

Brève AFM

<https://www.afm-telethon.fr/actualites/dermatomyosite-tofacitinib-s-attaque-calcinose-127207>

Dermatomyosite : le tofacitinib s'attaque à la calcinose

Un inhibiteur des janus kinases , le tofacitinib, s'est montré efficace chez deux personnes atteintes de dermatomyosite avec d'importantes calcifications.

La [dermatomyosite](#) est due à un dérèglement du système immunitaire (maladie auto-immune). Elle s'accompagne parfois de la formation de calcifications sous la peau, ou calcinose. De taille et de volume très variable selon les personnes, ces dépôts sont constitués d'une accumulation de cristaux de calcium. Leur mécanisme de formation reste mal compris. Le traitement de la dermatomyosite ne les fait pas toujours régresser. Plusieurs essais cliniques de thérapie spécifique, comme le [thiosulfate de sodium](#), sont en cours ou vont démarrer.

Une stabilité, voire une amélioration

Dans un article publié en mars 2019, une équipe allemande rapporte le cas de deux personnes atteintes d'une dermatomyosite avec calcifications étendues et progressant de façon rapide. Elles ont été traitées par tofacitinib, un médicament en comprimés déjà sur le marché pour d'autres maladies inflammatoires. Ce traitement a entraîné une amélioration rapide et durable de la calcinose. Les calcifications se sont stabilisées ou ont régressé. Au cours des six mois et demi du suivi sous traitement, aucune nouvelle calcification n'est apparue. L'une des deux personnes avait aussi une atteinte pulmonaire (pneumopathie interstitielle) liée à la dermatomyosite, que le tofacitinib a également améliorée.

Une famille thérapeutique prometteuse

Ce médicament est un inhibiteur des janus kinases (ou JAK), des enzymes que l'on savait déjà impliquées dans les processus inflammatoires. Les JAK interviendraient également dans la libération du calcium des mitochondries. Cette libération pourrait favoriser la calcinose, ce qui expliquerait l'action spécifique du tofacitinib sur les calcifications. Ce médicament fait par ailleurs l'objet d'un [essai clinique](#) en cours aux États-Unis dans la dermatomyosite réfractaire aux traitements habituels. D'autres inhibiteurs de JAK, comme le [ruxolitinib](#), ont également été testés avec succès dans cette même indication.

Source :

[Successful treatment of extensive calcifications and acute pulmonary involvement in dermatomyositis with the Janus-Kinase inhibitor tofacitinib - A report of two cases.](#)

Wendel S, Venhoff N, Frye BC, May AM, Agarwal P, Rizzi M, Voll RE, Thiel J.
J Autoimmun. 2019 Mars 9

Brève AIM

<http://www.institut-myologie.org/2019/04/23/dermatomyosite-une-nouvelle-publication-en-faveur-des-jaki/>

Dermatomyosite :

Une nouvelle publication en faveur des JAKi

Les inhibiteurs des janus kinases font de nouveau l'actualité, avec cette fois des résultats positifs du tofacitinib dans la dermatomyosite avec calcinose.

Maladie auto-immune, la dermatomyosite présente des similitudes avec les interféronopathies monogéniques en raison notamment d'une surexpression des gènes dépendants de l'interféron de type 1 (IFN1). Cette surexpression, appelée « signature interféron », est corrélée avec l'atteinte musculaire et cutanée. Or l'interféron 1 active la voie de signalisation janus kinases - *signal transducers and activators of transcription* (JAK-STAT).

Les arguments favorables s'accumulent

Dans un [article](#) publié en juin 2018, des chercheurs de l'Institut de myologie avaient déjà démontré *in vitro* le rôle pathogénique de l'IFN1 sur les fibres musculaires et les cellules endothéliales, et l'abolition de ses effets délétères par un inhibiteur de janus kinases (JAKi), le ruxolinitib.

Ils avaient également rapporté l'efficacité de ce médicament chez quatre patients atteints de dermatomyosite réfractaire, avec une amélioration à la fois clinique et biologique (réduction du taux sérique d'IFN1 et de la signature interféron). Depuis, plusieurs publications ont fait état de cas ou de série de cas où différents JAKi ont entraîné une amélioration de dermatomyosites réfractaires.

Dans un nouvel article paru en mars 2019, une équipe allemande rapporte le cas de deux patients atteints d'une dermatomyosite avec calcinose étendue et rapidement progressive. Ces dépôts de cristaux de calcium, à la physiopathologie encore mal connue, peuvent s'avérer insensibles aux traitements habituels de la dermatomyosite. Les deux patients ont été traités par tofacitinib, un inhibiteur de JAK déjà indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique et la rectocolite hémorragique. Il a entraîné chez les deux patients une amélioration rapide et durable de la calcinose. Les calcifications déjà présentes se sont stabilisées ou ont régressé. Et aucune nouvelle calcification n'est apparue au cours des 6 mois et demi du suivi sous traitement.

L'un des deux patients avait aussi une pneumopathie interstitielle liée à la dermatomyosite, que le tofacitinib a également améliorée.

Pour les auteurs de l'article, ces résultats plaident en faveur du rôle de la voie de signalisation JAK-STAT dans de la pneumopathie interstitielle, ainsi que dans le développement de la calcinose via la possible action des JAK sur la régulation de la libération de calcium mitochondrial.

Des études en cours ou à venir.

Le tofacitinib fait déjà l'objet d'un [essai clinique](#), mené aux États-Unis chez 10 adultes atteints d'une dermatomyosite réfractaire. En France, le Dr Yves Allenbach (Institut de myologie) porte un projet, retenu dans le cadre du Programme hospitalier de recherche clinique national 2018, d'essai clinique d'un autre inhibiteur de JAK (baricitinib) également dans les formes réfractaires de dermatomyosite.

Sources

[JAK inhibitor improves type I interferon induced damage: proof of concept in dermatomyositis.](#)

Ladislau L, Suárez-Calvet X, Toquet S, Landon-Cardinal O, Amelin D, Depp M, Rodero MP, Hathazi D, Duffy D, Bondet V, Preusse C, Bienvenu B, Rozenberg F, Roos A, Benjamim CF, Gallardo E, Illa I, Mouly V, Stenzel W, Butler-Browne G, Benveniste O, Allenbach Y.
Brain 2018 Jun 1

[Successful treatment of extensive calcifications and acute pulmonary involvement in dermatomyositis with the Janus-Kinase inhibitor tofacitinib - A report of two cases.](#)

Wendel S, Venhoff N, Frye BC, May AM, Agarwal P, Rizzi M, Voll RE, Thiel J.
J Autoimmun. 2019 Mars 9

[Projets retenus au Programme hospitalier de recherche clinique national \(PHRC-N\) en 2018 – Ministère des solidarités et de la santé](#)