chromosome 1q story. *Curr Diab Rep.* 2007;7(2):154- 64.
58. Suviolahti E, Lilja HE, Pajukanta P. Unraveling the complex genetics of familial combined hyperlipidemia. *Ann Med.* 2006;38(5):337- 51.
59. Coto-Segura P, González-Lara L, Eiris N, Santos-Juanes J, Queiro R, Coto E. Effect of the FTO rs9930506 polymorphism on obesity and the main clinical outcomes in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2014;171(4):917- 9.
60. Wolf N, Quaranta M, Prescott NJ, Allen M, Smith R, Burden AD, et al. Psoriasis is associated with pleiotropic susceptibility loci identified in type II diabetes and Crohn disease. *J Med Genet.* 2008;45(2):114- 6.
61. Matarese G, Moschos S, Mantzoros CS. Leptin in immunology. *J Immunol Baltim Md 1950.* 2005;174(6):3137- 42.
62. Stallmeyer B, Kämpfer H, Podda M, Kaufmann R, Pfeilschifter J, Frank S. A novel keratinocyte mitogen: regulation of leptin and its functional receptor in skin repair. *J Invest Dermatol.* 2001;117(1):98- 105.
63. Cao R, Brakenhielm E, Wahlestedt C, Thyberg J, Cao Y. Leptin induces vascular permeability and synergistically stimulates angiogenesis with FGF-2 and VEGF. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(11):6390- 5.
64. Cerman AA, Bozkurt S, Sav A, Tulunay A, Elbaşı MO, Ergun T. Serum leptin levels, skin leptin and leptin receptor expression in psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;159(4):820- 6.
65. Robati RM, Partovi-Kia M, Haghightakhah HR, Younespour S, Abdollahimajd F. Increased serum leptin and resistin levels and increased carotid intima-media wall thickness in patients with psoriasis: is psoriasis associated with atherosclerosis? *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(4):642- 8.
66. Saalbach A, Vester K, Rall K, Tremel J, Anderegg U, Beck-Sickinger AG, et al. Vaspin--a link of obesity and psoriasis? *Exp Dermatol.* 2012;21(4):309- 12.

67. Moore KJ, Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cell*. 2011;145(3):341-55.
68. Mehta NN, Li K, Szapary P, Krueger J, Brodmerkel C. Modulation of cardiometabolic pathways in skin and serum from patients with psoriasis. *J Transl Med*. 2013;11:194.
69. Campalani E, Allen MH, Fairhurst D, Young HS, Mendonca CO, Burden AD, et al. Apolipoprotein E gene polymorphisms are associated with psoriasis but do not determine disease response to acitretin. *Br J Dermatol*. 2006;154(2):345-52.
70. Lu Y, Chen H, Nikamo P, Qi Low H, Helms C, Seielstad M, et al. Association of cardiovascular and metabolic disease genes with psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2013;133(3):836-9.
71. Ishizaki M, Muromoto R, Akimoto T, Sekine Y, Kon S, Diwan M, et al. Tyk2 is a therapeutic target for psoriasis-like skin inflammation. *Int Immunol*. 2014;26(5):257-67.
72. Marroqui L, Dos Santos RS, Fløyel T, Grieco FA, Santin I, Op de Beeck A, et al. TYK2, a Candidate Gene for Type 1 Diabetes, Modulates Apoptosis and the Innate Immune Response in Human Pancreatic  $\beta$ -Cells. *Diabetes*. 2015;64(11):3808-17.
73. Eiris N, González-Lara L, Santos-Juanes J, Queiro R, Coto E, Coto-Segura P. Genetic variation at IL12B, IL23R and IL23A is associated with psoriasis severity, psoriatic arthritis and type 2 diabetes mellitus. *J Dermatol Sci*. 2014;75(3):167-72.
74. Lønnberg AS, Skov L, Skytthe A, Kyvik KO, Pedersen OB, Thomsen SF. Association of Psoriasis With the Risk for Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity. *JAMA Dermatol*. 2016;
75. Skaug E-A, Madssen E, Aspenes ST, Wisløff U, Ellingsen Ø. Cardiovascular risk factors have larger impact on endothelial function in self-reported healthy women than men in the HUNT3 Fitness study. *PloS One*. 2014;9(7):e101371.
76. Chia S, Qadan M, Newton R, Ludlam CA, Fox KAA, Newby DE. Intra-arterial tumor necrosis factor-alpha impairs endothelium-dependent vasodilatation and stimulates local tissue plasminogen activator release in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(4):695-701.
77. Skeoch S, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(7):390-400.
78. Redgrave JNE, Lovett JK, Gallagher PJ, Rothwell PM. Histological assessment of 526 symptomatic carotid plaques in relation to the nature and timing of ischemic symptoms: the Oxford plaque study. *Circulation*. 2006;113(19):2320-8.

79. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:485- 517.
80. Kaptoge S, Seshasai SRK, Gao P, Freitag DF, Butterworth AS, Borglykke A, et al. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014;35(9):578- 89.
81. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, Homey B, Gombert M, Boyman O, et al. Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J Exp Med.* 2005;202(1):135- 43.
82. Glitzner E, Korosec A, Brunner PM, Drobits B, Amberg N, Schonthaler HB, et al. Specific roles for dendritic cell subsets during initiation and progression of psoriasis. *EMBO Mol Med.* 2014;6(10):1312- 27.
83. Dieterlen M-T, John K, Reichenspurner H, Mohr FW, Barten MJ. Dendritic Cells and Their Role in Cardiovascular Diseases: A View on Human Studies. *J Immunol Res.* 2016;2016:5946807.
84. Hyder LA, Gonzalez J, Harden JL, Johnson-Huang LM, Zaba LC, Pierson KC, et al. TREM-1 as a potential therapeutic target in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2013;133(7):1742- 51.
85. Rai V, Rao VH, Shao Z, Agrawal DK. Dendritic Cells Expressing Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 Correlate with Plaque Stability in Symptomatic and Asymptomatic Patients with Carotid Stenosis. *PloS One.* 2016;11(5):e0154802.
86. Mantovani A, Garlanda C, Locati M. Macrophage diversity and polarization in atherosclerosis: a question of balance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(10):1419- 23.
87. Fadini GP, Simoni F, Cappellari R, Vitturi N, Galasso S, Vigili de Kreutzenberg S, et al. Pro-inflammatory monocyte-macrophage polarization imbalance in human hypercholesterolemia and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2014;237(2):805- 8.
88. Martinez FO, Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000prime Rep.* 2014;6:13.
89. Clark RA, Kupper TS. Misbehaving macrophages in the pathogenesis of psoriasis. *J Clin Invest.* 2006;116(8):2084- 7.
90. van den Oord JJ, de Wolf-Peeters C. Epithelium-lining macrophages in psoriasis. *Br J Dermatol.* 1994;130(5):589- 94.
91. Wang H, Peters T, Kess D, Sindrilaru A, Oreshkova T, Van Rooijen N, et al. Activated macrophages are essential in a murine model for T cell-mediated chronic psoriasiform skin inflammation. *J Clin Invest.* 2006;116(8):2105- 14.

