

## REVUE DE PRESSE

## Aux confins de la dermatologie



→ PH. BERBIS

Service de Dermatologie, Hôpital Nord, MARSEILLE.

## 1. Syndrome dysmétabolique : une pathologie fortement associée à des pathologies qui intéressent le dermatologue

### Adiponutrine : un rôle clé dans l'évolution de la stéatose hépatique compliquant le syndrome dysmétabolique ?

FUCHS CD *et al.* Role of metabolic lipases and lipolytic metabolites in the pathogenesis of NAFLD. *Trends Endocrinol Metab*, 2014;25:576-585.

De nombreuses études ont établi l'association significative du psoriasis avec le syndrome dysmétabolique (obésité, hyperlipidémie, diabète de type 2, hypertension artérielle), responsable de complications hépatiques regroupées sous l'acronyme NAFLD (*non-alcoholic fatty liver disease*).

Les NAFLD comprennent la stéatose hépatique simple, la stéatose hépatique inflammatoire et, dans les formes les plus avancées, la fibrose hépatique, la cirrhose et enfin le cancer du foie. Le dermatologue doit donc s'intéresser aux progrès conceptuels et thérapeutiques de cette comorbidité potentielle du psoriasis. La pathogénie des NAFLD est encore mal connue.

Les lipases sont actuellement au centre de cette pathologie en tant qu'acteurs centraux de la lipolyse intracellulaire, les produits de la lipolyse induisant, notamment les acides gras libres, entraînent une hépatotoxicité par un phénomène appelé lipoapoptose. Parmi l'ensemble des lipases, l'adiponutrine est celle qui retient aujourd'hui le plus l'attention des chercheurs. Il existe en effet un polymorphisme génétique concernant le gène qui code pour cette enzyme qui pourrait expliquer la prédisposition aux NAFLD. La modulation de l'activité de cette lipase pourrait constituer un axe de développement thérapeutique pour prévenir le risque de fibrose, voire de cirrhose, chez les patients présentant une stéatose hépatique. Par ailleurs, la détermination de génotypes particuliers permettrait une prévention et un dépistage accrus chez les sujets particulièrement à risque.

Une autre piste de recherche et de développement est la modulation de certains récepteurs nucléaires (PPAR, FXR) dont les effets anti-inflammatoires et antifibrotiques sont connus. À titre d'exemple, les fibrates sont des agonistes des PPARs, mais leur utilisation n'a pas été validée dans la prise en charge des NAFLD.

### Des perspectives dans le traitement de la stéatose hépatique non alcoolique ?

KAHAL H *et al.* Glucagon-like peptide-1 analogue, liraglutide, improves liver fibrosis markers in obese women with polycystic ovary syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014;81:523-528.

La stéatose hépatique non alcoolique est associée fréquemment à deux pathologies qui intéressent le dermatologue, l'une directement (psoriasis), l'autre indirectement (syndrome des ovaires micropolykystiques).

Le liraglutide est un peptide de synthèse proche du glucagon. Cette molécule induit la sécrétion d'insuline glucose-dépendante et entraîne une perte de poids chez les sujets obèses. Le liraglutide a entraîné une diminution de la stéatose hépatique non alcoolique dans des essais précliniques. Cette molécule a également montré son efficacité dans la prise en charge du diabète de type 2. Ce travail rapporte les résultats d'un essai prospectif, d'une durée de 6 mois, chez des patientes présentant un syndrome des ovaires micropolykystiques comparativement à des sujets contrôles. 35 % des patientes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques présentaient une stéatose hépatique non alcoolique vs aucune patiente dans le groupe contrôle. Au terme des 6 mois, les taux sériques de procollagène de type III (marqueur de fibrose hépatique) avaient significativement diminué dans le groupe syndrome des ovaires micropolykystiques alors qu'aucune modification n'était observée dans le groupe témoin.

