

Brèves

⊕ Le rétinaldéhyde inhibe l'adipogenèse et améliore la résistance à l'insuline.

Cette molécule, largement utilisée en dermatologie, a d'autres effets sur le tissu adipeux : elle inhibe le PPAR- γ , ce qui inhibe l'adipogenèse (B. Desvergne. *Retinaldehyde: more than meets the eye. Nature Med 2007 ; 13 : 671-3.* Ziouzenkova O et al. *Retinaldehyde represses adipogenesis and diet-induced obesity. Nature Med 2007 ; 13 : 695-702.*).

⊕ Le facteur de transcription STAT-3 est responsable du syndrome hyper-immunoglobulinique E.

Ce sont des mutations dominantes de STAT-3 qui entraînent ce syndrome caractérisé par une élévation des IgE sériques, des abcès staphylococciques cutanés récurrents, des pneumonies... (Minegishi Y et al. *Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. Nature 2007 ; doi.10.1038/nature 06096.*).

⊕ Des oncogènes contribuent à la pathogénie de lésions cutanées bénignes.

Une étude récente montre que les mutations de l'oncogène PIK3CA, qui code la sous-unité p100a de la phosphatidylinositol 3-kinase, sont

Rosacée : enfin du nouveau !

J.-P. ORTONNE - Service de dermatologie - Hôpital de l'Archet II
06202 Nice Cedex (France)

RÉFÉRENCES

- 1 - Yamasaki K et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nature Med 2007 ; 13 : 975-80.*
- 2 - Bevins CL, Liu FT. Rosacea: skin innate immunity gone awry? *Nature Med 2007 ; 13 : 904-6.*

La rosacée est une dermatose fréquente qui se caractérise par une inflammation chronique et des troubles vasculaires. Sa pathogénie est inconnue. Une publication récente parue dans *Nature Medicine* suggère que des molécules de l'immunité innée (peptides antimicrobiens, protéases) sont impliquées dans la pathogénie de la rosacée. Ces observations pourraient conduire à des nouvelles voies thérapeutiques pour cette dermatose.

La cathélicidine humaine, un peptide antimicrobien, est surexprimée dans la peau du visage de la rosacée

Cela a été démontré par immunohistologie, par hybridation *in situ* (identification des ARNm) et quantifié. Une analyse plus fine a permis de montrer qu'il existait plusieurs formes de cathélicidine dans la peau faciale de la rosacée, démontrant que la protéolyse enzymatique de la protéine précurseur de la cathélicidine inactive (appelée CAP18) est modifiée au cours de la rosacée.

Une enzyme du stratum corneum de type sérine protéase est suractivée au cours de la rosacée

Cette enzyme, appelée *Stratum*

Corneum Tryptic Enzyme (SCTE) ou kallikréine 5, est une protéase qui clive CAP18 dans l'épiderme humain pour l'activer. Contrairement à la peau saine où la SCTE est peu abondante et localisée dans les couches superficielles de l'épiderme, la SCTE est très abondante dans la peau faciale de la rosacée où elle est détectable jusque dans la couche basale de l'épiderme. Ces observations suggèrent que la cathélicidine et la SCTE sont impliquées dans la pathogénie de la rosacée.

L'injection de la cathélicidine de la peau faciale de rosacée, associée à une administration de SCTE et à une stimulation des sérines protéases, induit une réaction inflammatoire

Cette démonstration a été faite chez des souris dont le gène codant un inhibiteur de sérine protéase est inactivé, ce qui entraîne une augmentation de l'activité des sérines protéases. Cette observation montre le rôle de la cathélicidine et de la SCTE dans l'induction d'une réaction inflammatoire.

L'inactivation du gène de la cathélicidine diminue considérablement la réponse inflammatoire induite par un agent irritant

Cette expérience, réalisée chez la souris, démontre que la cathélicidine induit une réaction inflammatoire dans la peau.

Les peptides de la cathélicidine de la rosacée entraînent la production de cellules et de facteur pro-inflammatoires

Cette démonstration a été réalisée *in vitro* en stimulant des kératinocytes humains par des peptides de cathélicidine de rosacée. Cette stimulation a entraîné la libération d'interleukine 8. L'administration sous-cutanée chez la souris de ces peptides de cathélicidine de rosacée entraîne un érythème et une vasodilatation. L'histologie montre la présence d'un infiltrat de neutrophiles, des thromboses et une hémorragie.

