

■ Revues générales

Prise en charge du psoriasis chez le patient souffrant d'obésité

RÉSUMÉ : La prévalence de l'obésité est en nette augmentation dans le monde depuis plusieurs années. Les patients atteints de psoriasis souffrent plus souvent d'obésité que la population générale. Ce lien entre psoriasis et obésité est probablement bidirectionnel. En effet, l'obésité amplifie l'inflammation systémique et constitue ainsi un facteur de risque indépendant de psoriasis. On sait aussi que les patients avec un psoriasis ont des habitudes de vie qui pourraient favoriser le surpoids (isolement social, régime alimentaire moins équilibré, activité physique réduite).

Le dépistage de l'obésité doit se faire régulièrement lors du diagnostic et du suivi, ainsi que le dépistage du syndrome métabolique.

Les traitements systémiques sont moins efficaces chez les patients souffrant d'obésité et les effets secondaires plus fréquents. Certains traitements, comme les anti-TNF α , sont associés à une prise de poids.



E. BRENAUTE

Service de Dermatologie, CHU de BREST ;
Laboratoire Interactions Épithéliums Neurons,
EA4685, BREST.

■ L'obésité, une comorbidité fréquente du psoriasis

L'obésité est une comorbidité fréquente du psoriasis. Elle se définit par un IMC supérieur à 30 et se divise en :

- obésité modérée (grade 1) : IMC 30,0-34,9 ;
- obésité sévère (grade 2) : IMC 35,0-39,9 ;
- obésité morbide (grade 3) : IMC $\geq$ 40.

On estime qu'entre 11 et 25 % des patients atteints de psoriasis sont obèses [1]. En France, une étude observationnelle multicentrique a inclus 2 210 patients avec un psoriasis (en majorité de forme modérée à sévère car 65,3 % d'entre eux avaient déjà reçu un traitement systémique). Parmi ces patients, 30,8 % étaient en surpoids, 21,1 % étaient obèses et 3,1 % souffraient d'obésité morbide [2]. L'analyse multivariée retrouvait une association entre l'obésité et la sévérité du psoriasis, le rhumatisme psoriasique, le diabète, la dyslipidémie et l'hypertension artérielle. Cette fréquence de l'obésité chez

les patients psoriasiques était supérieure à la fréquence dans la population générale, indépendamment de l'âge et du sexe, et la différence s'accroissait après 45 ans [2].

Ce lien entre obésité et psoriasis est probablement bidirectionnel. En effet les patients psoriasiques présentent plus fréquemment que dans la population générale un isolement social, des symptômes dépressifs, un régime alimentaire moins équilibré et une activité physique réduite pouvant favoriser l'obésité. Cependant, des études épidémiologiques ont montré que l'obésité est un facteur de risque indépendant de l'apparition et de la sévérité du psoriasis. Ainsi, dans une étude menée sur plus de 78 000 femmes suivies pendant 14 ans, le risque d'apparition du psoriasis était de 1,48 (IC95 % : 1,15-1,91) chez les patientes avec un IMC compris entre 30 et 35, et de 2,69 (IC95 % : 2,12-3,40) chez les patientes avec un IMC supérieur à 35 [3]. Dans cette étude, les patientes

Revue générale

avec un tour de taille élevé (supérieur à 101 cm) avaient un risque relatif de 2,28 (1,57-3,32) de psoriasis en analyse multivariée. Les patientes avec une prise de poids conséquente (supérieure à 15 kg) avaient plus de risques de développer un psoriasis : RR 1,88 (1,44-2,46) [3].

Une autre étude a suivi plus de 33 000 individus pendant 10 ans. En comparaison avec les sujets ayant un poids normal, les sujets obèses avaient un risque de 1,87 (IC95 % : 1,38-2,52) de développer un psoriasis. Une prise de poids supérieure à 10 kg et un tour de taille élevé étaient aussi associés au psoriasis [4].

Physiopathologie : le lien entre obésité et psoriasis

L'obésité est un facteur de risque indépendant de l'apparition du psoriasis par le biais de l'inflammation systémique. L'adiposité semble être un facteur central dans cette association et l'expansion du tissu adipeux majore l'inflammation psoriasique par la surexpression de médiateurs pro-inflammatoires par les adipocytes : les adipokines. Il s'agit de cytokines classiques telles que le TNF α , et des molécules spécifiques telles que la leptine et la résistine. Des concentrations sériques d'IL17 et IL23 plus élevées ont été mises en évidence chez des patients obèses. À l'inverse, la sécrétion d'adiponectine, adipokine anti-inflammatoire, est diminuée [5]. Par ailleurs, la libération continue d'acides gras libres dans la circulation systémique provoque un stress oxydant [5].