92. Fuentes-Duculan J, Suárez-Fariñas M, Zaba LC, Nogralas KE, Pierson KC, Mitsui H, et al. A subpopulation of CD163-positive macrophages is classically activated in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2010;130(10):2412- 22.
93. Chen Y-J, Shen J-L, Wu C-Y, Chang Y-T, Chen C-M, Lee F-Y. Elevated plasma osteopontin level is associated with occurrence of psoriasis and is an unfavorable cardiovascular risk factor in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(2):225- 30.
94. Mohamadpour AH, Abdolrahmani L, Mirzaei H, Sahebkar A, Moohebbati M, Ghorbani M, et al. Serum osteopontin concentrations in relation to coronary artery disease. *Arch Med Res.* 2015;46(2):112- 7.
95. Tousoulis D, Siasos G, Maniatis K, Oikonomou E, Kioufis S, Zaromitidou M, et al. Serum osteoprotegerin and osteopontin levels are associated with arterial stiffness and the presence and severity of coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2013;167(5):1924- 8.
96. Robati RM, Partovi-Kia M, Sadat-Amini H, Haghhighatkhah HR, Younespour S, Toossi P. Serum osteopontin level and common carotid artery intima-media wall thickness in psoriasis. *Int J Dermatol.* 2016;55(5):e262-267.
97. Madonna S, Scarponi C, Sestito R, Pallotta S, Cavani A, Albanesi C. The IFN-gamma-dependent suppressor of cytokine signaling 1 promoter activity is positively regulated by IFN regulatory factor-1 and Sp1 but repressed by growth factor independence-1b and Krüppel-like factor-4, and it is dysregulated in psoriatic keratinocytes. *J Immunol Baltim Md 1950.* 2010;185(4):2467- 81.
98. Abdallah MA, Abdel-Hamid MF, Kotb AM, Mabrouk EA. Serum interferon-gamma is a psoriasis severity and prognostic marker. *Cutis.* 2009;84(3):163- 8.
99. Deng Y, Chang C, Lu Q. The Inflammatory Response in Psoriasis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;
100. Lee TS, Yen HC, Pan CC, Chau LY. The role of interleukin 12 in the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(3):734- 42.
101. Uyemura K, Demer LL, Castle SC, Jullien D, Berliner JA, Gately MK, et al. Cross-regulatory roles of interleukin (IL)-12 and IL-10 in atherosclerosis. *J Clin Invest.* 1996;97(9):2130- 8.
102. Gupta S, Pablo AM, Jiang X c, Wang N, Tall AR, Schindler C. IFN-gamma potentiates atherosclerosis in ApoE knock-out mice. *J Clin Invest.* 1997;99(11):2752- 61.
103. Whitman SC, Ravisankar P, Elam H, Daugherty A. Exogenous interferon-gamma enhances atherosclerosis in apolipoprotein E-/- mice. *Am J Pathol.* 2000;157(6):1819- 24.
104. Whitman SC, Ravisankar P, Daugherty A. IFN-gamma deficiency exerts gender-specific effects on atherogenesis in apolipoprotein E-/- mice. *J*

- Interferon Cytokine Res Off J Int Soc Interferon Cytokine Res. 2002;22(6):661-70.
105. Agrawal S, Febbraio M, Podrez E, Cathcart MK, Stark GR, Chisolm GM. Signal transducer and activator of transcription 1 is required for optimal foam cell formation and atherosclerotic lesion development. *Circulation*. 2007;115(23):2939-47.
  106. Wittmann M, Doble R, Bachmann M, Pfeilschifter J, Werfel T, Mühl H. IL-27 Regulates IL-18 binding protein in skin resident cells. *PloS One*. 2012;7(6):e38751.
  107. Whitman SC, Ravisankar P, Daugherty A. Interleukin-18 enhances atherosclerosis in apolipoprotein E(-/-) mice through release of interferon-gamma. *Circ Res*. 2002;90(2):E34-38.
  108. Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, Besnard S, Lesèche G, Chvatchko Y, et al. Expression of interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability. *Circulation*. 2001;104(14):1598-603.
  109. Elhage R, Jawien J, Rudling M, Ljunggren H-G, Takeda K, Akira S, et al. Reduced atherosclerosis in interleukin-18 deficient apolipoprotein E-knockout mice. *Cardiovasc Res*. 2003;59(1):234-40.
  110. Jadali Z, Eslami MB. T cell immune responses in psoriasis. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2014;13(4):220-30.
  111. Ghoreschi K, Thomas P, Breit S, Dugas M, Mailhammer R, van Eden W, et al. Interleukin-4 therapy of psoriasis induces Th2 responses and improves human autoimmune disease. *Nat Med*. 2003;9(1):40-6.
  112. Hart PH, Vitti GF, Burgess DR, Whitty GA, Piccoli DS, Hamilton JA. Potential antiinflammatory effects of interleukin 4: suppression of human monocyte tumor necrosis factor alpha, interleukin 1, and prostaglandin E2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86(10):3803-7.
  113. Ait-Oufella H, Sage AP, Mallat Z, Tedgui A. Adaptive (T and B cells) immunity and control by dendritic cells in atherosclerosis. *Circ Res*. 2014;114(10):1640-60.
  114. Wenzel U, Turner JE, Krebs C, Kurts C, Harrison DG, Ehmke H. Immune Mechanisms in Arterial Hypertension. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2016;27(3):677-86.
  115. Yang XO, Pappu BP, Nurieva R, Akimzhanov A, Kang HS, Chung Y, et al. T helper 17 lineage differentiation is programmed by orphan nuclear receptors ROR alpha and ROR gamma. *Immunity*. 2008;28(1):29-39.
  116. Taleb S, Romain M, Ramkhalawon B, Uyttenhove C, Pasterkamp G, Herbin O, et al. Loss of SOCS3 expression in T cells reveals a regulatory role for interleukin-17 in atherosclerosis. *J Exp Med*. 2009;206(10):2067-77.

117. Eid RE, Rao DA, Zhou J, Lo SL, Ranjbaran H, Gallo A, et al. Interleukin-17 and interferon-gamma are produced concomitantly by human coronary artery-infiltrating T cells and act synergistically on vascular smooth muscle cells. *Circulation*. 2009;119(10):1424- 32.
118. Erbel C, Dengler TJ, Wangler S, Lasitschka F, Bea F, Wambsganss N, et al. Expression of IL-17A in human atherosclerotic lesions is associated with increased inflammation and plaque vulnerability. *Basic Res Cardiol*. 2011;106(1):125- 34.
119. Hot A, Lenief V, Miossec P. Combination of IL-17 and TNF $\alpha$  induces a pro-inflammatory, pro-coagulant and pro-thrombotic phenotype in human endothelial cells. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(5):768- 76.
120. Cortez DM, Feldman MD, Mummidi S, Valente AJ, Steffensen B, Vincenti M, et al. IL-17 stimulates MMP-1 expression in primary human cardiac fibroblasts via p38 MAPK- and ERK1/2-dependent C/EBP-beta , NF-kappaB, and AP-1 activation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293(6):H3356-3365.
121. Zhu F, Wang Q, Guo C, Wang X, Cao X, Shi Y, et al. IL-17 induces apoptosis of vascular endothelial cells: a potential mechanism for human acute coronary syndrome. *Clin Immunol Orlando Fla*. 2011;141(2):152- 60.
122. Gong F, Liu Z, Liu J, Zhou P, Liu Y, Lu X. The paradoxical role of IL-17 in atherosclerosis. *Cell Immunol*. 2015;297(1):33- 9.
123. Vu DM, Tai A, Tatro JB, Karas RH, Huber BT, Beasley D.  $\gamma\delta$ T cells are prevalent in the proximal aorta and drive nascent atherosclerotic lesion progression and neutrophilia in hypercholesterolemic mice. *PLoS One*. 2014;9(10):e109416.
124. Cheng X, Yu X, Ding Y-J, Fu Q-Q, Xie J-J, Tang T-T, et al. The Th17/Treg imbalance in patients with acute coronary syndrome. *Clin Immunol Orlando Fla*. 2008;127(1):89- 97.
125. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet Lond Engl*. 2009;373(9670):1175- 82.
126. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352(1):29- 38.
127. Hot A, Lavocat F, Lenief V, Miossec P. Simvastatin inhibits the pro-inflammatory and pro-thrombotic effects of IL-17 and TNF- $\alpha$  on endothelial cells. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):754- 60.
128. Liu Z, Zhao Y, Wei F, Ye L, Lu F, Zhang H, et al. Treatment with telmisartan/rosuvastatin combination has a beneficial synergistic effect on