Des nouvelles stratégies thérapeutiques pour la rosacée

Les données de cette publication suggèrent que la rosacée résulte d'une augmentation de l'activité des sérines protéases et des peptides de cathélicidine dans la peau du visage, entraînant la production de peptides antimicrobiens pro-inflammatoires. Des stratégies visant à moduler les taux de peptides de cathélicidine et de SCTE pourraient être envisagées pour le traitement de la rosacée. ●

impliquées dans la pathogénie de nævi épidermiques et de verrues séborrhéiques (Hafner

C et al. *Oncogenic PIK3CA mutations occur in epidermal nevi and seborrheic keratoses*

with a characteristic mutation pattern. PNAS 2007 ; 104 : 13450-4.

Classification clinique du prurit selon l'International Forum for the Study of Itch

M. SAMSOËN - 36, rue de la Première Armée - 67000 Strasbourg (France)

RÉFÉRENCE

1 - Stander S, Weisshaar E, Mettang T *et al.* Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol* 2007 ; 87 : 291-4.

Un patient atteint de prurit (PR) peut facilement être classé dans un de ces trois groupes :

- groupe I : PR sur une peau pathologique ;
- groupe II : PR sur une peau indemne ;
- groupe III : PR avec des lésions excoriées secondaires.

L'origine dermatologique du PR peut être classée en six groupes :

- maladies inflammatoires : atopie, psoriasis, eczéma de contact, toxidermie, cicatrices, « dermatose invisible » ;
- maladies infectieuses : infections virales, microbiennes, mycosiques, parasitaires (gale) ;
- dermatoses auto-immunes : maladies bulleuses... ;
- gnodermatoses : maladie de Darier, maladie de Hailey-Hailey, ichtyose... ;
- dermatose de la grossesse ;
- néoplasies.

Le PR sur une peau indemne (pruritus sine materia) relève de trois origines : systémique, neurologique et psychogénique. L'origine systémique du PR peut avoir six causes :

- cause métabolique et en-

docrinienne : insuffisance rénale, insuffisance hépatique, hyperthyroïdie, malabsorption, prurit de la ménopause ;

- infections : VIH, parasitose ;
 - maladie hématologique : anomalies métaboliques du fer, polyglobulie, lymphome hodgkinien ou non hodgkinien, plasmocytose ;
 - tumeurs viscérales : col, prostate, côlon, syndrome carcinoïde ;
 - grossesse : prurit gravidique avec et sans cholestase ;
 - origine médicamenteuse ;
- quelques exemples : opioïdes, inhibiteurs de EC, amiodarone, hydrochlorothiazole, œstrogènes, simvastatine, alloprurinol...

Les deux autres causes du PR sont soit neurologique, soit neuropsychiatrique ou psychosomatique.

On distingue l'origine neurologique sans altération neuronale et celle avec dommages neuronaux (sclérose, cancers, infarctus, prurit brachoradial, notalgie paresthésique, névralgie post-herpétique, vulvodynie, neuropathie des petites fibres).

Le PR psychosomatique (*somatoform pruritus*) inclut les maladies psychosomatiques ou psychiatriques, la

dépression, l'anxiété, les maladies obsessionnelles et compulsives, la schizophrénie, l'hallucinoïse tactile, la fatigue.

Au total, l'examen clinique permet de cataloguer un **PR chronique en six catégories** :

- catégorie I : maladie dermatologique ;
- catégorie II : maladie systémique ;
- catégorie III : maladie neurologique ;
- catégorie IV : maladie psychosomatique ;
- catégorie V : association de plusieurs maladies co-existantes ;
- catégorie VI : origine indéterminée.

Cette classification clinique internationale permettra une meilleure évaluation du prurit et de sa prise en charge. ●

Brèves

Épidémie estivale à Fréjus!

Une épidémie estivale est observée chez 20 personnes, 5 résidents et 15 touristes, 1 en 2005 et 19 en 2006. Quatorze cas sont détectés dans 4 familles. Les premières lésions surviennent 12 à 24 heures après l'arrivée ; leur nombre varie de 1 à plusieurs centaines. L'éruption est papulomaculeuse, très prurigineuse, centrée par une croûte ou une vésicule, semblable à une piqûre d'arthropode. Après quelques heures, une traînée maculeuse érythémateuse linéaire ou serpiginieuse s'installe sur une

longueur de 1 à 7 cm. L'éruption dure de 2 à 3 semaines. Les dermocorticoïdes sont sans effet. La biopsie de 4 patients ne montre qu'un infiltrat inflammatoire polymorphe à prédominance éosinophilique. L'aspect clinique est typique d'une éruption migrante. Après avoir revu les différentes étiologies, l'auteur principal de Fréjus évoque une myiase migrante. Cette pathologie est semblable à la myiase furconculaire provoquée par *Cordylobia anthropophaga*, arthropode qui dépose ses œufs à la surface des lits, toiles ou autres, à l'intérieur des habitations. Après contact cutané, les œufs éclosent puis les larves pénètrent et migrent dans le derme (*Del Giudice P, Caumes E, Boissy C et al. An outbreak of creeping eruption in Southern France. Br J Dermatol* 2007 ; 157 : 824-5).