Indépendamment de l'obésité, une alimentation riche en graisses engendre également des taux sériques d'acides gras élevés, ces taux élevés étant corrélés avec la sévérité du psoriasis [6]. L'obésité amplifie aussi l'inflammation locale car elle altère la composition et l'activité des cellules inflammatoires de la peau. De forts taux de médiateurs de l'inflammation sont retrouvés dans les cellules

de lésions psoriasiques [6]. L'obésité a également une activité délétère sur le microbiome qui pourrait renforcer l'inflammation chronique [6]. Enfin, un lien génétique pourrait être suspecté car le gène *HLA-Cw6*, gène majeur de susceptibilité au psoriasis, serait aussi associé à l'obésité [5].

Impact de l'obésité sur les traitements

L'obésité est un élément à prendre en compte pour le choix d'un traitement. Les effets indésirables des traitements sont plus fréquents chez les patients obèses. Cela s'explique notamment par l'association de l'obésité avec le syndrome métabolique ou la stéatose hépatique : augmentation de l'hépatotoxicité du méthotrexate, augmentation de la néphrotoxicité de la ciclosporine [7].

Dans les différentes études, la réponse aux traitements systémiques et biologiques était diminuée chez les patients obèses [7]. Une méta-analyse a évalué l'impact de l'obésité sur l'efficacité des anti-TNF α chez des patients avec différentes maladies inflammatoires. Les patients obèses avec un psoriasis ou un rhumatisme psoriasique avaient un risque augmenté de 57 % d'être en échec de traitement (OR 1,57 ; IC95 % : 1,30-1,89) [8]. Dans l'étude ECLIPSE, la réponse au traitement était diminuée chez les patients obèses. À la semaine 48, le PASI 90 était atteint par 88,1 % des patients avec un poids normal traités par guselkumab *versus* 75,2 % de ceux traités par secukinumab et chez les patients obèses : 82,5 % *versus* 65,3 % [9]. Dans l'étude comparant l'ixekizumab à l'éta nercept et au placebo, les patients obèses avaient également une réponse diminuée par rapport à ceux avec un poids normal, avec atteinte du PASI 90 sous ixekizumab et éta nercept respectivement pour 72,6 % et 30,8 % des patients de moins de 80 kg et 52,7 % et 11,6 % des patients de plus de 100 kg [10].

L'impact de l'obésité peut aussi être apprécié par les études de registre. Une étude espagnole basée sur le registre BIOBADADERM a étudié l'impact de l'IMC sur les traitements systémiques conventionnels et biologiques [11]. En analyse multivariée, une augmentation de 5 unités de l'IMC était associée à un risque accru de 12 % d'arrêter le traitement en raison d'un manque d'efficacité et de 17 % d'avoir un effet indésirable, quelle que soit la molécule utilisée. Les données du registre BioCAPTURE permettaient d'analyser la persistance du traitement. Un IMC élevé était prédictif d'un arrêt de l'éta nercept et l'ustekinumab pour manque d'efficacité [12]. Dans le registre PSOBIOTEQ, les prescriptions de biothérapies étaient différentes selon que le patient était obèse ou non (molécules les plus prescrites : adalimumab, ustekinumab et éta nercept), la persistance du traitement était diminuée, principalement à cause d'un manque d'efficacité [13].

Impact des traitements du psoriasis sur le poids

Une méta-analyse a analysé l'effet des biothérapies sur le poids. Six études ont été incluses représentant 862 patients et évaluant les anti-TNF α , l'ustekinumab et le secukinumab [14]. L'adalimumab était associé à la plus grande prise de poids, suivi de l'infliximab puis de l'éta nercept. L'ustekinumab et le secukinumab n'avaient pas d'effet sur le poids. Lors des essais cliniques UNCOVER 1, 2 et 3, le poids n'était pas impacté par le traitement par ixekizumab à la semaine 60 [15]. Au contraire, l'apremilast était associé à une perte de poids dans les études de phase III. Sur les 1 184 patients inclus et suivis pendant 156 semaines, 21,9 % d'entre eux avaient perdu plus de 5 % de leur poids à l'inclusion [16]. Aucune donnée concernant le poids n'est encore disponible chez les patients traités par anti-IL23.

Revue générale

Psoriasis et obésité : les recommandations de traitement

Concernant les traitements systémiques chez les patients obèses, les recommandations françaises du groupe psoriasis (GRPso) proposent d'utiliser la photothérapie en augmentant prudemment et graduellement les doses d'UV (grade C), ou le méthotrexate en surveillant de près le bilan hépatique (grade C), de considérer l'acitrétine (grade C) et d'éviter la ciclosporine (avis d'expert) [17]. Pour les biothérapies, elles recommandent de préférer l'ustekinumab (grade C, car dosage adapté au poids et pas de gain de poids sous traitement) et, en cas d'échec, l'ixekizumab (grade C) avant les anti-TNF α , le secukinumab et l'aprémilast (avis d'expert).