- ameliorating Th17/Treg functional imbalance in hypertensive patients with carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014;233(1):291 - 9.
129. Gisterå A, Robertson A-KL, Andersson J, Ketelhuth DFJ, Ovchinnikova O, Nilsson SK, et al. Transforming growth factor- $\beta$  signaling in T cells promotes stabilization of atherosclerotic plaques through an interleukin-17-dependent pathway. *Sci Transl Med*. 2013;5(196):196ra100.
  130. Simon T, Taleb S, Danchin N, Laurans L, Rousseau B, Cattan S, et al. Circulating levels of interleukin-17 and cardiovascular outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2013;34(8):570- 7.
  131. Witte E, Kokolakis G, Witte K, Philipp S, Doecke W-D, Babel N, et al. IL-19 is a component of the pathogenetic IL-23/IL-17 cascade in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2014;134(11):2757- 67.
  132. Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, Kasman I, Eastham-Anderson J, Wu J, et al. Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature*. 2007;445(7128):648- 51.
  133. Becher B, Pantelyushin S. Hiding under the skin: Interleukin-17-producing  $\gamma\delta$  T cells go under the skin? *Nat Med*. 2012;18(12):1748- 50.
  134. Wolk K, Witte E, Wallace E, Döcke W-D, Kunz S, Asadullah K, et al. IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis. *Eur J Immunol*. 2006;36(5):1309- 23.
  135. Xia Q, Xiang X, Patel S, Puranik R, Xie Q, Bao S. Characterisation of IL-22 and interferon-gamma-inducible chemokines in human carotid plaque. *Int J Cardiol*. 2012;154(2):187- 9.
  136. Gregersen I, Skjelland M, Holm S, Holven KB, Krogh-Sørensen K, Russell D, et al. Increased systemic and local interleukin 9 levels in patients with carotid and coronary atherosclerosis. *PloS One*. 2013;8(8):e72769.
  137. Lin Y, Wu B, Lu Z, Huang Y, Shi Y, Liu H, et al. Circulating Th22 and Th9 levels in patients with acute coronary syndrome. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:635672.
  138. de Boer OJ, van der Meer JJ, Teeling P, van der Loos CM, van der Wal AC. Low numbers of FOXP3 positive regulatory T cells are present in all developmental stages of human atherosclerotic lesions. *PloS One*. 2007;2(8):e779.
  139. Ji Q, Guo M, Zheng J, Mao X, Peng Y, Li S, et al. Downregulation of T helper cell type 3 in patients with acute coronary syndrome. *Arch Med Res*. 2009;40(4):285- 93.
  140. Mor A, Luboshits G, Planer D, Keren G, George J. Altered status of CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2530- 7.

141. Mallat Z, Besnard S, Duriez M, Deleuze V, Emmanuel F, Bureau MF, et al. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis. *Circ Res.* 1999;85(8):e17-24.
142. Mallat Z, Gojova A, Marchiol-Fournigault C, Esposito B, Kamaté C, Merval R, et al. Inhibition of transforming growth factor-beta signaling accelerates atherosclerosis and induces an unstable plaque phenotype in mice. *Circ Res.* 2001;89(10):930-4.
143. Zhang K, Li X, Yin G, Liu Y, Niu X, Hou R. Functional characterization of CD4+CD25+ regulatory T cells differentiated in vitro from bone marrow-derived haematopoietic cells of psoriasis patients with a family history of the disorder. *Br J Dermatol.* 2008;158(2):298-305.
144. Lewis BJ, Rajpara S, Haggart AM, Wilson HM, Barker RN, Ormerod AD. Predominance of activated, clonally expanded T helper type 17 cells within the CD4+ T cell population in psoriatic lesions. *Clin Exp Immunol.* 2013;173(1):38-46.
145. Diani M, Altomare G, Reali E. T cell responses in psoriasis and psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev.* 2015;14(4):286-92.
146. Peternel S, Kastelan M. Immunopathogenesis of psoriasis: focus on natural killer T cells. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2009;23(10):1123-7.
147. Hartman J, Frishman WH. Inflammation and atherosclerosis: a review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy. *Cardiol Rev.* 2014;22(3):147-51.
148. Diamantopoulos AP, Larsen AI, Omdal R. Is it safe to use TNF- $\alpha$  blockers for systemic inflammatory disease in patients with heart failure? Importance of dosage and receptor specificity. *Int J Cardiol.* 2013;167(5):1719-23.
149. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med.* 2012;367(14):1310-20.
150. Bian F, Yang X, Zhou F, Wu P-H, Xing S, Xu G, et al. C-reactive protein promotes atherosclerosis by increasing LDL transcytosis across endothelial cells. *Br J Pharmacol.* 2014;171(10):2671-84.
151. Abuabara K, Lee H, Kimball AB. The effect of systemic psoriasis therapies on the incidence of myocardial infarction: a cohort study. *Br J Dermatol.* nov 2011;165(5):1066-73.
152. Beygi S, Lajevardi V, Abedini R. C-reactive protein in psoriasis: a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2014;28(6):700-11.
153. 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(5):829-35.

154. Qureshi AA, Choi HK, Setty AR, Curhan GC. Psoriasis and the risk of diabetes and hypertension: a prospective study of US female nurses. *Arch Dermatol*. 2009;145(4):379- 82.
155. Shao J, Nangaku M, Miyata T, Inagi R, Yamada K, Kurokawa K, et al. Imbalance of T-cell subsets in angiotensin II-infused hypertensive rats with kidney injury. *Hypertension*. 2003;42(1):31- 8.
156. Zhang J, Crowley SD. Role of T lymphocytes in hypertension. *Curr Opin Pharmacol*. 2015;21:14- 9.
157. van Heuven-Nolsen D, De Kimpe SJ, Muis T, van Ark I, Savelkoul H, Beems RB, et al. Opposite role of interferon-gamma and interleukin-4 on the regulation of blood pressure in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;254(3):816- 20.
158. Li Y, Wu Y, Zhang C, Li P, Cui W, Hao J, et al.  $\gamma\delta$ T Cell-derived interleukin-17A via an interleukin-1 $\beta$ -dependent mechanism mediates cardiac injury and fibrosis in hypertension. *Hypertension*. 2014;64(2):305- 14.
159. Madhur MS, Lob HE, McCann LA, Iwakura Y, Blinder Y, Guzik TJ, et al. Interleukin 17 promotes angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. *Hypertension*. 2010;55(2):500- 7.
160. Nguyen H, Chiasson VL, Chatterjee P, Kopriva SE, Young KJ, Mitchell BM. Interleukin-17 causes Rho-kinase-mediated endothelial dysfunction and hypertension. *Cardiovasc Res*. 2013;97(4):696- 704.
161. Karbach S, Croxford AL, Oelze M, Schüler R, Minwegen D, Wegner J, et al. Interleukin 17 drives vascular inflammation, endothelial dysfunction, and arterial hypertension in psoriasis-like skin disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(12):2658- 68.
162. Zhang W, Wang W, Yu H, Zhang Y, Dai Y, Ning C, et al. Interleukin 6 underlies angiotensin II-induced hypertension and chronic renal damage. *Hypertension*. 2012;59(1):136- 44.
163. Wu C, Yosef N, Thalhamer T, Zhu C, Xiao S, Kishi Y, et al. Induction of pathogenic TH17 cells by inducible salt-sensing kinase SGK1. *Nature*. 2013;496(7446):513- 7.
164. Trott DW, Thabet SR, Kirabo A, Saleh MA, Itani H, Norlander AE, et al. Oligoclonal CD8+ T cells play a critical role in the development of hypertension. *Hypertension*. 2014;64(5):1108- 15.
165. Kassan M, Galan M, Partyka M, Trebak M, Matrougui K. Interleukin-10 released by CD4(+)CD25(+) natural regulatory T cells improves microvascular endothelial function through inhibition of NADPH oxidase activity in hypertensive mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(11):2534- 42.
166. Chatterjee P, Chiasson VL, Seerangan G, Tobin RP, Kopriva SE, Newell-Rogers MK, et al. Cotreatment with interleukin 4 and interleukin 10 modulates

