

REVUE DE PRESSE

Aux confins de la dermatologie



→ PH. BERBIS

Service de Dermatologie, Hôpital Nord, MARSEILLE.

Toll-like receptor 9 (TLR9) : une future cible pour le traitement de la sclérodémie ?

FANG F, GONCALVES MARANGONI R, ZHOU X *et al.* Toll-like Receptor 9 Signaling Is Augmented in Systemic Sclerosis and Elicits Transforming Growth Factor β -Dependent Fibroblast Activation. *Arthritis Rheumatol*, 2016;68:1989-2002.

L'expression de TLR9 est accrue au sein des fibroblastes et des myofibroblastes de la peau sclérodermique. Il existe de plus des signes d'activation de ce récepteur dans ces lésions fibrotiques. Dans un modèle expérimental de fibrose murine, l'augmentation des TLR9, primitivement au sein des myofibroblastes, est temps-dépendante. L'activation du signal TLR9 a une action fibrosante médiée par l'activation autocrine du TGF β endogène. TLR9 pourrait ainsi être une cible thérapeutique dans de futurs traitements de la sclérodémie. Expérimentalement, les effets pro-fibrotiques médiés par TLR9 sont bloqués par le bortézomib, inhibiteur du protéasome.

Le chromosome X est bien impliqué dans le déterminisme des maladies auto-immunes (MAI)

LIU K, KURIEN BT, ZIMMERMAN SL *et al.* X Chromosome Dose and Sex Bias in Autoimmune Diseases: Increased Prevalence of 47, XXX in Systemic Lupus Erythematosus and Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol*, 2016;68:1290-1300.

La forte prévalence féminine des MAI est encore mal comprise. Un effet chromosome X est fortement suspecté. Cette étude a étudié la prévalence du génotype 47 XXX chez des femmes atteintes de lupus systémique (LS) et de sclérodémie, comparativement à une population contrôle. Le génotype 47 XXX était noté 7 fois dans un groupe de 2826 patientes atteintes de LS, 3 fois dans un groupe de 1033 patientes atteintes de sclérodémie. La prévalence de 47 XXX dans la population contrôle était significativement plus faible (2 sur 7074) ($p = 0,003$).

Atteinte aortique inflammatoire de la maladie de Behçet (MB) : à évoquer et rechercher au moindre doute

DESBOIS AC, WECHSLER B, CACOUB P *et al.* Aortic inflammatory lesions in Behçet's disease. *Rev Med Interne*, 2016;37:230-238.

Les vasculites artérielles ne sont pas exceptionnelles dans la MB et en font la gravité potentielle. Les localisations les plus fréquentes sont l'atteinte aortique et fémorale. Le sujet jeune de sexe masculin serait plus particulièrement exposé.

Les auteurs font le point sur l'atteinte aortique pouvant mettre en jeu le pronostic vital en cas de retard de traitement. Les lésions anévrismales ("aphtes artériels") sont les plus fréquentes et touchent plus volontiers l'aorte abdominale. Des lésions sténosantes sont possibles également. L'atteinte aortique diffuse est, en revanche, beaucoup plus rare que dans la maladie de Horton. Les signes cliniques qui doivent attirer l'attention sont des douleurs abdominales, thoraciques, lombaires fébriles. Le début peut être asymptomatique. Un syndrome biologique inflammatoire marqué est constamment associé. L'atteinte aortique de la MB est une urgence médico-chirurgicale (corticoïdes, immunosuppresseurs, chirurgie).

Vasculites leucocytoclasiques (VL) : ne pas oublier les causes infectieuses bactériennes

MORENO MARTÍNEZ MJ, PALMA SÁNCHEZ D, PEÑAS MARTÍNEZ E *et al.* Leukocytoclastic vasculitis and infection. Report of a case. *Reumatol Clin*, 2016.doi:10.1016/j.reuma.2016.04.002. [Epub ahead of print].

La démarche étiologique face à une VL s'oriente prioritairement vers des causes immunologiques, médicamenteuses, virales ou néoplasiques.

L'observation d'une VL contemporaine d'une urétrite à *Ureaplasma urealyticum* et sa régression complète avec le traitement antibiotique seul renforce la nécessité de penser aux causes infectieuses bactériennes dans la démarche étiologique d'une VL.

Anti-C1q : un nouveau marqueur d'activité du lupus systémique (LS) ?

STOJAN G, PETRI M. Anti-C1q in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2016;25:873-877.

C1q est le premier élément de la cascade du complément. Les auto-anticorps anti-C1q peuvent être mis en évidence dans

REVUE DE PRESSE

Aux confins de la dermatologie

plusieurs pathologies auto-immunes, notamment la vasculite urticarienne hypocomplémentémique. Au cours du LS, les Ac anti-C1q sont, au même titre que les anti-ADN, fortement associés à la néphropathie lupique. Il existe une corrélation entre les taux plasmatiques d'Ac anti-C1q et l'évolutivité rénale du lupus, l'ascension des taux étant prédictive d'une rechute évolutive. L'absence de méthode standardisée de mise en évidence rend cependant ce dosage encore difficile à utiliser en pratique courante.