### Hidradénite suppurative : association au syndrome dysmétabolique, des évidences

- GOLD DA *et al.* The prevalence of metabolic syndrome in patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:699-703.
- MILLER IM *et al.* Association of Metabolic Syndrome and Hidradenitis Suppurativa. *JAMA Dermatol*, 2014;150:1273-1280.

Cette étude rétrospective a évalué la prévalence du syndrome dysmétabolique chez 366 patients présentant une hidradénite suppurative (HS) appariés à des sujets de contrôle. La prévalence du syndrome métabolique dans le groupe HS était de 50,6 % vs 30 % dans le groupe contrôle. Les conclusions de l'étude de Miller vont dans le même sens (358 patients présentant une HS vs 14 851 contrôles : association au syndrome dysmétabolique significativement plus fréquente dans le groupe HS (OR 3,89 vs 2,08). La différence était particulièrement significative pour le diabète (OR 6,38). Les patients hospitalisés avaient un OR plus élevé que ceux pris en charge en ambulatoire, laissant supposer un lien entre la sévérité de l'HS et la prévalence du syndrome dysmétabolique.

## REVUE DE PRESSE

## Aux confins de la dermatologie

**Irradiation ultraviolette : rôle bénéfique sur l'obésité et le syndrome dysmétabolique ?**

GELDENHUYS S *et al.* Ultraviolet radiation suppresses obesity and symptoms of metabolic syndrome independently of vitamin D in mice fed a high-fat diet. *Diabetes*, 2014;63:3759-3769.

L'effet bénéfique des UV sur le psoriasis est connu depuis de nombreuses années. L'association fréquente du psoriasis au syndrome dysmétabolique a suscité ce travail expérimental original visant à évaluer, sur un modèle de souris obèses, l'influence de l'irradiation ultraviolette et de la supplémentation en vitamine D3 sur le développement de l'obésité et du syndrome dysmétabolique. L'irradiation à long terme de doses érythémateuses d'UV inhibe significativement sur ce modèle le développement de l'obésité, de l'intolérance glucidique, de la résistance à l'insuline et de la stéatose hépatique. La supplémentation en vitamine D n'apporte en revanche aucun bénéfice particulier. Le mécanisme d'action des UV semble donc indépendant de leur effet sur la synthèse cutanée de vitamine D, et pourrait passer par l'induction sur la synthèse de facteurs tels que l'oxyde nitrique.

**2. Vitamine D : un rôle encore discuté dans l'évolution et la prise en charge de certaines pathologies****Y a-t-il un intérêt à supplémenter en vitamine D les patientes souffrant de vaginose bactérienne récidivante ?**

TURNER AN *et al.* A blinded, randomized controlled trial of high-dose vitamin D supplementation to reduce recurrence of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*, 2014;211:479.

La vaginose bactérienne récidivante peut intéresser le dermatologue par son association fréquente à des symptômes vulvaires. Une carence en vitamine D a été associée par certains auteurs à la fréquence des vaginoses bactériennes récidivantes.

Le but de cette étude était d'évaluer l'intérêt d'une supplémentation par une forte dose de vitamine D chez des patients souffrant de vaginoses bactériennes récidivantes. Il s'agissait d'une étude contrôlée, randomisée contre placebo en double insu. 128 femmes présentant des vaginoses bactériennes récidivantes ont été traitées par métronidazole pendant 7 jours et randomisées concernant l'adjonction de vitamine D. Le groupe traité recevait neuf doses de 50 000 UI de vitamine D réparties sur une période de 24 semaines. Le groupe contrôle recevait un placebo pendant le même période. Les taux de base plasmatiques en vitamine D3 étaient comparables entre les deux groupes avant traitement. Au terme des 24 semaines, la prévalence des vaginoses bactériennes était supérieure dans le

groupe traité par vitamine D par rapport au groupe contrôle. Il ne semble donc pas y avoir intérêt à supplémenter en vitamine D les femmes présentant une vaginose bactérienne récidivante.