Portable et allergie au nickel.

L'observation concerne une femme de 25 ans atteinte d'une dermite excoriée des deux oreilles avec prédominance droite. Les lésions ont débuté après l'achat d'un nouveau portable. La batterie standard n'est positive que pour le nickel à 5 % du 2^e et 3^e jour. La détection quantitative du nickel avec le spot-test à la diméthylglyoxine est positive à la surface du portable. Cette observation survient chez une femme qui a des antécédents de sensibilisation aux bijoux et qui téléphone environ 1 heure et demie par jour. Cette allergie de contact a pu être favorisée, de plus, par la moiteur de l'été. Le nickel et le chrome hexavalent sont les deux allergènes les plus fréquents de l'allergie de contact au portable (*Livideanu E, Giordano-Labadie F, Paul C. Cellular phone addiction and allergic contact dermatitis to nickel. Contact Dermatitis* 2007 ; 57 : 130-1).

Brève

➤ Un nouveau système adjuvant aux technologies lasers et lampes.

Nous connaissons les systèmes de refroidissement cutané dont un des rôles est de diminuer la douleur ressentie au moment du tir. Un nouveau système appelé *Pneumatic skin Flattening* (PSF®) a été développé par Innolase (Israël) et distribué depuis peu par la société Candela (États-Unis). Il permet par aspiration d'une unité de surface cutanée d'entraîner une diminution de la transmission de la douleur arrivant aux synapses et donc au cerveau. Ce sont les fibres A qui transmettent la pression et l'étirement activant secondairement des substances opioïdes, susceptibles de diminuer la sensation douloureuse.

Vingt patients ont été inclus dans l'étude pour le traitement de lentigines dans des phototypes de I à IV. Le PSF® est un appareil qui permet, grâce à une pièce à main de 26 x 52 mm et de 7 mm de hauteur, d'aspirer la peau avec une pression négative de 600 mmHg, tout en appliquant au travers de la fenêtre d'aspiration différentes lampes flash pulsées (Prolite®, Photosilk plus®, Harmony®).

La transmission mesurée au travers de la fenêtre d'aspiration n'enlève que 5 % de l'énergie, la durée d'aspiration étant de 0,2 s. L'aspiration permet également de chasser le sang et d'augmenter le

Analyse clinique de 1 949 angiomes plans traités par thérapie photodynamique vasculaire (*Gu's PDT*)

J.-L. LEVY¹, S. MORDON² - ¹Dermatologue - Centre laser dermatologique 3, boulevard Lord Duveen - 13008 Marseille (France) -
²Directeur de recherche - CHU - Unité Inserm - Pavillon Vancostenobel - 59037 Lille Cedex (France)

RÉFÉRENCES

- 1 - Y. Gu Y, Huang NY, Liang J *et al.* Analyse clinique de 1 949 angiomes plans traités par thérapie photodynamique vasculaire (Gu's PDT). *Ann Dermatol Venerol* 2007 ; 134 : 241-4.
- 2 - Mordon S. La thérapie photodynamique vasculaire : une nouvelle thérapeutique pour le traitement des angiomes plans. *Ann Dermatol Venerol* 2007 ; 134 : 281-6.

Le traitement par laser des angiomes plans est encore aujourd'hui très souvent incomplet, douloureux et nécessite de nombreuses séances. Le recours à la thérapie photodynamique (PDT) et, plus particulièrement, à une nouvelle approche ciblant sélectivement les vaisseaux sanguins, la thérapie photodynamique vasculaire (VTP), pourrait apporter une alternative thérapeutique performante. À ce jour, deux photosensibilisants à action vasculaire, à court temps de demivie et à faible toxicité cutanée, font l'objet d'évaluations expérimentales : le BPD (Verteporfin® déjà utilisée en ophtalmologie) et le bactériophéophorbide (Tookad®).