Tocilizumab (TCZ) dans le traitement des artérites inflammatoires

RÉGENT A, REDEKER S, DEROUX A *et al.* Tocilizumab in Giant Cell Arteritis: A Multicenter Retrospective Study of 34 Patients. *J Rheumatol*, 2016;43:1547-1552.

LORICERA J, BLANCO R, HERNÁNDEZ JL *et al.* Tocilizumab in giant cell arteritis: Multicenter open-label study of 22 patients. *Semin Arthritis Rheum*, 2015;44:717-723.

LORICERA J, BLANCO R, HERNÁNDEZ JL *et al.* Tocilizumab in patients with Takayasu arteritis: a retrospective study and literature review. *Clin Exp Rheumatol*, 2016;34 (3 Suppl 97):S44-53.

1. Maladie de Horton (MH)

Le TCZ est un anticorps monoclonal humanisé anti-récepteurs à l'interleukine 6. Son intérêt dans le traitement de la MH a récemment été évalué. Loricera *et al.* rapportent les résultats d'une étude multicentrique ouverte ayant inclus 22 patients traités par TCZ à raison de 8 mg/kg/mois. 19 ont présenté une rémission rapide et prolongée permettant une réduction très significative des doses de corticoïdes. Dans 3 cas cependant, une neutropénie sévère a été observée, conduisant dans un cas à un décès par endocardite infectieuse.

Régent *et al.* rapportent une étude rétrospective multicentrique française ayant inclus 34 patients et montrant une efficacité dans 28 cas. Ici encore, les auteurs notent un décès et 3 effets secondaires sévères ayant conduit à stopper le TCZ. Le TCZ est efficace comme alternative au traitement de MH résistantes ou corticodépendantes. Son profil de tolérance doit cependant être mieux précisé.

2. Maladie de Takayasu (MT)

Huit femmes d'âge moyen 36 ans, présentant une MT, corticothérapées, résistant à des traitements immunosuppresseurs classiques ou biologiques, ont été traitées par TCZ. Une amélioration très significative a été observée au cours des 3 pre-

miers mois dans 7 cas. Après un suivi moyen de 15 mois, les 7 patientes sont restées asymptomatiques sous traitement, avec dans tous les cas une réduction significative de la corticothérapie. Un cas de lupus induit a cependant été observé.

Pneumopathie interstitielle sclérodermique (PIS): intérêt du mycophénolate mofétile (MM)

OWEN C, NGIAN GS, ELFORD K *et al.* Mycophenolate mofetil is an effective and safe option for the management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: results from the Australian Scleroderma Cohort Study. *Clin Exp Rheumatol*, 2016;34 Suppl 100:170-176.

La PIS est une complication sévère de la sclérodermie systémique. Les auteurs ont évalué l'intérêt du MM dans la prise en charge thérapeutique de la PIS.

L'étude a comparé l'évolution des symptômes, mesurée par les modifications de la capacité vitale respiratoire (CVR) chez des patients traités par MM ou par azathioprine (AZA). AZA et MM ont permis une stabilisation de la CVR sur une période de 36 mois de traitement. La tolérance a cependant été globalement meilleure dans le groupe MM (4 arrêts de traitement pour effets secondaires *versus* 13 dans le groupe AZA). Des études prospectives randomisées sont nécessaires pour pouvoir conclure formellement à la supériorité du MM dans la prise en charge de la PIS.

Panniculite lupique (PL): surveiller l'apparition des signes systémiques

ZHAO YK, WANG F, CHEN WN *et al.* Lupus Panniculitis as an Initial Manifestation of Systemic Lupus Erythematosus: A Case Report. *Medicine* (Baltimore), 2016;95:e3429.

La PL est une forme rare de lupus érythémateux. La précession de la PL vers une forme systémique de lupus est rare (10 cas seulement ont été rapportés dans la littérature) et, à ce titre, mérite d'être connue du dermatologue. La femme est plus fréquemment touchée. Tous les âges ont été rapportés, l'âge moyen étant de 22 ans. La plupart des patients avaient des formes multiples de PL.

L'intervalle entre l'apparition de la PL et le début des signes systémiques varie de quelques semaines à 4 ans. L'intérêt d'un traitement par antipaludéens de synthèse, efficace sur la PL, ne semble pas influencer positivement sur le développement des signes systémiques. La PL, particulièrement lorsqu'elle est multicentrique, doit être régulièrement évaluée à la recherche de signes systémiques lupiques ultérieurs. Des études prospectives permettront de mieux préciser la réalité de cette association.

