

## I Revue de presse



# Aux confins de la dermatologie

→ J. FONGUE

Service de Dermatologie, Hôpital Nord, MARSEILLE.

### JAK inhibiteurs : point sur les applications émergentes en dermatologie

CINATS A, HECK E, ROBERTSON L *et al.* Janus Kinase Inhibitors: A review of their emerging applications in dermatology. *Skin Therapy Lett*, 2018;23:5-9.

COTTER DG, SCHAIKIR D, EICHENFIELD L *et al.* Emerging therapies for atopic dermatitis: JAK inhibitors. *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:S53-S62.

BEREKMERI A, MAHMOOD F, WITTMANN M *et al.* Tofacitinib for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*, 2018.

Les inhibiteurs de Janus kinase bloquent des cytokines inflammatoires via la voie JAK-STAT (*Janus kinase-signal transducer and activator of transcription*). Le tofacitinib et le baricitinib sont des traitements approuvés dans la polyarthrite rhumatoïde et le ruxolitinib dans la myélofibrose primitive ou secondaire, la polyglobulie et la thrombocytémie. Les effets secondaires les plus fréquents sont les infections sous tofacitinib et les anémies ou thrombocytémies sous ruxolitinib. En dermatologie, ils semblent être des traitements prometteurs dans le psoriasis et la dermatite atopique. Dans la pelade, le vitiligo, la dermatomyosite, l'efficacité serait intéressante. D'autres indications pourraient voir le jour : lupus, mélanome, lichen, eczéma de contact.

#### >>> JAK inhibiteurs topiques

Les anti-JAK auraient aussi leur intérêt sous forme topique, surtout dans le psoriasis et la dermatite atopique. Ces données doivent être confirmées par des études de phase III et IV plus larges.

### IL-17A : une future cible pour le traitement de la pemphigoïde bulleuse ?

CHAKIEVSKA L, HOLTSCHKE MM, KÜNSTNER A *et al.* IL-17A is functionally relevant and a potential therapeutic target in bullous pemphigoid. *J Autoimmun*, 2018.

L'IL-17A est une cible thérapeutique dans de nombreuses pathologies auto-immunes dont le psoriasis et les spondylarthrites. Il serait impliqué dans le mécanisme inflammatoire de la pemphigoïde bulleuse. En effet, des taux importants d'IL-17A + ont été observés dans les prélèvements sanguins de patients atteints de pemphigoïde bulleuse (PB), les cellules CD3 + seraient la source majeure d'IL-17A.

L'IL-17A active les neutrophiles *in vitro*, des corrélations entre taux d'IL-17A sanguin et activité de la maladie ont été mises en évidence chez la souris atteinte de PB. De plus, une déficience en IL-17A protégerait contre les auto-anticorps de la PB. Enfin, l'inhibition de l'IL-17A réduirait l'induction d'une PB chez la souris. Les anti IL-17A pourraient être un nouveau traitement dans la PB.

### Consommation excessive de sel : un rôle dans les maladies auto-immunes ?

SHARIF K, AMITAL H, SHOENFELD Y *et al.* The role of dietary sodium on autoimmune diseases: The salty truth. *Autoimmun Rev*, 2018. SIGAUX J, SEMERANO L, FAVRE G *et al.* Salt, inflammatory joint disease, and autoimmunity. *Joint Bone Spine*, 2018;85:411-416.

L'étiopathogénie des maladies auto-immunes est mal élucidée, des facteurs environnementaux associés à un terrain génétique favorable pouvant être impliqués. Les infections virales, l'exposition à des polluants, le stress et l'alimentation pourraient avoir un rôle dans la physiopathologie des maladies auto-immunes.

La consommation excessive de sel serait un des facteurs de risque. Des modèles murins ont ainsi pu mettre en évidence que la consommation excessive de sel exacerberait et favoriserait la survenue de certaines maladies auto-immunes comme la sclérose en plaques, le lupus, la polyarthrite rhumatoïde et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Des études observationnelles ont montré une relation entre une consommation excessive de sel et une augmentation du nombre de poussées dans la sclérose en plaques. Cette consommation serait aussi un facteur de risque de polyarthrite rhumatoïde. Des études plus importantes doivent être menées pour confirmer ces données.

### Les statines réduiraient la mortalité dans les maladies systémiques auto-immunes

JORGE AM, LU N, KELLER SF *et al.* The effect of statin use on mortality in systemic autoimmune rheumatic diseases. *J Rheumatol*, 2018.