Le contraste entre le chromophore pigmentaire et vasculaire. Les traitements ont été effectués au contact d'une zone contrôlée n'utilisant pas le PSF®, avec des résultats nets non seulement quant à la douleur mais également sur l'érythème et sur l'œdème. L'aspect foncé, immédiatement après traitement, n'était pas modifié compte tenu des résultats obtenus dans les suites

Depuis 1991, un troisième photosensibilisant, l'*Hematoporphyrin monomethyl ether* (HMME) (Hemporfin®) est utilisé cliniquement en Chine pour le traitement des angiomes plans.

L'équipe du Pr Gu a récemment présenté les résultats d'une étude clinique réalisée sur 1385 patients atteints de 1949 angiomes plans. Tous ces patients ont été traités par VTP. Le traitement était réalisé après injection intraveineuse d'hématoporphyrine dérivée (HpD) ou bien d'*Hematoporphyrin Monomethyl Ether* (HMME) à une dose de 3-7 mg/kg. Immédiatement après injection, la lésion vasculaire était irradiée avec un spot de 2 à 8 cm. Plusieurs longueurs

de tir lampes. Ainsi, la réduction de la douleur est observée chez 95 % des patients ; 77 % des patients ont des réductions supérieures à 75 % de leur érythème après traitement, l'efficacité du traitement restant la même. La satisfaction est donc élevée. La réduction de la douleur - très notable - est attribuée à la théorie des synapses ; elle n'est pas dépendante de la lampe

d'ondes ont été utilisées, typiquement de 488 à 578 nm avec des irradiances de 50 à 100 mW/cm². Les fluences appliquées ont ainsi varié de 90 à 540 J/cm². Ce traitement s'est montré efficace sur 99,7 % des 1949 lésions traitées après une seule séance. Le blanchiment était cependant variable : pour 128 lésions (6,6 %), un blanchiment total a pu être obtenu. Pour 746 lésions (38,3 %), le résultat était bon (blanchiment supérieur à 75 %), modéré pour 923 lésions (47,4 %) et faible pour 145 lésions (7,4 %). Enfin, pour sept lésions (0,3 %), aucune amélioration n'a pu être notée.

L'analyse clinique des résultats montre que les angiomes plans de couleur rose répondent beaucoup mieux à la thérapie photodynamique vasculaire (VTP) que les angiomes violets. Cette nouvelle technique est efficace détruit sélectivement les lésions vasculaires et n'a pratiquement aucun risque cicatriciel. Les excellents résultats obtenus en Chine devraient rapidement ouvrir la voie à d'autres photosensibilisants à action vasculaire, développés en Europe. ●

flash pulsée utilisée et réduit, en outre, les effets indésirables. Il n'est pas précisé si l'application du PSF® ralentit la durée de la procédure de traitement dans sa globalité, ce qui est probable, et l'ergonomie du système qui rajoute l'usage d'une main aux côtés de la pièce à main (Fournier N, Elman M. *PSF in the treatment of solar lentigines. J Cosmestic Laser Ther* 2007 ; 9 : 164-6).

La leishmaniose cutanée : revue générale (2^e partie)

C. DERANCOURT, C. BOLAC - Service de dermatologie - Hôpital Pierre Zobda-Quitman - 92261 Fort-de-France Cedex (France)

RÉFÉRENCE

1 - Reithinger R, Dujardin, JC, Louzir H *et al.* Cutaneous leishmaniasis. *Lancet Infect Dis* 2007 ; 7: 581-96.

Présentation clinique

La plupart des infections sont probablement asymptomatiques.

- **Leishmaniose cutanée diffuse** : elle se présente sous forme de nodules disséminés non ulcérés qui peuvent ensuite recouvrir la totalité du tégument. Comparée à la leishmaniose cutanée localisée, elle est difficile à traiter et il n'y a pas de résolution spontanée.

- **Leishmaniose muqueuse** : elle est le plus souvent liée à *L. Brasiliensis*, en général limitée à l'Amérique du Sud. L'atteinte muqueuse est la complication la plus importante de l'infection à *L. Brasiliensis* qui peut provoquer des lésions défigurantes. La leishmaniose muqueuse ne cicatrise jamais spontanément et est particulièrement difficile à traiter avec souvent des infections bactériennes secondaires ; elle peut être fatale.

Immunopathologie

Les auteurs consacrent ensuite un grand chapitre à l'immunopathologie et détaillent la réponse TH1 essentiellement impliquée dans la défense immunitaire contre *Leishmania*. On insiste également sur les progrès de cette dernière décennie quant au rôle de la salive du moustique dans la virulence de l'infection. En effet, la salive est vasodilatatrice, augmente la charge parasitaire...