- immune cells and prevents hypertension in pregnant mice. *Am J Hypertens.* 2015;28(1):135- 42.
167. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet Lond Engl.* 2005;365(9468):1415- 28.
168. Bhole VM, Choi HK, Burns LC, Vera Kellet C, Lacaille DV, Gladman DD, et al. Differences in body mass index among individuals with PsA, psoriasis, RA and the general population. *Rheumatol Oxf Engl.* 2012;51(3):552- 6.
169. Huang Y-H, Yang L-C, Hui R-Y, Chang Y-C, Yang Y-W, Yang C-H, et al. Relationships between obesity and the clinical severity of psoriasis in Taiwan. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2010;24(9):1035- 9.
170. Cheng J, Kuai D, Zhang L, Yang X, Qiu B. Psoriasis increased the risk of diabetes: a meta-analysis. *Arch Dermatol Res.* 2012;304(2):119- 25.
171. Gelfand JM. Psoriasis, Type 2 Diabetes Mellitus, and Obesity: Weighing the Evidence. *JAMA Dermatol.* 2016;
172. Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *J Endocrinol.* 2014;220(2):T47-59.
173. Versini M, Jeandel P-Y, Rosenthal E, Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. *Autoimmun Rev.* 2014;13(9):981- 1000.
174. Li RC, Krishnamoorthy P, DerOhannessian S, Doveikis J, Wilcox M, Thomas P, et al. Psoriasis is associated with decreased plasma adiponectin levels independently of cardiometabolic risk factors. *Clin Exp Dermatol.* 2014;39(1):19- 24.
175. Shibata S, Tada Y, Hau CS, Mitsui A, Kamata M, Asano Y, et al. Adiponectin regulates psoriasiform skin inflammation by suppressing IL-17 production from  $\gamma\delta$ -T cells. *Nat Commun.* 2015;6:7687.
176. Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2009;302(2):179- 88.
177. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med.* 2001;7(8):947- 53.
178. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med.* 2001;7(8):941- 6.
179. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med.* 2002;8(7):731- 7.
180. Nawrocki AR, Rajala MW, Tomas E, Pajvani UB, Saha AK, Trumbauer ME, et al. Mice lacking adiponectin show decreased hepatic insulin sensitivity and

- reduced responsiveness to peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *J Biol Chem.* 2006;281(5):2654- 60.
181. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993;259(5091):87- 91.
182. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. *Nature.* 1997;389(6651):610- 4.
183. Wang L, Lim E-J, Toborek M, Hennig B. The role of fatty acids and caveolin-1 in tumor necrosis factor alpha-induced endothelial cell activation. *Metabolism.* 2008;57(10):1328- 39.
184. Gan L, Guo K, Cremona ML, McGraw TE, Leibel RL, Zhang Y. TNF- $\alpha$  up-regulates protein level and cell surface expression of the leptin receptor by stimulating its export via a PKC-dependent mechanism. *Endocrinology.* 2012;153(12):5821- 33.
185. Gonzalez-Gay MA, De Matias JM, Gonzalez-Juanatey C, Garcia-Porrúa C, Sanchez-Andrade A, Martin J, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24(1):83- 6.
186. Carrascosa JM, Rocamora V, Fernandez-Torres RM, Jimenez-Puya R, Moreno JC, Coll-Puigserver N, et al. Obesity and psoriasis: inflammatory nature of obesity, relationship between psoriasis and obesity, and therapeutic implications. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2014;105(1):31- 44.
187. Schultz O, Oberhauser F, Saech J, Rubbert-Roth A, Hahn M, Krone W, et al. Effects of inhibition of interleukin-6 signalling on insulin sensitivity and lipoprotein (a) levels in human subjects with rheumatoid diseases. *PLoS One.* 2010;5(12):e14328.
188. Winer S, Paltser G, Chan Y, Tsui H, Engleman E, Winer D, et al. Obesity predisposes to Th17 bias. *Eur J Immunol.* 2009;39(9):2629- 35.
189. Ahmed M, Gaffen SL. IL-17 in obesity and adipogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2010;21(6):449- 53.
190. Ahmed M, Gaffen SL. IL-17 inhibits adipogenesis in part via C/EBP $\alpha$ , PPAR $\gamma$  and Krüppel-like factors. *Cytokine.* 2013;61(3):898- 905.
191. Jagannathan-Bogdan M, McDonnell ME, Shin H, Rehman Q, Hasturk H, Apovian CM, et al. Elevated proinflammatory cytokine production by a skewed T cell compartment requires monocytes and promotes inflammation in type 2 diabetes. *J Immunol Baltim Md 1950.* 2011;186(2):1162- 72.
192. Buyschaert M, Baeck M, Preumont V, Marot L, Hendrickx E, Van Belle A, et al. Improvement of psoriasis during glucagon-like peptide-1 analogue therapy

- in type 2 diabetes is associated with decreasing dermal  $\gamma\delta$  T-cell number: a prospective case-series study. *Br J Dermatol*. 2014;171(1):155- 61.
193. Fjeldborg K, Pedersen SB, Møller HJ, Christiansen T, Bennetzen M, Richelsen B. Human adipose tissue macrophages are enhanced but changed to an anti-inflammatory profile in obesity. *J Immunol Res*. 2014;2014:309548.
194. Parkner T, Sørensen LP, Nielsen AR, Fischer CP, Bibby BM, Nielsen S, et al. Soluble CD163: a biomarker linking macrophages and insulin resistance. *Diabetologia*. 2012;55(6):1856- 62.
195. Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol*. 2010;90(2):147- 51.
196. Love TJ, Qureshi AA, Karlson EW, Gelfand JM, Choi HK. Prevalence of the metabolic syndrome in psoriasis: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006. *Arch Dermatol*. 2011;147(4):419- 24.
197. Dreiherr J, Weitzman D, Davidovici B, Shapiro J, Cohen AD. Psoriasis and dyslipidaemia: a population-based study. *Acta Derm Venereol*. 2008;88(6):561 - 5.
198. Tekin NS, Tekin IO, Barut F, Sipahi EY. Accumulation of oxidized low-density lipoprotein in psoriatic skin and changes of plasma lipid levels in psoriatic patients. *Mediators Inflamm*. 2007;2007:78454.
199. Holzer M, Wolf P, Curcic S, Birner-Gruenberger R, Weger W, Inzinger M, et al. Psoriasis alters HDL composition and cholesterol efflux capacity. *J Lipid Res*. 2012;53(8):1618- 24.
200. He L, Qin S, Dang L, Song G, Yao S, Yang N, et al. Psoriasis decreases the anti-oxidation and anti-inflammation properties of high-density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1841(12):1709- 15.
201. Memon RA, Grunfeld C, Moser AH, Feingold KR. Tumor necrosis factor mediates the effects of endotoxin on cholesterol and triglyceride metabolism in mice. *Endocrinology*. 1993;132(5):2246- 53.
202. Feingold KR, Grunfeld C. Role of cytokines in inducing hyperlipidemia. *Diabetes*. 1992;41 Suppl 2:97- 101.
203. Fessler MB. Regulation of Adaptive Immunity in Health and Disease by Cholesterol Metabolism. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(8):48.
204. Greenberg AS, Nordan RP, McIntosh J, Calvo JC, Scow RO, Jablons D. Interleukin 6 reduces lipoprotein lipase activity in adipose tissue of mice in vivo and in 3T3-L1 adipocytes: a possible role for interleukin 6 in cancer cachexia. *Cancer Res*. 1992;52(15):4113- 6.