Il est à noter que ces recommandations ont été faites avant l'arrivée des anti-IL23 et que le niveau de preuve est limité. Les critères de choix de traitement dans cette population comporteront l'efficacité du traitement, la tolérance, l'éventuelle prise de poids avec certaines molécules et l'effet des traitements sur le risque cardiovasculaire.

Psoriasis et obésité : prise en charge en consultation de dermatologie

Lors du bilan initial d'un patient avec un psoriasis, il est recommandé de mesurer le poids et la taille pour calculer l'IMC, de mesurer la tension artérielle ainsi que le périmètre abdominal. Cette mesure du tour de taille est importante car l'adiposité centrale est associée aux maladies

cardiovasculaires et/ou au syndrome métabolique. Pour dépister le syndrome métabolique, un bilan lipidique et une glycémie à jeun seront prescrits [18]. Les critères diagnostiques du syndrome métabolique sont rappelés dans le **tableau I**. En cas d'obésité, le patient pourra être orienté vers un diététicien ou un nutritionniste. Une chirurgie bariatrique sera à envisager pour les patients ayant un IMC supérieur à 40 [16].

Différents conseils peuvent être donnés aux patients avec un syndrome métabolique :

- pratiquer une activité physique de type aérobie (marche rapide, jogging, cyclisme, natation...) au moins 30 minutes par jour 5 fois par semaine ;
- augmenter la consommation de fruits et légumes (5 portions ou plus par jour dans l'idéal), privilégier les aliments riches en oméga-3 (thon, saumon, noix...) et en oméga-9 (avocat, huile d'olive...) et éviter ceux riches en

POINTS FORTS

- L'obésité est une comorbidité fréquente du psoriasis.
- Elle amplifie l'inflammation systémique et locale et constitue un facteur de risque indépendant de psoriasis.
- La réponse au traitement est diminuée chez les patients obèses et les effets secondaires sont plus fréquents.
- Les anti-TNF α sont associés à une prise de poids, l'aprémilast à une perte de poids et les autres biothérapies n'ont pas d'effet sur le poids.
- La mesure du poids, le calcul de l'IMC et la mesure du périmètre abdominal doivent faire partie du bilan initial et du suivi du patient avec un psoriasis.

graisses saturées (charcuterie, pâtisserie, sodas, fromage et viandes grasses, plats préparés...), diminuer l'apport calorique, limiter le sel ;
– éviter le tabac et l'alcool.

Effet de la perte de poids sur l'évolution du psoriasis

La perte de poids est souhaitable chez les patients obèses avec un psoriasis car elle permettrait de diminuer l'inflammation systémique. L'effet de la perte de poids sur le psoriasis a été étudié dans une revue de la littérature incluant 10 essais cliniques [19]. Les études évaluaient généralement l'effet d'une alimentation hypocalorique, avaient souvent un effectif limité et l'évaluation était faite entre 4 et 24 semaines après l'inclusion. La perte de poids s'accompagnait généralement d'une diminution du PASI.

Dans l'étude de Naldi *et al.*, 300 patients étaient inclus et recevaient un traitement systémique avec en plus une prise en charge nutritionnelle et physique pour le groupe expérimental, ou une simple information pour le groupe contrôle. À la semaine 20, les patients du groupe intervention avaient une diminution moyenne du PASI de 48 % comparée à 25,5 % dans le groupe contrôle ($p = 0,02$) [20].

Périmètre abdominal > 94 cm pour un homme, > 80 cm pour une femme
Triglycérides > 1,50 g/L ou traitement
HDL cholestérol < 0,40 g/L pour un homme, < 0,50 g/L pour une femme ou traitement
Hypertension artérielle $\geq$ 130/85 mmHg ou traitement
Hyperglycémie > 1 g/L ou traitement

Tableau I : Diagnostic du syndrome métabolique $\geq$ 3 des anomalies ci-dessus.

Dans l'étude d'Al-Mutairi et Nour, 262 patients étaient randomisés pour recevoir un anti-TNF α $\pm$ un régime hypocalorique (< 1000 kcal/j). À la semaine 24, les patients du groupe intervention avaient perdu 12,1 kg en moyenne et le PASI s'était amélioré de 84 %, comparé à 1,5 kg et 69 % dans le groupe contrôle ($p < 0,001$) [21].

Une étude de cohorte sur base de données a analysé les effets de la chirurgie bariatrique sur le poids : le *by-pass* gastrique était associé à un risque plus faible d'apparition de psoriasis et améliorerait le pronostic du psoriasis [16].