Cette étude menée sur plus de 4 000 patients atteints de maladies systémiques auto-immunes (lupus, sclérodermie, syndrome de Gougerot-Sjögren, dermatomyosite, polymyosite, connectivite mixte, maladie de Behçet, vascularite à ANCA)

comparait 2 groupes prenant ou non des statines. Les auteurs observent une réduction de la mortalité toutes causes confondues après ajustement sur tous les facteurs confondants dont les facteurs de risque cardiovasculaire. L'initiation d'un traitement par statine réduirait la mortalité des patients atteints de maladies systémiques auto-immunes.

### Les troubles de la pigmentation comme facteurs prédictifs d'ulcères digitaux dans la sclérodermie

LEROY V, HENROT P, BARNETCHE T *et al.* Association of skin hyperpigmentation disorders with digital ulcers in systemic sclerosis: analysis of a cohort of 239 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2018.

La survenue d'ulcères digitaux serait plus fréquente chez les malades présentant des troubles de la pigmentation. Cette étude bordelaise portant sur 239 patients atteints de sclérodermie systémique démontre en analyse multivariée qu'une hyperpigmentation diffuse est associée à une augmentation de la survenue d'ulcères digitaux.

### Traitement de l'hidrosadénite suppurée : intérêt de l'association tétracycline et colchicine

ARMYRA K, KOURIS A, MARKANTONI V *et al.* Hidradenitis suppurativa treated with tetracycline in combination with colchicine: a prospective series of 20 patients. *Int Dermatol*, 2017;56:346-350.

Le traitement de l'hidrosadénite suppurée est un véritable challenge. La minocycline est une tétracycline de seconde génération ayant un effet anti-inflammatoire, antiapoptotique, inhibiteur de la protéolyse et de l'angiogénèse. La colchicine est un inhibiteur mitotique qui diminue de nombreuses voies impliquées dans l'inflammation. De plus, elle inhibe le chimiotaxisme et l'activité des neutrophiles, renforçant son effet anti-inflammatoire. Cette étude évalue l'association de la minocycline 100 mg/j à la colchicine 0,5 mg x2 fois/j pendant 6 mois, suivie par la colchicine seule pendant 3 mois. Les auteurs observaient une amélioration clinique et de la qualité de vie (classification de Hurley et DLQI) chez tous les patients dès le 3<sup>e</sup> mois de traitement avec une efficacité maintenue à 9 mois.

### Hidrosadénite suppurée et pathologie inflammatoire ophtalmologique

SAYGIN D, SYED AU, LOWDER CY. Characteristics of inflammatory eye disease associated with hidradenitis suppurativa. *Eur J Rheumatol*, 2018;5:165-168.

Une revue de la littérature colligeant les cas de pathologie ophtalmologique inflammatoire chronique associée à une hidrosadénite suppurée a été menée. Sept patients sur 20 n'avaient pas d'autre maladie auto-immune associée (dont les

maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, la polyarthrite rhumatoïde, les spondylarthrites, le lupus). Il existerait une association entre hidrosadénite suppurée et pathologie inflammatoire ophtalmologique pouvant entrer dans le cadre d'une dysrégulation auto-immune commune.

### Polychondrite atrophiante : actualités

DION J, LEROUX G, MOUTHON L *et al.* Relapsing polychondritis: What's new in 2017? *Rev Med Int*, 2018;39:400-407.

Cette revue de la littérature fait le point sur cette maladie rare et peu étudiée. La polychondrite atrophiante (PCA) est diagnostiquée cliniquement par des épisodes récurrents d'inflammation cartilagineuse associés à des manifestations systémiques variées (articulaire, oculaire, cardiaque, audio-vestibulaire, cutanée). Son traitement n'est pas codifié. Grâce à une étude en *cluster* à partir d'une série monocentrique de 142 malades, les auteurs décrivent la possibilité d'identifier 3 phénotypes cliniques : forme bénigne, forme respiratoire et forme hématologique.

La forme bénigne est la plus fréquente (65 %) : les patients ne présentent pas de myélodysplasie ni d'atteinte trachéo-bronchique, la survie n'est pas diminuée. La forme hématologique est la plus grave avec une survie très diminuée ; elle concernait 9 % des malades (le plus souvent des hommes). Une myélodysplasie et une atteinte cutanée étaient présentes.

Enfin, la forme respiratoire concernait 1/4 des patients : ils étaient plus jeunes, n'avaient pas de myélodysplasie et moins de chondrites auriculaires. Ces patients bénéficient de traitements lourds occasionnant de nombreuses complications infectieuses et un passage en réanimation. La survie est peu diminuée. Cette classification pourrait permettre une optimisation de la prise en charge diagnostique et thérapeutique. Globalement, le pronostic vital de la PCA a été nettement amélioré avec des chiffres de survie à 5 et 10 ans compris entre 90 et 80 %.