205. Feingold KR, Marshall M, Gulli R, Moser AH, Grunfeld C. Effect of endotoxin and cytokines on lipoprotein lipase activity in mice. *Arterioscler Thromb J Vasc Biol Am Heart Assoc.* 1994;14(11):1866- 72.
206. Kotronen A, Yki-Järvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(1):27- 38.
207. Gisondi P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol.* 2009;51(4):758- 64.
208. Miele L, Vallone S, Cefalo C, La Torre G, Di Stasi C, Vecchio FM, et al. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol.* 2009;51(4):778- 86.
209. Roberts KK, Cochet AE, Lamb PB, Brown PJ, Battafarano DF, Brunt EM, et al. The prevalence of NAFLD and NASH among patients with psoriasis in a tertiary care dermatology and rheumatology clinic. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(3):293- 300.
210. Candia R, Ruiz A, Torres-Robles R, Chávez-Tapia N, Méndez-Sánchez N, Arrese M. Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2015;29(4):656- 62.
211. Ganzetti G, Campanati A, Offidani A. Non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: So far, so near. *World J Hepatol.* 2015;7(3):315- 26.
212. Tang Y, Bian Z, Zhao L, Liu Y, Liang S, Wang Q, et al. Interleukin-17 exacerbates hepatic steatosis and inflammation in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Immunol.* 2011;166(2):281- 90.
213. Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *BMJ.* 1989;298(6676):784- 8.
214. Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(3):509- 15.
215. Armstrong AW, Armstrong EJ, Fuller EN, Sockolov ME, Voyles SV. Smoking and pathogenesis of psoriasis: a review of oxidative, inflammatory and genetic mechanisms. *Br J Dermatol.* 2011;165(6):1162- 8.
216. Li W, Han J, Choi HK, Qureshi AA. Smoking and risk of incident psoriasis among women and men in the United States: a combined analysis. *Am J Epidemiol.* 2012;175(5):402- 13.
217. Setty AR, Curhan G, Choi HK. Smoking and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Am J Med.* 2007;120(11):953- 9.

218. Naldi L, Peli L, Parazzini F. Association of early-stage psoriasis with smoking and male alcohol consumption: evidence from an Italian case-control study. *Arch Dermatol.* 1999;135(12):1479- 84.
219. Fortes C, Mastroeni S, Leffondré K, Sampogna F, Melchi F, Mazzotti E, et al. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol.* 2005;141(12):1580- 4.
220. Raychaudhuri SP, Gross J. Psoriasis risk factors: role of lifestyle practices. *Cutis.* 2000;66(5):348- 52.
221. Aicher A, Heeschen C, Mohaupt M, Cooke JP, Zeiher AM, Dimmeler S. Nicotine strongly activates dendritic cell-mediated adaptive immunity: potential role for progression of atherosclerotic lesions. *Circulation.* 2003;107(4):604- 11.
222. Ohta Y, Hamada Y. In situ Expression of CD40 and CD40 ligand in psoriasis. *Dermatol Basel Switz.* 2004;209(1):21- 8.
223. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, van den Brand MJ, Boersma E, Zeiher AM, et al. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2003;348(12):1104- 11.
224. Torii K, Saito C, Furuhashi T, Nishioka A, Shintani Y, Kawashima K, et al. Tobacco smoke is related to Th17 generation with clinical implications for psoriasis patients. *Exp Dermatol.* 2011;20(4):371- 3.
225. Wang Y, Wang L, Ai X, Zhao J, Hao X, Lu Y, et al. Nicotine could augment adhesion molecule expression in human endothelial cells through macrophages secreting TNF-alpha, IL-1beta. *Int Immunopharmacol.* 2004;4(13):1675- 86.
226. Sonnex TS, Carrington P, Norris P, Greaves MW. Polymorphonuclear leukocyte random migration and chemotaxis in psoriatic and healthy adult smokers and non-smokers. *Br J Dermatol.* 1988;119(5):653- 9.
227. Grando SA, Horton RM, Mauro TM, Kist DA, Lee TX, Dahl MV. Activation of keratinocyte nicotinic cholinergic receptors stimulates calcium influx and enhances cell differentiation. *J Invest Dermatol.* 1996;107(3):412- 8.
228. Xia Y-P, Li B, Hylton D, Detmar M, Yancopoulos GD, Rudge JS. Transgenic delivery of VEGF to mouse skin leads to an inflammatory condition resembling human psoriasis. *Blood.* 2003;102(1):161- 8.
229. Kimura K, Hashiguchi T, Deguchi T, Horinouchi S, Uto T, Oku H, et al. Serum VEGF--as a prognostic factor of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2007;194(1):182- 8.
230. Heeschen C, Jang JJ, Weis M, Pathak A, Kaji S, Hu RS, et al. Nicotine stimulates angiogenesis and promotes tumor growth and atherosclerosis. *Nat Med.* 2001;7(7):833- 9.

231. Jin Y, Yang S, Zhang F, Kong Y, Xiao F, Hou Y, et al. Combined effects of HLA-Cw6 and cigarette smoking in psoriasis vulgaris: a hospital-based case-control study in China. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2009;23(2):132- 7.
232. Zheng G-Y, Wei S-C, Shi T-L, Li Y-X. Association between alcohol, smoking and HLA-DQA1\*0201 genotype in psoriasis. *Acta Biochim Biophys Sin*. 2004;36(9):597- 602.
233. Krämer U, Esser C. Cigarette smoking, metabolic gene polymorphism, and psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2006;126(3):693- 694; author reply 695.
234. Urbano-Marquez A, Estruch R, Navarro-Lopez F, Grau JM, Mont L, Rubin E. The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle. *N Engl J Med*. 1989;320(7):409- 15.
235. Sidorenkov O, Nilssen O, Nieboer E, Kleshchinov N, Grijbovski AM. Premature cardiovascular mortality and alcohol consumption before death in Arkhangelsk, Russia: an analysis of a consecutive series of forensic autopsies. *Int J Epidemiol*. 2011;40(6):1519- 29.
236. Gillman MW, Cook NR, Evans DA, Rosner B, Hennekens CH. Relationship of alcohol intake with blood pressure in young adults. *Hypertension*. 1995;25(5):1106- 10.
237. Camargo CA, Stampfer MJ, Glynn RJ, Grodstein F, Gaziano JM, Manson JE, et al. Moderate alcohol consumption and risk for angina pectoris or myocardial infarction in U.S. male physicians. *Ann Intern Med*. 1997;126(5):372- 5.
238. Mukamal KJ, Chung H, Jenny NS, Kuller LH, Longstreth WT, Mittleman MA, et al. Alcohol consumption and risk of coronary heart disease in older adults: the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(1):30- 7.
239. Hvidtfeldt UA, Tolstrup JS, Jakobsen MU, Heitmann BL, Grønbaek M, O'Reilly E, et al. Alcohol intake and risk of coronary heart disease in younger, middle-aged, and older adults. *Circulation*. 2010;121(14):1589- 97.
240. Kloner RA, Rezkalla SH. To drink or not to drink? That is the question. *Circulation*. 2007;116(11):1306- 17.
241. Reynolds K, Lewis B, Nolen JDL, Kinney GL, Sathya B, He J, et al. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2003;289(5):579- 88.
242. Di Castelnuovo A, Costanzo S, Bagnardi V, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies. *Arch Intern Med*. 2006;166(22):2437- 45.
243. McAleer MA, Mason DL, Cunningham S, O'Shea SJ, McCormick PA, Stone C, et al. Alcohol misuse in patients with psoriasis: identification and relationship to disease severity and psychological distress. *Br J Dermatol*. 2011;164(6):1256- 61.