**Rôle de la vitamine D dans les défenses antimicrobiennes épidermiques du pied diabétique : un rôle thérapeutique adjuvant futur dans les maux perforants ?**

GONZALEZ-CURIEL I *et al.* 1,25-dihydroxyvitamin D3 induces LL-37 and HBD-2 production in keratinocytes from diabetic foot ulcers promoting wound healing: an in vitro model. *PLoS ONE*, 2014;9:e111355.

Les maux perforants plantaires sont une source fréquente et souvent sévère de morbidité chez le diabétique mal équilibré. La surinfection est une cause connue de retard à la cicatrisation. Il a été récemment montré que la densité en peptides antimicrobiens épidermiques était significativement réduite au sein des maux perforants plantaires, favorisant ainsi la pérennisation de l'infection. *In vitro*, l'adjonction de vitamine D3 dans le milieu de culture de kératinocytes provenant de maux perforants plantaires augmente significativement l'expression des gènes codant pour certains peptides antimicrobiens, avec pour conséquence une augmentation de la concentration de ces peptides dans le surnageant de culture. Ce surnageant possède ainsi des propriétés antimicrobiennes démontrées, notamment contre *Escherichia coli*, et de plus favorise très fortement la migration des kératinocytes et donc la cicatrisation.

Ces résultats, qui doivent bien sûr être confirmés, ouvrent des perspectives pour d'éventuels traitements topiques adjuvants potentiels à base de vitamine D dans la prise en charge des maux perforants plantaires, visant à réduire le risque infectieux et à favoriser l'épidermisation.

**Sujets obèses : un plus grand besoin en vitamine D ?**

- POURSHAHIDI LK. Vitamin D and obesity: current perspectives and future directions. *Proc Nutr Soc*, 2014;31:1-10.
- LEE SH *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D levels, obesity and the metabolic syndrome among Korean children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2013;23:785-791.

Des données récentes tendent à montrer l'existence d'un déficit en vitamine D chez les patients présentant un syndrome dysmétabolique, une insulino-résistance, une obésité. Une corrélation semble davantage exister entre l'index de masse corporelle et la carence en vitamine D. Une étude épidémiologique ayant inclus 1 660 enfants a montré des taux sériques de vitamine D3 significativement plus bas chez les enfants obèses.

Les causes de ce déficit sont probablement multifactorielles : séquestration de la vitamine D au sein du tissu adipeux en

excès, dilution volumique, moindre activité des sujets obèses en plein air.

Ces données doivent cependant être confirmées avant de statuer s'il y a lieu de tenir compte du poids de la masse grasseuse pour ajuster les besoins quotidiens en vitamine D. Enfin, les liens entre obésité, déficit en vitamine D et psoriasis sont à étudier compte tenu, d'une part, de l'efficacité de cette vitamine dans le traitement de cette dermatose et, d'autre part, l'association fréquente avec le syndrome dysmétabolique.

Pour autant, même si une tendance se dessine, il est encore trop tôt pour conclure formellement sur les liens de causalité entre carence en vitamine D et prédisposition à l'obésité et au syndrome métabolique. En effet, certains travaux n'ont pas conclu au bénéfice d'une supplémentation vitamine D. Les liens, pour intéressants qu'ils soient, restent encore conceptuels.

### 3. La peau des diabétiques : un marqueur de l'équilibre du diabète

#### Corrélation entre la concentration en mélanine intraépidermique et l'existence d'une microangiopathie et/ou d'une neuropathie chez le diabétique

MACKIEWICZ-WYSOCKA M *et al.* Lower melanin content in the skin of type 1 diabetic patients and the risk of microangiopathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2014;122:231-235.

La peau du diabétique est caractérisée par une perte de l'élasticité, une xérose, un prurit, des troubles sudoraux.

Cette étude a analysé la corrélation entre la teneur épidermique en mélanine et la qualité de l'équilibre du diabète chez 105 patients diabétiques de type 1 insulino-dépendants comparés à 53 sujets contrôles appariés, notamment quant à la prévalence de complications telles que la microangiopathie ou la neuropathie.