Hydroxychloroquine (HCQ) : intérêt dans la prévention des complications materno-fœtales du syndrome des antiphospholipides (SAPL).

BERTOLACCINI ML, CONTENTO G, LENNEN R *et al.* Complement inhibition by hydroxychloroquine prevents placental and fetal brain abnormalities in antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun*, 2016;doi:10.1016/j.jaut.2016.04.008. [Epub ahead of print]

Malgré la prescription d'aspirine et d'héparine en préventif au cours des grossesses des femmes atteintes de SAPL, il existe 20 à 30 % d'échecs, d'où la nécessité d'explorer d'autres pistes thérapeutiques. L'HCQ a des propriétés anti-inflammatoires, antiagrégantes et immunorégulatrices. *In vitro*, l'HCQ inhibe partiellement l'effet inhibiteur des APL sur la migration cellulaire trophoblastique. Des modèles animaux suggèrent un rôle protecteur de l'HCQ dans les complications obstétricales des SAPL. Sur modèle murin de SAPL, l'HCQ prévient l'insuffisance placentaire mais aussi les anomalies de développement du cerveau fœtal. L'HCQ inhibe l'activation du complément.

Les données cliniques sont cependant très pauvres sur le sujet. Une seule étude de cohorte est disponible. Dans cette étude, les taux d'avortements spontanés ne différaient pas entre le groupe traité par HCQ et le groupe non traité. Un panel d'experts a cependant considéré que l'adjonction d'HCQ pouvait être envisagée utilement au cours d'une grossesse SAPL en cas d'échec du traitement préventif standard (aspirine, héparine) au cours d'une grossesse antérieure. Des études prospectives sont cependant nécessaires pour déterminer précisément l'intérêt de l'HCQ dans la prévention des complications obstétricales au cours du SAPL.

Prévention primaire des accidents cardiovasculaires (ACV) par aspirine à faible dose au cours du lupus érythémateux systémique (LES)

IUDICI M, FASANO S, GABRIELE FALCONE L *et al.* Low-dose aspirin as primary prophylaxis for cardiovascular events in systemic lupus erythematosus: a long-term retrospective cohort study. *Rheumatology* (Oxford), 2016;55:1623-1630.

Les ACV sont une cause classique de complications, voire de décès, au cours du LES. 167 patients ont été suivis pendant 1 à 14 ans (8 ans en moyenne); 146 ont accepté ce schéma préventif par aspirine faible dose, 21 l'ont refusé.

L'incidence des ACV a été significativement plus faible dans le groupe ayant reçu de l'aspirine (4/1 000/an) *versus* 30/1 000/an dans le groupe sans traitement par aspirine. Des études prospectives contrôlées sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse au demeurant tout à fait intéressante.

Syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) : facteurs prédictifs de lymphome

NOCTURNE G, VIRONE A, NG WF *et al.* Rheumatoid Factor and Disease Activity Are Independent Predictors of Lymphoma in Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol*, 2016;68:977-985.

Cette étude multicentrique cas-témoin française a inclus une cohorte de 101 patients présentant un SGS compliqué d'un lymphome. 86 % étaient des femmes d'âge moyen 57 ans. Dans 99 cas, il s'agissait d'un lymphome B, localisé dans 50 % des cas au sein des glandes salivaires. En analyse multivariée, les facteurs prédictifs suivants ont été retenus : présence d'un facteur rhumatoïde, C4 abaissé, cryoglobulinémie, lymphopénie, SGS actif. Aucun traitement antérieur du SGS n'était retenu comme facteur prédictif.

Sclérodémie systémique : rôle du microbiote intestinal?

VOLKMAN ER, CHANG YL, BARROSO N *et al.* Association of Systemic Sclerosis With a Unique Colonic Microbial Consortium. *Arthritis Rheumatol*, 2016;68:1483-1492.

Ce travail a comparé la composition microbienne colique de 17 patients atteints de sclérodémie systémique comparativement à des sujets contrôles. L'hypothèse d'une influence de la prolifération de certaines espèces bactériennes, notamment sur les manifestations digestives de la sclérodémie, était avancée. Une différence de composition significative a été mise en évidence dans la composition du microbiote intestinal entre les deux populations : diminution de la flore commensale et élévation de la densité en bactéries pathogènes telles que *Fusobacteria* et *Proteobacteria*, *Bacteroides fragilis*. Cette surdensité est encore plus nette chez les patients sclérodermiques présentant une atteinte digestive. Ces données doivent être confirmées sur des études de plus grande échelle mais font évoquer le rôle d'un déséquilibre du microbiote intestinal dans le déterminisme immunopathologique de la sclérodémie, et plus largement des pathologies auto-immunes.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.