Revue de presse

Sous les feux de l'actualité

→ **P. BERBIS**
Service de Dermatologie, Hôpital Nord, CHU de MARSEILLE.

Les inhibiteurs de JAK : un réel espoir en thérapeutique dermatologique

Solimani F, Meier K, Ghoreschi K. Emerging Topical and Systemic JAK Inhibitors in Dermatology. *Front Immunol*, 2019;10:2847.

Plusieurs cytokines sont impliquées dans la physiopathologie du psoriasis et de la dermatite atopique (IL17, IL23, TNFα, IL4). Les Janus kinases (JAK) sont nécessaires au fonctionnement des récepteurs cellulaires à ces cytokines, et donc à leur action. Les familles de JAK sont au nombre de 4 (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2). L'inhibition des JAK représente par conséquent une approche thérapeutique potentielle dans les pathologies inflammatoires cutanées. Les anti-JAK (JAKi) sont actuellement utilisés en rhumatologie dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du rhumatisme psoriasique. À la différence des biologiques, les JAKi peuvent être utilisés *per os* et en topique, et sont donc potentiellement très intéressants en dermatologie. Ces molécules sont en cours de développement (études de phase II et III) dans des pathologies cutanées. Les auteurs font le point complet des données actuellement disponibles dans la littérature.

1. Pelade

Dans le modèle de pelade expérimentale de la souris C3H/HeJ, le tofacitinib ou le baricitinib *per os* protègent contre la chute des poils. L'application topique de tofacitinib stimule la croissance du poil. Chez l'homme, quelques études préliminaires ont été conduites. Le ruxolitinib entraîne une croissance des cheveux chez 3 patients sur 12 (étude ouverte). Le tofacitinib 5 mg *per os* 2 fois par jour entraîne une repousse capillaire dans quelques cas de pelade sévère. À l'arrêt du traitement, on note des rebonds.

2. Dermatite atopique

Le tofacitinib inhibe le signal IL4 et la différenciation des lymphocytes Th2 impliqués dans la physiopathologie de la dermatite atopique (DA). Le tofacitinib *per os* a montré dans une étude préliminaire une certaine efficacité dans des formes modérées à sévères de DA. Le tofacitinib topique semble efficace dans les formes modérées de DA. Le baricitinib *per os* améliore significativement la DA dans une étude préliminaire. Des études de phase III sont en cours pour mieux évaluer cet intérêt potentiel.

3. Psoriasis

Des études préliminaires sur de courtes cohortes ont montré que le tofacitinib présente une certaine efficacité sur la composante cutanée du psoriasis. Une étude de phase III randomisée *versus* placebo en double insu a montré que le tofacitinib est efficace dans les formes modérées à sévères de psoriasis.

4. Vitiligo

Le ruxolitinib crème à 5 % pendant 20 semaines a entraîné des points de repigmentation chez 12 patients. Le tofacitinib *per os* entraîne également une réponse, renforcée par la photothérapie ultraviolette. Des études de phase II sont en cours. Rapprochons de cet article les 3 cas de lichen plan améliorés par le tofacitinib (Damsky *et al. J Allergy Clin Immunol*, 2020 Feb [Epub ahead of print]). Citons enfin l'observation d'un cas de sarcoïdose systémique résistant au méthotrexate, aux corticoïdes et aux anti-TNF ayant répondu parfaitement tant sur le plan cutané que systémique au tofacitinib pendant 6 mois (Damsky *et al. ACR Open Rheumatol*, 2020;2:106-109).

Papulose lymphomatoïde : nécessité d'un suivi à long terme

Melchers RC, Willemze R, Bekkenk MW *et al.* Frequency and prognosis of associated malignancies in 504 patients with lymphomatoid papulosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:260-266.

Une étude multicentrique allemande conduite entre 1985 et 2018 sur un suivi moyen de 120 mois a permis de mettre en avant les éléments suivants : une hémopathie a été observée dans 15,5 % des cas (mycosis fongoïde le plus fréquemment, mais aussi lymphomes anaplasiques à larges cellules). Le risque de cancers non hématologiques est également accru, en particulier carcinomes épidermoïdes cutanés, mélanomes, cancers digestifs, pulmonaires, vésicaux. Un suivi au long cours est donc nécessaire chez les patients présentant une papulose lymphomatoïde.

Méta-analyse des traitements des calcinoses cutanées associées à la sclérodermie et à la dermatomyosite

Traineau H, Aggarwal R, Monfort JB *et al.* Treatment of calcinosis cutis in systemic sclerosis and dermatomyositis: A review of the literature. *J Am Acad Dermatol*, 2020;82:317-325.

Cette méta-analyse a porté sur une analyse de la littérature entre 1980 et 2018. 30 études incluant au total 288 patients ont été retenues. Les auteurs soulignent l'hétérogénéité de ces études dont très peu sont contrôlées, rendant les conclusions incertaines et l'analyse d'ensemble quasi impossible.

