

## QUOI DE NEUF EN RECHERCHE DERMATOLOGIQUE BIENTOT DE NOUVEAUX TRAITEMENTS ?

La physiopathologie s'éclaire et ouvre de nouvelles pistes thérapeutiques, parfois révolutionnaires.



**L'inflammation chronique au cours du psoriasis** est associée à un certain nombre de comorbidités parmi lesquelles l'ostéoporose, dont l'importance est probablement sous-estimée. Une étude a évalué l'association entre l'environnement inflammatoire chronique du psoriasis et la perte osseuse à partir de modèles murins. Dans ce modèle, il est montré que l'Interleukine (IL)-17, produite en excès par les cellules inflammatoires, provoque une diminution de la formation osseuse par diminution de l'activité des ostéoblastes et ostéocytes. Le blocage de l'IL-17 réduit

ces conséquences osseuses. A l'inverse, une autre étude indique que l'IL-17 est importante au cours de la phase aigüe de la réparation osseuse dans un modèle murin de fracture osseuse. Cela pourrait expliquer dans une maladie comme le rhumatisme psoriasique les reconstructions osseuses excessives, peut être secondaires à des microtraumatismes.

**La dermatite atopique est une maladie inflammatoire chronique** liée à une prédisposition génétique responsable d'un défaut de barrière cutanée en lien avec un défaut d'expression et de fonction d'une protéine : la filaggrine. Ce défaut de barrière est associé à de multiples sensibilisations cutanées à des allergènes de l'environnement, comme les acariens. Une étude révèle que les patients sensibilisés aux acariens ont une infiltration cutanée par des lymphocytes T, qui expriment à leur surface des CD1a (important pour la reconnaissance d'antigènes lipidiques) et sécrètent des cytokines qui jouent un rôle important dans la dermatite atopique, comme l'IL4 et l'IL 13. Les extraits d'acariens contiennent une enzyme appelée phospholipase A2 dont l'activité favorise la production d'antigènes lipidiques reconnus par les lymphocytes T CD1a+. Par ailleurs les auteurs ont montré que l'augmentation d'expression de la filaggrine inhibe la phospholipase A2, et ainsi l'activation de ces lymphocytes T. L'importance de la filaggrine ne se limite donc pas à assurer sa fonction de maintien de la barrière cutanée. Elle a probablement aussi un rôle immunomodulateur.

Dans une autre étude, un modèle mathématique construit à partir de très nombreux prélèvements microbiologiques démontre que, contrairement aux microbiotes oral et intestinal, qui évoluent de manière universelle, c'est à dire de façon identique d'une personne à l'autre, le microbiote cutané évolue de façon dépendante de l'hôte, impliquant que toute tentative de modulation de ce microbiote doit être spécifique de l'individu.

**Les araignées viendront-elles au secours des patients souffrant d'un côlon irritable ?** Une espèce de tarentule produit un venin capable d'exciter les neurones sensitifs, en activant les canaux sodiques voltage-dépendants. Ces canaux sodiques sont exprimés par des fibres nerveuses associées aux mécanorécepteurs présents dans la peau et la muqueuse intestinale. Deux toxines du venin ont été identifiées. L'une d'elle, injectée à la souris, active spécifiquement les récepteurs à la pression,

impliqués dans les douleurs du côlon irritable. Ce travail pourrait conduire au développement de nouveaux antalgiques ciblant cette voie.

**Le pemphigus vulgaire est lié à la production par des lymphocytes B d'autoanticorps** dirigés contre la desmogléine 3. Le rituximab, anticorps monoclonal dirigé contre le CD20, ciblant les lymphocytes B, a été montré efficace dans les maladies bulleuses auto-immunes comme le pemphigus. Cependant, ce traitement entraîne non seulement la déplétion des lymphocytes B auto-réactifs, mais également des populations lymphocytaires B normales. En s'inspirant d'une technique développée en oncologie, des chercheurs ont construit des lymphocytes T chimériques qui présentent un récepteur contenant des antigènes de la desmogléine 3 couplés à un signal d'activation. Ces lymphocytes T sont capables de reconnaître spécifiquement les lymphocytes B autoréactifs et de les détruire, permettant d'espérer des traitements plus efficaces et mieux tolérés.

Peut-être sera-t-il possible un jour d'éviter aux personnes atteintes de maladies inflammatoires chroniques de prendre des traitements au long cours. Une équipe a réussi à développer à partir de cellules embryonnaires de rein humain un « convertisseur de cytokines ». Lorsqu'il est activé par la présence concomitante de TNF $\alpha$  et d'IL-22, deux marqueurs du psoriasis, ce convertisseur produit de l'IL-4 et de l'IL-10, cytokines anti-inflammatoires, qui permettent de contrôler la maladie. Cet effet a été confirmé dans un modèle murin, après implantation dans le péritoine. Une fois la maladie en rémission, le convertisseur se met au repos et ne peut être activé par la production isolée de TNF  $\alpha$  ou d'IL22.

**D'après la communication de Julien Seneschal (CHU de Bordeaux)**