244. Qureshi AA, Dominguez PL, Choi HK, Han J, Curhan G. Alcohol intake and risk of incident psoriasis in US women: a prospective study. *Arch Dermatol*. 2010;146(12):1364- 9.
245. Poikolainen K, Reunala T, Karvonen J, Lauharanta J, Kärkkäinen P. Alcohol intake: a risk factor for psoriasis in young and middle aged men? *BMJ*. 1990;300(6727):780- 3.
246. Tobin AM, Higgins EM, Norris S, Kirby B. Prevalence of psoriasis in patients with alcoholic liver disease. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(6):698- 701.
247. Higgins EM, du Vivier AW. Alcohol abuse and treatment resistance in skin disease. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30(6):1048.
248. Grønhøj Larsen F, Steinkjer B, Jakobsen P, Hjorter A, Brockhoff PB, Nielsen-Kudsk F. Acitretin is converted to etretinate only during concomitant alcohol intake. *Br J Dermatol*. 2000;143(6):1164- 9.
249. Zaghoul SS, Goodfield MJD. Objective assessment of compliance with psoriasis treatment. *Arch Dermatol*. 2004;140(4):408- 14.
250. Uesugi T, Froh M, Arteel GE, Bradford BU, Wheeler MD, Gäbele E, et al. Role of lipopolysaccharide-binding protein in early alcohol-induced liver injury in mice. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2002;168(6):2963- 9.
251. Uesugi T, Froh M, Arteel GE, Bradford BU, Thurman RG. Toll-like receptor 4 is involved in the mechanism of early alcohol-induced liver injury in mice. *Hepato Baltim Md*. 2001;34(1):101- 8.
252. Laso FJ, Iglesias MC, López A, Ciudad J, San Miguel JF, Orfao A. Increased interleukin-12 serum levels in chronic alcoholism. *J Hepato Baltim Md*. 1998;28(5):771- 7.
253. González-Reimers E, Santolaria-Fernández F, Medina-García JA, González-Pérez JM, de la Vega-Prieto MJ, Medina-Vega L, et al. TH-1 and TH-2 cytokines in stable chronic alcoholics. *Alcohol Alcohol Oxf Oxf*. 2012;47(4):390- 6.
254. Lemmers A, Moreno C, Gustot T, Maréchal R, Degré D, Demetter P, et al. The interleukin-17 pathway is involved in human alcoholic liver disease. *Hepato Baltim Md*. 2009;49(2):646- 57.
255. Farkas A, Kemény L. Alcohol, liver, systemic inflammation and skin: a focus on patients with psoriasis. *Skin Pharmacol Physiol*. 2013;26(3):119- 26.
256. Jacobi U, Bartoll J, Sterry W, Lademann J. Orally administered ethanol: transepidermal pathways and effects on the human skin barrier. *Arch Dermatol Res*. 2005;296(7):332- 8.
257. Young CN, Koepke JI, Terlecky LJ, Borkin MS, Boyd Savoy L, Boyd SL, et al. Reactive oxygen species in tumor necrosis factor-alpha-activated primary human keratinocytes: implications for psoriasis and inflammatory skin disease. *J Invest Dermatol*. 2008;128(11):2606- 14.

258. Serwin AB, Sokolowska M, Dylejko E, Chodynicka B. Tumour necrosis factor (TNF-alpha) alpha converting enzyme and soluble TNF-alpha receptor type 1 in psoriasis patients in relation to the chronic alcohol consumption. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2008;22(6):712- 7.
259. Gaesser GA. Exercise for prevention and treatment of cardiovascular disease, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *Curr Diab Rep*. 2007;7(1):14- 9.
260. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393- 403.
261. Fogelholm M. Exercise, substrate oxidation and energy balance. *Int J Obes* 2005. 2006;30(6):1022; author reply 1022-1023.
262. Churilla JR, Johnson TM, Zippel EA. Association of physical activity volume and hypercholesterolemia in US adults. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 2013;106(4):333- 40.
263. Frankel HC, Han J, Li T, Qureshi AA. The association between physical activity and the risk of incident psoriasis. *Arch Dermatol*. 2012;148(8):918- 24.
264. Balato N, Megna M, Palmisano F, Patrino C, Napolitano M, Scalvenzi M, et al. Psoriasis and sport: a new ally? *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2015;29(3):515- 20.
265. Gisondi P, Del Giglio M, Di Francesco V, Zamboni M, Girolomoni G. Weight loss improves the response of obese patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis to low-dose cyclosporine therapy: a randomized, controlled, investigator-blinded clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(5):1242- 7.
266. Leino M, Mustonen A, Mattila K, Koulu L, Tuominen R. Perceived impact of psoriasis on leisure-time activities. *Eur J Dermatol EJD*. 2014;24(2):224- 8.
267. Bouassida A, Chamari K, Zaouali M, Feki Y, Zbidi A, Tabka Z. Review on leptin and adiponectin responses and adaptations to acute and chronic exercise. *Br J Sports Med*. 2010;44(9):620- 30.
268. Stofkova A. Leptin and adiponectin: from energy and metabolic dysbalance to inflammation and autoimmunity. *Endocr Regul*. 2009;43(4):157- 68.
269. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, Chernova J, Lawlor DA, Kelly A, et al. Leptin and coronary heart disease: prospective study and systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(2):167- 75.
270. Chen Y-J, Wu C-Y, Shen J-L, Chu S-Y, Chen C-K, Chang Y-T, et al. Psoriasis independently associated with hyperleptinemia contributing to metabolic syndrome. *Arch Dermatol*. 2008;144(12):1571- 5.
271. Kaur S, Zilmer K, Leping V, Zilmer M. The levels of adiponectin and leptin and their relation to other markers of cardiovascular risk in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2011;25(11):1328- 33.

272. Karastergiou K, Mohamed-Ali V. The autocrine and paracrine roles of adipokines. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;318(1-2):69-78.
273. Straczkowski M, Kowalska I, Dzienis-Straczkowska S, Stepien A, Skibińska E, Szelachowska M, et al. Changes in tumor necrosis factor-alpha system and insulin sensitivity during an exercise training program in obese women with normal and impaired glucose tolerance. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2001;145(3):273-80.
274. Jacobsson LTH, Turesson C, Gülfe A, Kapetanovic MC, Petersson IF, Saxne T, et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32(7):1213-8.
275. Goldhammer E, Tanchilevitch A, Maor I, Beniamini Y, Rosenschein U, Sagiv M. Exercise training modulates cytokines activity in coronary heart disease patients. *Int J Cardiol*. 2005;100(1):93-9.
276. Vuorimaa T, Ahotupa M, Irjala K, Vasankari T. Acute prolonged exercise reduces moderately oxidized LDL in healthy men. *Int J Sports Med*. 2005;26(6):420-5.
277. Cabrijan L, Batinac T, Lenkovic M, Gruber F. The distinction between lesional and non-lesional skin in psoriasis vulgaris through expression of adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1. *Med Hypotheses*. 2009;72(3):327-9.
278. Luc G, Arveiler D, Evans A, Amouyel P, Ferrieres J, Bard J-M, et al. Circulating soluble adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 and incident coronary heart disease: the PRIME Study. *Atherosclerosis*. 2003;170(1):169-76.
279. Romaní J, Caixàs A, Carrascosa JM, Ribera M, Rigla M, Luelmo J. Effect of narrowband ultraviolet B therapy on inflammatory markers and body fat composition in moderate to severe psoriasis. *Br J Dermatol*. 2012;166(6):1237-44.
280. Sigurdardottir G, Ekman A-K, Ståhle M, Bivik C, Enerbäck C. Systemic treatment and narrowband ultraviolet B differentially affect cardiovascular risk markers in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(6):1067-75.
281. Kawashima K, Torii K, Furuhashi T, Saito C, Nishio E, Nishida E, et al. Phototherapy reduces serum resistin levels in psoriasis patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011;27(3):152-5.
282. Wong T, Hsu L, Liao W. Phototherapy in psoriasis: a review of mechanisms of action. *J Cutan Med Surg*. 2013;17(1):6-12.
283. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, Belo L, Rocha S, Quintanilha A, et al. Interleukin (IL)-22, IL-17, IL-23, IL-8, vascular endothelial growth factor and tumour necrosis factor- $\alpha$  levels in patients with psoriasis before, during and after psoralen-ultraviolet A and narrowband ultraviolet B therapy. *Br J Dermatol*. 2010;163(6):1282-90.