### Lupus systémique : une cause de décès non négligeable chez les jeunes filles

YEN EY, SINGH RR. Lupus-An unrecognized leading cause of death in young females: A population – based study using nationwide death certificates. *Arthritis Rheumatol*, 2018;70:1251-1255.

Cette étude épidémiologique américaine est basée sur les registres de décès nationaux entre 2000 et 2015. Son but était d'évaluer la place du lupus systémique dans les causes de décès chez la femme jeune. Pendant ces 15 années, 28 411 décès liés au lupus ont été rapportés, le classant parmi les 20 causes les plus fréquentes de décès chez les femmes âgées de 5 à 64 ans. Parmi les pathologies auto-immunes chroniques, le lupus sys-

## I Revue de presse

témique est la première cause de décès devant le diabète et l'infection par le VIH entre l'âge de 15 et 24 ans.

### Intérêt du rituximab dans le traitement du lupus érythémateux systémique réfractaire

ALSHAIKI F, OBAID E, ALMUALLIM A *et al.* Outcomes of rituximab therapy in refractory lupus: a meta analysis. *Eur J Rheumatol*, 2018;5:118-126.

Le pronostic des patients atteints de lupus systémique et de néphropathie lupique s'est considérablement amélioré ces 50 dernières années avec le développement des traitements immunosuppresseurs ainsi qu'avec les techniques de dialyse et de transplantation rénale. Les traitements les plus utilisés sont la corticothérapie systémique, le cyclophosphamide, le mycophénolate mofétil. Cependant, les cas de résistance ou de rechute sont fréquents et les effets secondaires parfois sévères, amenant à chercher de nouveaux traitements. Les lymphocytes B auraient un rôle dans la physiopathologie du lupus systémique bien que ces cellules ne soient peu ou pas impliquées dans les pathologies auto-immunes. Le rituximab est un anticorps monoclonal anti-CD20.

Cette méta-analyse évalue sa place dans la stratégie thérapeutique du lupus systémique. 31 études, soit 1 112 patients, ont été retenues. Le taux de réponse globale au traitement était de 72 %, de réponse complète de 46 %, de réponse partielle de 32 %. Les scores SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) et BILAG (*British Isles Lupus Activity Group*) étaient significativement diminués. Le rituximab semble être un traitement efficace et bien toléré du lupus systémique résistant aux traitements standard. Des études plus importantes doivent être menées pour confirmer ces données.

### Préservation de la fertilité et traitements immunosuppresseurs

CHOUX C, CAVALIERI M, BARBERET J *et al.* Immunosuppressive therapy and fertility preservation: Indications and methods. *Rev Med Int*, 2018;39:557-565.

Les pathologies dysimmunitaires en elles-mêmes ou du fait de leur traitement peuvent affecter la fertilité. Le médecin se doit d'informer les patients sur ce risque. Les auteurs font ici un point sur les indications et les méthodes de préservation de la fertilité dans ce contexte. Actuellement, le cyclophosphamide est le seul traitement immunosuppresseur nécessitant une préservation de la fertilité chez la femme. Chez l'homme, elle est recommandée pour le cyclophosphamide, le méthotrexate, le mycophénolate mofétil, les inhibiteurs de mTOR.

Les inhibiteurs de la calcineurine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les biothérapies, la colchicine, le léflunomide et les antipaludéens de synthèse ne nécessitent pas de préservation de la fertilité. Les techniques de cryoconservation de sperme sont efficaces chez l'homme après la puberté. Cependant, chez la femme, celles-ci sont conditionnées par l'âge qui ne devrait pas dépasser 30 ou 35 ans. Avant la puberté, la cryoconservation de tissu ovarien est la seule méthode retenue. Chez la femme pubère, la cryoconservation d'ovocytes matures est privilégiée. En cas d'urgence à l'instauration du traitement ou de contre-indication aux autres techniques, une cryoconservation de tissu ovarien, de l'ovaire entier ou un traitement par GnRHα peuvent être envisagés.

### Les manifestations oculaires de la maladie de Behçet

DESBOIS AC, TERRADA C, CACOUB P *et al.* Ocular manifestations in Behcet's disease. *Rev Med Interne*, 2018;39:738-745.