La warfarine est inefficace. Le diltiazem (inhibiteur calcique) donne des réponses partielles dans 0 à 64 % des cas. Il n'y a pas de réponse complète avec cette molécule. Le rituximab prescrit pour des sclérodermies et des dermatomyosites avec calcinose cutanée (adulte et enfant) entraîne des réponses partielles dans 0 à 100 % des cas selon les études et des réponses complètes dans 0 à 100 % des cas également. Il est donc très difficile de statuer sur son efficacité.

Les anti-TNF entraînent des réponses partielles dans 0 à 80 % des cas. Les biphosphonates se détachent positivement avec des réponses partielles dans 50 à 100 % des cas et des réponses complètes dans 0 à 33 % des cas. Le thiosulfate de sodium a été évalué dans 5 études et n'a pas apporté d'amélioration objective. Des réponses partielles ont été observées avec cette molécule en injection intralésionnelle (une seule étude). La colchicine donne des réponses partielles dans 43 % des cas (une seule étude).

Vasculite induite par l'injection de toxine botulique

Namazi N, Najar Nobari N. Vasculitis beyond the areas of Botulinum toxin-A injection, increasing concerns? *J Cosmet Dermatol*, 2020 Jan 8 [Epub ahead of print].

Un cas est rapporté, se manifestant par une réaction érythémateuse et œdémateuse aux sites d'injection de toxine botulique (TB) chez une femme d'âge moyen. La biopsie a montré une vasculite cutanée. Les lésions se sont secondairement étendues au visage et au cou. Les auteurs rappellent l'observation en 2016 d'un cas de vasculite avec panniculite sous-jacente après injection de TB (Namazi *et al. Dermatol Pract Concept*, 2016).

Il est donc nécessaire d'être extrêmement prudent face à toute réaction inflammatoire observée aux zones d'injection de TB et de faire une biopsie au moindre doute de vasculite pouvant conduire à un bilan immunologique et, bien sûr, à l'arrêt définitif du traitement. Des antécédents de vasculite cutanée doivent faire contre-indiquer ces injections.

Vascularite à éosinophiles : une nouvelle entité ?

Lefèvre G, Leurs A, Gibier JB *et al.* "Idiopathic Eosinophilic Vasculitis": Another Side of Hypereosinophilic Syndrome? A Comprehensive Analysis of 117 Cases in Asthma-Free Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019 Dec [Epub ahead of print].

L'absence d'asthme chez les patients présentant un syndrome hyperéosinophilique et une vasculite écarte *a priori* le diagnostic de syndrome de Churg et Strauss. Cette étude multicentrique française collige 83 cas de patients présentant une vasculite à éosinophiles sans asthme et rajoute dans l'analyse 107 cas de la littérature. La vasculite à éosinophiles est caractérisée en anatomopathologie par une vasculite nécrosante riche en éosinophiles pouvant toucher les vaisseaux de différentes tailles. Tous les organes peuvent être atteints, dont la peau, touchée dans plus de 10 % des cas.

Comorbidités associées à l'urticaire chronique : au-delà de la thyroïdite

Ghazanfar MN, Kibsgaard L, Thomsen SF *et al.* Risk of comorbidities in patients diagnosed with chronic urticaria: A nationwide registry-study. *World Allergy Organ J*, 2020;13:100097.

Les thyroïdites auto-immunes sont les comorbidités les plus fréquemment associées aux urticaires chroniques (UC). Cette étude du registre danois a colligé les informations sur une période allant de 1994 à 2015, regroupant au total 12 185 patients atteints d'UC dont 60 % de femmes, et montré que les pathologies surreprésentées par rapport à la population contrôle étaient les mastocytoses, l'anaphylaxie, l'atopie, le lupus érythémateux, la polyarthrite rhumatoïde et la dépression nerveuse. Ces données renforcent la nécessité du suivi au long cours des patients atteints d'UC.

Intérêt des anti-TNF dans la prise en charge des complications vasculaires de la maladie de Behcet

Aksoy A, Yazici A, Omma A *et al.* Efficacy of TNFα inhibitors for refractory vascular Behçet's disease: A multicenter observational study of 27 patients and a review of the literature. *Int J Rheum Dis*, 2020;23:256-261.

Les complications vasculaires de la maladie de Behçet (MB) sont des facteurs pronostiques de la MB nécessitant le recours aux immunosuppresseurs. Environ 30 % des patients résistent ou récidivent avec les immunosuppresseurs classiques. Cette série a évalué l'intérêt des anti-TNF (infliximab, adalimumab) dans des cas de complications vasculaires de la MB résistant aux immunosuppresseurs classiques associés aux corticoïdes. L'étude a colligé 27 observations analysées de manière rétrospective. Une rémission a été observée dans 22 cas sur 27 dans les 3 mois. La tolérance a été bonne.