La teneur épidermique en mélanine a été mesurée de manière non invasive (Mexameter). Un index de pigmentation mélanique a été déterminé au niveau de la joue, de l'avant-bras et du dos du pied. Les patients diabétiques de type 1 ont un index de pigmentation mélanique significativement inférieur à celui des sujets contrôles (dos du pied principalement). L'index de pigmentation mélanique mesuré au niveau des avant-bras est par ailleurs inversement corrélé avec la dose quotidienne d'insuline nécessaire pour équilibrer le diabète. Un index de pigmentation mélanique bas est par ailleurs significativement associé à une neuropathie diabétique et/ou à une rétinopathie diabétique. Au total, l'index de pigmentation de la peau pourrait être un reflet de l'équilibre du diabète.

#### pH cutané et contrôle glycémique chez les diabétiques de type 1

MACKIEWICZ-WYSOCKA M *et al.* Skin pH Is Lower in Type 1 Diabetes Subjects and Is Related to Glycemic Control of the Disease. *Diabetes Technol Ther*, 2014 Oct 10. [Epub ahead of print]

Le pH cutané a été mesuré comparativement chez 105 patients diabétiques de type 1 et chez 53 sujets contrôles appariés. Les zones de mesure ont été la joue, le dos des avant-bras, le dos des pieds.

Les patients diabétiques avaient un pH significativement plus bas que les sujets contrôles sur les trois zones de mesure. Il existait de plus une corrélation inverse entre le pH cutané et la glycémie à jeun. Les patients présentant une hémoglobine glyquée > 8 avaient un pH cutané significativement plus bas que ceux avec un meilleur contrôle glycémique (différence cependant statistiquement significative uniquement sur le dos du pied).

#### 4. Divers

#### Traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) : la voie transdermique à privilégier ?

STUTE P. Is transdermal menopausal hormone therapy (MHT) associated with an increased cardiovascular risk? *Arch Gynecol Obstet*, 2014;290:617-619.

Le dermatologue est fréquemment amené à suivre les femmes ménopausées pour divers problèmes cutanés (lichen scléro-atrophique vulvaire, alopecie, xérose, héliodermie). Un certain nombre de ces patientes sont sous traitement hormonal substitutif.

L'*American women's health initiative observational study* suit depuis plusieurs années une cohorte de plus de 93 000 femmes âgées de 50 à 70 ans. L'objet de cette étude était de comparer des différents modes d'administration du traitement THS sur la survenue d'événements cardiovasculaires (ECV : maladie coronarienne, accident vasculaire cérébral). 41 721 femmes ont été interrogées (durée moyenne du THS : 10 ans). Les résultats montrent que, par rapport au traitement *per os* (estrogènes classiques plus progestogène), l'administration transdermique des estrogènes est associée à une diminution (non significative cependant) de la fréquence des ECV.

Cependant, il n'y avait pas de différence significative concernant la mortalité globale entre les deux groupes. Il faut noter en revanche que le groupe estrogène transdermique était de faible effectif, ce qui relativise significativement la portée de ces conclusions.

## REVUE DE PRESSE

## Aux confins de la dermatologie

**Herpès virus de type 2 et risque de cancer du col de l'utérus : mythe ou réalité ?**

CAO S *et al.* Herpes simplex virus type 2 and the risk of cervical cancer : a meta-analysis of observational studies. *Arch Gynecol Obstet*, 2014;290:1059-1066.

Certains HPV (*human papillomavirus* – HPV 16 notamment) sont actuellement clairement identifiés comme des facteurs à l'origine du cancer du col de l'utérus. Le rôle d'herpès virus de type 2 a pu être également évoqué par certaines études, mais ce lien est nettement plus discuté. Cette méta-analyse se propose d'apporter des éléments pour clarifier ce rôle. Seize études ont été recensées, totalisant 3 337 patientes traitées et suivies pour cancer du col de l'utérus. Comparées au groupe de patients n'ayant pas d'antécédents d'infection à herpès virus de type 2, l'*odds ratio* pour le cancer du col concernant les patientes aux antécédents d'infection par herpès virus de type 2 était de 1,37 pour les études de cas témoins poolées et de 1,04 (non significatif) pour les études longitudinales dont la puissance est supérieure. Le rôle d'herpès virus de type 2 dans la genèse du cancer du col de l'utérus ne paraît donc pas significatif, réserve faite cependant du faible nombre d'études retenues dans cette méta-analyse.