Les atteintes oculaires dans la maladie de Behçet sont fréquentes et potentiellement graves (risque de cécité à 5 ans atteignant 15 à 25 %). Elles peuvent être inaugurales dans 20 % des cas. Les auteurs font le point sur les manifestations oculaires spécifiques de cette maladie pouvant entraîner une cécité (principalement due à l'atteinte maculaire ou à la vascularite rétinienne) en l'absence de prise en charge rapide. L'uvéite est la manifestation la plus fréquente; elle peut être antérieure, postérieure, intermédiaire ou totale. L'atteinte du segment postérieur peut être associée à une hyalite, à des vascularites rétinienne veineuses occlusives et des foyers de nécrose.

Les facteurs de mauvais pronostic sont le sexe masculin, le jeune âge et la sévérité de l'atteinte initiale. La mise en place précoce d'un traitement efficace améliore considérablement le pronostic. En cas d'atteinte postérieure, un traitement immunosuppresseur est impératif (azathioprine, cyclosporine 1, interféron  $\alpha$  ou anti-TNF $\alpha$ ). En cas d'atteinte sévère menaçant l'acuité visuelle il est nécessaire d'avoir recours à de fortes doses de corticoïdes associées à l'infliximab ou l'interféron  $\alpha$ .

### Un biomarqueur permettant le diagnostic de l'hypertension artérielle pulmonaire dans la sclérodermie systémique ?

RICE L, MANTERO J, STRATTON E *et al.* Serum biomarker for diagnostic evaluation of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*, 2018;20:185.

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une des principales causes de décès de la sclérodermie systémique. L'identification d'un biomarqueur diagnostique permettrait d'éviter des examens invasifs et d'obtenir un diagnostic plus précoce. Cette étude a analysé le protéosome circulant de

13 patients atteints de sclérodémie systémique associée à une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Les auteurs ont utilisé une technique d'analyse protéomique pour identifier des protéines spécifiques de l'HTAP. Ils ont démontré que 82 protéines circulantes étaient associées à l'HTAP dans la sclérodémie systémique. En particulier, la combinaison de 2 protéines midkine et *Follistatin-like 3* (FSTL3) est fortement associée à une HTAP. Ces 2 biomarqueurs ont été validés dans 2 cohortes indépendantes. Ces données rendraient possible la mise en place d'un test biologique fiable permettant le diagnostic précoce et non invasif de l'HTAP dans la sclérodémie systémique.

### Syndrome de Gougerot-Sjögren et symptômes digestifs hauts : rôle de la gastroparésie

GEYL S, JACQUES J, PARREAU S *et al.* Gastroparesis may be the cause of unexplained dyspepsia in patients with primary Gougerp-Sjögren syndrome. *Rev Med Int*, 2018;39:427-430.

Les symptômes digestifs hauts du syndrome de Gougerot-Sjögren sont la dysphagie, le reflux gastro-œsophagien, la dyspepsie. Ces troubles sont expliqués par une hyposialie, des

troubles de la motricité œsophagienne ou une gastrite chronique. Concernant la dyspepsie, les explorations digestives sont souvent peu concluantes. Les auteurs rapportent une cohorte de 11 patients atteints d'un syndrome de Gougerot-Sjögren et de signes digestifs hauts inexpliqués et non soulagés par la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons. Les explorations endoscopiques hautes étaient normales et les biopsies à la recherche d'*Helicobacter pylori* étaient négatives. Devant la persistance des troubles digestifs, une scintigraphie de vidange gastrique au Technétium 99 a été réalisée chez tous les patients. Elle révélait un ralentissement significatif de la vidange gastrique avec un T1/2 de vidange moyen de 725,18 min.

Cette gastroparésie est responsable d'une altération de la qualité de vie des patients et pourrait avoir des conséquences nutritionnelles en lien avec des troubles d'absorption. Ces troubles d'absorption peuvent être médicamenteux et sont susceptibles d'engendrer une perte d'efficacité des traitements administrés, notamment des immunosuppresseurs parfois nécessaires au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren. La physiopathologie est encore mal comprise mais l'hypothèse d'une neuropathie des petites fibres à l'origine d'une dysautonomie semble probable et est en cours d'exploration.

## réalités

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

oui, je m'abonne à *Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie*

Médecin :  1 an : 60 €  2 ans : 95 €

Étudiant/Interne :  1 an : 50 €  2 ans : 70 €  
(joindre un justificatif)

Étranger :  1 an : 80 €  2 ans : 120 €  
(DOM-TOM compris)

Bulletin à retourner à : Performances Médicales  
91, avenue de la République – 75011 Paris  
Déductible des frais professionnels



## Bulletin d'abonnement

Nom : .....

Prénom : .....

Adresse : .....

Ville/Code postal : .....

E-mail : .....

### ■ Règlement

Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

Par carte bancaire n°   
(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration :  Cryptogramme :

Signature :