Conclusion

Les patients avec un psoriasis souffrant d'obésité sont de plus en plus nombreux. Leur prise en charge est spécifique car les traitements sont souvent moins efficaces, avec des effets secondaires plus fréquents. Il faut malgré tout veiller à ne pas les sous-traiter car le psoriasis, en altérant l'image corporelle, peut aggraver l'obésité. La prise en charge est multidisciplinaire, en veillant notamment à dépister le syndrome métabolique.

BIBLIOGRAPHIE

- CHIRICOZZI A, GISONDI P, GIROLOMONI G. The pharmacological management of patients with comorbid psoriasis and obesity. *Expert Opin Pharmacother*, 2019;20:863-872.
- PHAN C, SIGAL ML, LHAFI M *et al*. Metabolic comorbidities and hypertension in psoriasis patients in France. Comparisons with French national databases. *Ann Dermatol Venereol*, 2016;143:264-274.
- SETTY AR, CURHAN G, CHOI HK. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med*, 2007;167:1670-1675.
- SNEKVIK I, SMITH CH, NILSEN TIL *et al*. Obesity, Waist Circumference, Weight Change, and Risk of Incident Psoriasis: Prospective Data from the HUNT Study. *J Invest Dermatol*, 2017;137:2484-2490.
- JENSEN P, SKOV L. Psoriasis and Obesity. *Dermatol Basel Switz*, 2016;232:633-639.
- KUNZ M, SIMON JC, SAALBACH A. Psoriasis: Obesity and Fatty Acids. *Front Immunol*, 2019;10:1807.
- CARRASCOSA JM, ROCAMORA V, FERNANDEZ-TORRES RM *et al*. Obesity and psoriasis: inflammatory nature of obesity, relationship between psoriasis and obesity, and therapeutic implications. *Actas Dermosifiliogr*, 2014;105:31-44.
- SINGH S, FACCIOUSSO A, SINGH AG *et al*. Obesity and response to anti-tumor necrosis factor- α agents in patients with select immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. *PloS One*, 2018;13:e0195123.
- BLAUVELT A, ARMSTRONG AW, LANGLEY RG *et al*. Efficacy of guselkumab versus secukinumab in subpopulations of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from the ECLIPSE study. *J Dermatol Treat*, 2021;1-8.
- REICH K, PUIG L, MALLBRIS L *et al*. The effect of bodyweight on the efficacy and safety of ixekizumab: results from an integrated database of three randomised, controlled Phase 3 studies of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31:1196-1207.
- CARRASCOSA JM, VILAVELLA M, GARCIA-DOVAL I *et al*. Body mass index in patients with moderate-to-severe psoriasis in Spain and its impact as an independent risk factor for therapy withdrawal: results of the Biobadaderm Registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28:907-114.
- ZWEEGERS J, VAN DEN REEK JMPA, VAN DE KERKHOF PCM *et al*. Body mass index predicts discontinuation due to ineffectiveness and female sex predicts discontinuation due to side-effects in patients with psoriasis treated with adalimumab, etanercept or ustekinumab in daily practice: a prospective, comparative, long-term drug-survival study from the BioCAPTURE registry. *Br J Dermatol*, 2016;175:340-347.
- ASSAN F, TUBACH F, ARLEGUI H *et al*. First-Line Biologic Therapy and Obesity in Moderate-to-Severe Psoriasis: Results from the Prospective Multicenter Cohort Psobioteq. *Dermatology*, 2021;237:338-346.
- WU MY, YU CL, YANG SJ *et al*. Change in body weight and body mass index in psoriasis patients receiving biologics: A systematic review and network meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2020;82:101-109.
- EGERBERG A, WU JJ, KORMAN N *et al*. Ixekizumab treatment shows a neutral impact on cardiovascular parameters in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results from UNCOVER-1, UNCOVER-2, and UNCOVER-3. *J Am Acad Dermatol*, 2018;79:104-109.e8.
- ELMETS CA, LEONARDI CL, DAVIS DMR *et al*. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:1073-1113.
- AMATORE F, VILLANI AP, TAUBER M *et al*. French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:464-483.
- RICHARD MA, Groupe de recherche sur le psoriasis de la Société française de dermatologie. [Psoriasis: Initial assessment and practical therapy evaluation]. *Ann Dermatol Venereol*, 2019;146:440-449.
- ALOTAIBI HA. Effects of Weight Loss on Psoriasis: A Review of Clinical Trials. *Cureus*, 2018;10:e3491.
- NALDI L, CONTI A, CAZZANIGA S *et al*. Diet and physical exercise in psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*, 2014;170:634-642.
- AL-MUTAIRI N, NOUR T. The effect of weight reduction on treatment outcomes in obese patients with psoriasis on biologic therapy: a randomized controlled prospective trial. *Expert Opin Biol Ther*, 2014;14:749-756.

L'auteur a déclaré des liens d'intérêts avec AbbVie, Lilly, Janssen-Cilag, Pfizer.