284. Cronstein BN. The mechanism of action of methotrexate. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997;23(4):739- 55.
285. Duell PB, Malinow MR. Homocyst(e)ine: an important risk factor for atherosclerotic vascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 1997;8(1):28- 34.
286. Prodanovich S, Prodanowich S, Ma F, Taylor JR, Pezon C, Fasihi T, et al. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(2):262- 7.
287. Morgan SL, Baggott JE, Lee JY, Alarcón GS. Folic acid supplementation prevents deficient blood folate levels and hyperhomocysteinemia during longterm, low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: implications for cardiovascular disease prevention. *J Rheumatol.* 1998;25(3):441- 6.
288. Choi HK, Hernán MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet Lond Engl.* 2002;359(9313):1173- 7.
289. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, Solomon DH, Hernán MA, Ridker PM, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2011;108(9):1362- 70.
290. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Serio B, Straub RH. Anti-inflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(8):729- 35.
291. Reiss AB, Carsons SE, Anwar K, Rao S, Edelman SD, Zhang H, et al. Atheroprotective effects of methotrexate on reverse cholesterol transport proteins and foam cell transformation in human THP-1 monocyte/macrophages. *Arthritis Rheum.* 2008;58(12):3675- 83.
292. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE. Effects of disease modifying agents and dietary intervention on insulin resistance and dyslipidemia in inflammatory arthritis: a pilot study. *Arthritis Res.* 2002;4(6):R12.
293. Kockx M, Jessup W, Kritharides L. Cyclosporin A and atherosclerosis--cellular pathways in atherogenesis. *Pharmacol Ther.* 2010;128(1):106- 18.
294. Robert N, Wong GW, Wright JM. Effect of cyclosporine on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD007893.
295. Stiller MJ, Pak GH, Kenny C, Jondreau L, Davis I, Wachsman S, et al. Elevation of fasting serum lipids in patients treated with low-dose cyclosporine for severe plaque-type psoriasis. An assessment of clinical significance when viewed as a risk factor for cardiovascular disease. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27(3):434- 8.
296. Apanay DC, Neylan JF, Ragab MS, Sgoutas DS. Cyclosporine increases the oxidizability of low-density lipoproteins in renal transplant recipients. *Transplantation.* 1994;58(6):663- 9.

297. Ahlehoff O, Skov L, Gislasen G, Gniadecki R, Iversen L, Bryld LE, et al. Cardiovascular outcomes and systemic anti-inflammatory drugs in patients with severe psoriasis: 5-year follow-up of a Danish nationwide cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2015;29(6):1128- 34.
298. Kisiel B, Kruszewski R, Juskiewicz A, Raczekiewicz A, Bachta A, Tłustochowicz M, et al. Methotrexate, Cyclosporine A, and Biologics Protect against Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis. *J Immunol Res*. 2015;2015:759610.
299. Hausenloy DJ, Boston-Griffiths EA, Yellon DM. Cyclosporin A and cardioprotection: from investigative tool to therapeutic agent. *Br J Pharmacol*. 2012;165(5):1235- 45.
300. Hernández GL, Volpert OV, Iñiguez MA, Lorenzo E, Martínez-Martínez S, Grau R, et al. Selective inhibition of vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis by cyclosporin A: roles of the nuclear factor of activated T cells and cyclooxygenase 2. *J Exp Med*. 2001;193(5):607- 20.
301. Garcia JE, de Cabo MR, Rodríguez FM, Losada JP, López AJ, Arellano JL. Effect of cyclosporin A on inflammatory cytokine production by U937 monocyte-like cells. *Mediators Inflamm*. 2000;9(3- 4):169- 74.
302. Ma W, Mishra S, Gee K, Mishra JP, Nandan D, Reiner NE, et al. Cyclosporin A and FK506 inhibit IL-12p40 production through the calmodulin/calmodulin-dependent protein kinase-activated phosphoinositide 3-kinase in lipopolysaccharide-stimulated human monocytic cells. *J Biol Chem*. 2007;282(18):13351- 62.
303. Ozdemir M, Yüksel M, Gökbel H, Okudan N, Mevlitoğlu I. Serum leptin, adiponectin, resistin and ghrelin levels in psoriatic patients treated with cyclosporin. *J Dermatol*. 2012;39(5):443- 8.
304. Armstrong AW, Brezinski EA, Follansbee MR, Armstrong EJ. Effects of biologic agents and other disease-modifying antirheumatic drugs on cardiovascular outcomes in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review. *Curr Pharm Des*. 2014;20(4):500- 12.
305. Dunn LK, Gaar LR, Yentzer BA, O'Neill JL, Feldman SR. Acitretin in dermatology: a review. *J Drugs Dermatol JDD*. 2011;10(7):772- 82.
306. Vahlquist A. Long-term safety of retinoid therapy. *J Am Acad Dermatol*. 1992;27(6 Pt 2):S29-33.
307. Stern RS, Fitzgerald E, Ellis CN, Lowe N, Goldfarb MT, Baughman RD. The safety of etretinate as long-term therapy for psoriasis: results of the etretinate follow-up study. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33(1):44- 52.
308. Hugh J, Van Voorhees AS, Nijhawan RI, Bagel J, Lebwohl M, Blauvelt A, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: The risk of cardiovascular disease in individuals with psoriasis and the potential impact of current therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(1):168- 77.