Le diagnostic parasitologique reste le *Gold Standard* du diagnostic de leishmaniose cutanée en raison de sa haute spécificité. Il consiste en un examen microscopique après coloration au Giemsa sur aspiration ou biopsie et examen histopathologique. Les techniques de culture sont les plus informatives mais leur sensibilité est variable. La PCR peut être particulièrement utile en cas de faible charge parasitaire. Cependant, le diagnostic reste le plus souvent empirique dans les pays les plus concernés par l'infection.

Les recommandations de l'OMS, exceptions faites des traitements par immunothérapie au Vénézuéla, par pentamidine en Guyane Française et au Surinam, restent l'administration de sel d'antimoine (Glucantime®) à raison 20 mg/kg/jour pendant 20 à 28 jours. Pour la leishmaniose cutanée localisée, ce traitement à cette dose est plus efficace qu'à 10, 13 ou 15 mg/kg. Les sels d'antimoine peuvent avoir des effets secondaires sérieux comme des douleurs musculosquelettiques, une insuffisance rénale, une hépatotoxicité et une cardiotoxicité. C'est pour cette raison que l'efficacité de traitements alternatifs a été évaluée. Mais les études n'apportent pas de niveau de preuve suffisant pour les recommander en première

intention avant les sels d'antimoine. On peut cependant citer l'amphotéricine B à raison de 1 mg/kg, 1 jour sur 2 ou tous les jours, la pentamidine à raison de 2 mg/kg 1 jour sur 2, 7 fois, ou 4 mg/kg 1 jour sur 2, 4 à 8 fois, la miltéfosine à raison de 2 à 5 mg/kg pendant 28 jours et la thermothérapie qui consiste en une application à 50 °C pendant 30 secondes ou de 3 applications à 50 °C pendant 30 secondes à une semaine d'intervalle. Par ailleurs, le Glucantime® en intralésionnel peut être tout à fait efficace pour les leishmanioses cutanées localisées, liées à *L. major*, *L. tropica*, *L. Brasiliensis* ou *L. panamensis*. Les avantages de cette approche sont une plus forte concentration de la drogue sur les tissus cibles, la réduction des effets secondaires toxiques, le coût réduit, l'amélioration de la cicatrisation. Mais il n'y a pas de protocole établi (quantité à utiliser, nombre d'injections...). Enfin, l'administration requiert une certaine expertise. De nouvelles formulations de l'amphotéricine B ont été également développées (Ambisome® ou Abelcet® par exemple...) mais leur coût élevé limite leur utilisation. Enfin, des traitements oraux comme le fluconazole, le kétoconazole, ou topiques (crèmes à la paramomycine) ont également été ponctuellement essayés. Cependant, la comparaison entre les études est très difficile puisque la leishmaniose peut, d'une part, disparaître spontanément et que, d'autre part, les différents parasites peuvent varier considérablement en termes de sensibilité à tel ou tel produit.

Contrôle du vecteur et du réservoir

Les auteurs développent ensuite un chapitre sur le contrôle du vecteur et du réservoir particulièrement difficile.

Enfin, quelques études vaccinales semblent donner espoir. Le rationnel pour un développement vaccinal repose sur le fait que les individus ayant déjà été infectés acquièrent une immunité. Pour l'instant, le seul mode de vaccination contre la leishmaniose ayant démontré son efficacité consiste en l'inoculation délibérée de parasites virulents de *Leishmania*, technique appelée leishmanisation. Cependant, l'OMS ne recommande pas cette stratégie de manière courante pour des raisons évidentes (problèmes logistiques, difficultés de maintenir la virulence du parasite, risques de lésions induites inacceptables dans certaines circonstances...). Son utilisation est limitée à quelques pays comme l'Ouzbékistan. L'OMS participe aussi au développement d'une stratégie vaccinale : certains vaccins ont montré leur immunogénicité et leur sécurité mais une protection durable n'a, pour l'instant, pas été démontrée. De nouveaux modèles expérimentaux murins voient le jour...

Conclusion

Les auteurs concluent sur le fait que cette maladie reste négligée et qu'elle concerne la partie du monde la plus pauvre ; cette dernière décennie a cependant vu éclore de nouveaux projets, l'identification de la leishmaniose comme une priorité de santé publique et de recherche par certaines instances et certains pays. ●