**Syndrome des ovaires micropolykystiques : pas seulement acné, hirsutisme, alopecie**

PEIGNÉ M, DEWAILLY D. Long term complications of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Ann Endocrinol* (Paris), 2014;75:194-199.

Le syndrome des ovaires micropolykystiques est parfois diagnostiqué chez des femmes en période d'activité génitale devant des pathologies dermatologiques telles que acné, alopecies, hirsutisme. Des complications à long terme de ce syndrome sont par ailleurs importantes à connaître. La principale est l'association au syndrome dysmétabolique avec un risque de diabète gravidique. Sont rapportés fréquemment insulino-résistance, hyperlipidémie, diabète de type 2 et augmentation des risques cardiovasculaires. À plus long terme, a été également rapporté le risque accru de cancer de l'endomètre. Ces éléments sont à connaître et à prendre en compte dans le suivi, la prévention et le dépistage des patientes suivies pour ce syndrome.

**Lactobacillose vaginale : une cause méconnue de prurit vulvaire et de leucorrhées**

VENTOLINI G *et al.* Vaginal lactobacillosis. *J Clinical Gynecol Obstetrics*, 2014;3:81-84.

Les lactobacilles sont les organismes les plus abondants au sein de la flore vaginale normale. La lactobacillose est fréquente

(prévalence de 15 %) et source de confusion avec d'autres pathologies infectieuses, notamment les candidoses vaginales. Elle se manifeste par des leucorrhées en règle inodores, un prurit vulvaire et une dyspareunie. À cette occasion, le dermatologue peut être consulté. Le diagnostic est fait à l'analyse microscopique des leucorrhées, mettant en évidence des lactobacilles abondants et de plus grande taille que les lactobacilles habituels. Le traitement repose sur l'amoxicilline.

**Diabète de type 1, thyroïdite auto-immune : association significative au pemphigus**

PARAMESWARAN A *et al.* Identification of a new disease cluster of Pemphigus vulgaris with autoimmune thyroid disease, rheumatoid arthritis, and type I diabetes. *Br J Dermatol*, 2014 Oct 1 [Epub ahead of print]

C'est la conclusion d'une méta-analyse portant sur plus de 600 cas de pemphigus. La prévalence du diabète de type 1 et de la thyroïdite était significativement supérieure dans le groupe pemphigus par rapport à la population générale. Cela doit être pris en compte dans la prise en charge et la surveillance des patients atteints de pemphigus.

**Prolactine : régulateur endocrine des kératinocytes ? Un rôle dans le psoriasis ?**

KEEN MA, HASSAN I. Serum prolactin levels in psoriasis and its association with disease activity : a case-control study. *Indian J Dermatol*, 2014;59:562-566.

Cette étude a porté sur 60 patients atteints de psoriasis vs 60 contrôles appariés. Les taux sériques de prolactine étaient significativement plus élevés chez les patients atteints de psoriasis ( $p = 0,002$ ). Une corrélation positive entre le taux de prolactine et le PASI était notée. La prolactine joue un rôle sur l'expression de certaine kératine par le kératinocyte. La prolactine stimule la production par le kératinocyte d'interleukine 17 impliquée dans la physiopathologie du psoriasis (Kanda *et al.* *Eur J Immunol*, 2009). Enfin, prolactine est connue pour avoir des effets immunomodulateurs et jouerait un rôle dans certaines pathologies auto-immunes telles que le lupus érythémateux (Shelly *et al.* *Autoimmun Rev*, 2012).

Ces données préliminaires doivent être confirmées par des études complémentaires, mais éclairent les liens étroits qui semblent exister entre hormones, système immunitaire et peau.

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