309. Puig L, Strohal R, Fuiman J, Pedersen R, Szumski A, Koenig AS, et al. Cardiometabolic biomarkers in chronic plaque psoriasis before and after etanercept treatment. *J Dermatol Treat.* 2014;25(6):470- 81.
310. Strober B, Teller C, Yamauchi P, Miller JL, Hooper M, Yang Y-C, et al. Effects of etanercept on C-reactive protein levels in psoriasis and psoriatic arthritis. *Br J Dermatol.* 2008;159(2):322- 30.
311. Campanati A, Ganzetti G, Giuliodori K, Marra M, Bonfigli A, Testa R, et al. Serum levels of adipocytokines in psoriasis patients receiving tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors: results of a retrospective analysis. *Int J Dermatol.* 2015;54(7):839- 45.
312. Puig L, Strohal R, Husni ME, Tsai T-F, Noppakun N, Szumski A, et al. Cardiometabolic profile, clinical features, quality of life and treatment outcomes in patients with moderate-to-severe psoriasis and psoriatic arthritis. *J Dermatol Treat.* 2015;26(1):7- 15.
313. Brezinski EA, Follansbee MR, Armstrong EJ, Armstrong AW. Endothelial dysfunction and the effects of TNF inhibitors on the endothelium in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review. *Curr Pharm Des.* 2014;20(4):513- 28.
314. Pina T, Corrales A, Lopez-Mejias R, Armesto S, Gonzalez-Lopez MA, Gómez-Acebo I, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy improves endothelial function and arterial stiffness in patients with moderate to severe psoriasis: A 6-month prospective study. *J Dermatol.* 2016;
315. Tam L-S, Li EK, Shang Q, Tomlinson B, Li M, Leung Y-Y, et al. Tumour necrosis factor alpha blockade is associated with sustained regression of carotid intima-media thickness for patients with active psoriatic arthritis: a 2-year pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(4):705- 6.
316. Angel K, Provan SA, Gulseth HL, Mowinckel P, Kvien TK, Atar D. Tumor necrosis factor-alpha antagonists improve aortic stiffness in patients with inflammatory arthropathies: a controlled study. *Hypertension.* 2010;55(2):333- 8.
317. Greenberg JD, Kremer JM, Curtis JR, Hochberg MC, Reed G, Tsao P, et al. Tumour necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(4):576- 82.
318. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL, British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium, Silman AJ, et al. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2007;56(9):2905- 12.

319. Behnam SM, Behnam SE, Koo JY. TNF-alpha inhibitors and congestive heart failure. *Skinmed*. 2005;4(6):363- 8.
320. Shear NH, Hartmann M, Toledo-Bahena M, Katsambas A, Connors L, Chang Q, et al. Long-term efficacy and safety of infliximab maintenance therapy in patients with plaque-type psoriasis in real-world practice. *Br J Dermatol*. 2014;171(3):631- 41.
321. Listing J, Strangfeld A, Kekow J, Schneider M, Kapelle A, Wassenberg S, et al. Does tumor necrosis factor alpha inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum*. 2008;58(3):667- 77.
322. Solomon DH, Rassen JA, Kuriya B, Chen L, Harrold LR, Graham DJ, et al. Heart failure risk among patients with rheumatoid arthritis starting a TNF antagonist. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1813- 8.
323. Lestre S, Diamantino F, Veloso L, Fidalgo A, Ferreira A. Effects of etanercept treatment on lipid profile in patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a retrospective cohort study. *Eur J Dermatol EJD*. 2011;21(6):916- 20.
324. Pina T, Armesto S, Lopez-Mejias R, Genre F, Ubilla B, Gonzalez-Lopez MA, et al. Anti-TNF- $\alpha$  therapy improves insulin sensitivity in non-diabetic patients with psoriasis: a 6-month prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2015;29(7):1325- 30.
325. Pina T, Genre F, Lopez-Mejias R, Armesto S, Ubilla B, Mijares V, et al. Anti-TNF- $\alpha$  therapy reduces retinol-binding protein 4 serum levels in non-diabetic patients with psoriasis: a 6-month prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2016;30(1):92- 5.
326. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, Pariser D, Ho V, Goyal K, et al. Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol JDD*. 2015;14(7):706- 14.
327. Liu Y, Gong J, Li W. Therapeutic effect and safety of ustekinumab for plaque psoriasis: a meta-analysis. *Chin Med Sci J Chung-Kuo Hsüeh Ko Hsüeh Tsa Chih Chin Acad Med Sci*. 2014;29(3):131- 8.
328. Meng Y, Dongmei L, Yanbin P, Jinju F, Meile T, Binzhu L, et al. Systematic review and meta-analysis of ustekinumab for moderate to severe psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2014;39(6):696- 707.
329. Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary PO, Wasfi Y, Chan D, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. *Br J Dermatol*. 2015;172(5):1371- 83.

330. Gordon KB, Langley RG, Gottlieb AB, Papp KA, Krueger GG, Strober BE, et al. A phase III, randomized, controlled trial of the fully human IL-12/23 mAb briakinumab in moderate-to-severe psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2012;132(2):304- 14.
331. Ryan C, Leonardi CL, Krueger JG, Kimball AB, Strober BE, Gordon KB, et al. Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2011;306(8):864- 71.
332. Schaarschmidt M-L, Kromer C, Herr R, Schmieder A, Sonntag D, Goerdts S, et al. Patient Preferences for Biologicals in Psoriasis: Top Priority of Safety for Cardiovascular Patients. *PLoS One.* 2015;10(12):e0144335.
333. Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, Tsai T-F, Vanaclocha F, Kingo K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(3):400- 9.
334. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CEM, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014;371(4):326- 38.
335. Lebwohl M, Strober B, Menter A, Gordon K, Weglowska J, Puig L, et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. *N Engl J Med.* 2015;373(14):1318- 28.
336. Radtke MA, Mrowietz U, Feuerhahn J, Härter M, von Kiedrowski R, Nast A, et al. Early detection of comorbidity in psoriasis: recommendations of the National Conference on Healthcare in Psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG.* 2015;13(7):674- 90.
337. Ridker PM. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. *Circ Res.* 2016;118(1):145- 56.

**AUTEUR : LEVAVASSEUR Matthieu**

**Date de Soutenance : 09 Juin 2016**

**Titre de la Thèse : « Psoriasis et comorbidités métaboliques : mécanismes physiopathologiques communs »**

**Thèse - Médecine - Lille 2016**

**Cadre de classement : Immunologie**

**DES + spécialité : Dermatologie et Vénérologie**

**Mots-clés : Psoriasis, immunité, athérosclérose, syndrome métabolique**

**Résumé :**

**Introduction :** Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique fréquente dont la physiopathologie, complexe et encore incomplètement élucidée, associe facteurs génétiques, environnementaux et immunologiques. Le psoriasis est associé à de nombreuses comorbidités métaboliques et cardiovasculaires, dont la fréquence est corrélée à la sévérité de l'atteinte cutanée. L'objectif de ce travail est d'établir une revue de la littérature des différents mécanismes physiopathologiques sous-tendant cette association.

**Résultats :** Psoriasis et maladies métaboliques partagent l'expression de nombreux gènes impliqués dans la synthèse de cytokines ou dans la fonction de cellules immunitaires, ce qui souligne le lien immunologique unissant l'inflammation cutanée et la régulation du métabolisme. Ainsi, les acteurs de l'immunité innée (macrophages CD163+, cellules dendritiques TREM-1+), adaptative (lymphocytes T CD4+ polarisés Th1, Th9, Th17 et Th22), certaines cytokines (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1, 6, 9, 12, 15, 18, 22, 23) ou des adipokines (leptine, résistine) participent aussi bien à la physiopathologie du psoriasis qu'à celles des comorbidités cardiovasculaires. D'autres cellules, telles que les lymphocytes T régulateurs ou les cellules Th2 semblent, quant à elles, être des facteurs protecteurs pour les deux pathologies. Le rôle de l'IL-17, cytokine clé dans le psoriasis, reste encore à déterminer dans l'association du psoriasis avec l'athérosclérose, le diabète de type 2, l'obésité, l'HTA, et la stéatose hépatique non alcoolique.

**Conclusion :** Le psoriasis et les maladies métaboliques et cardiovasculaires présentent des liens génétiques et immunologiques communs. Le rôle de certaines voies inflammatoires reste à déterminer. Les patients atteints de psoriasis sont des patients à haut risque cardiovasculaire nécessitant une prise en charge globale et multidisciplinaire.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Pr DELAPORTE Emmanuel**

**Assesseurs : Monsieur le Pr CAIAZZO Robert – Monsieur le Dr DOMBROWICZ David**

**Directeur de Thèse : Madame le Pr STAUMONT-SALLE Delphine**