

KERATIN

actualités en recherche dermatologique

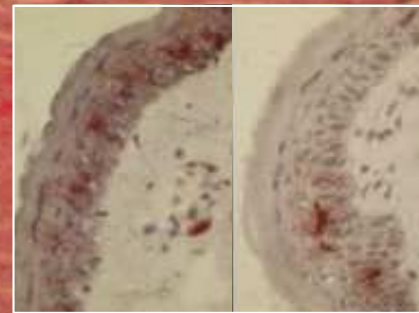
N°9 - 2005

La cellule de Langerhans
en 2004

Le liquide de bulle cutanée

Lasers dermatologiques :
nouveaux développements
technologiques et nouvelles applications

Nouveaux horizons
pour la dermatite atopique



Editorial

LA DERMATITE ATOPIQUE, MULTIDISCIPLINAIRE MAIS DERMATOLOGIQUE

Juliette Mazerreuw-Hautier propose dans ce numéro de Keratin un résumé précis du colloque interdisciplinaire sur la dermatite atopique qui s'est tenu à Londres en Mai 2004.

On ne peut qu'être impressionné par le nombre et la variété des disciplines scientifiques rassemblées autour de cette maladie de peau : épidémiologistes, généticiens, biologistes moléculaires, immunologistes, ORL et pneumologues, allergologues, infectiologues, microbiologistes, neurobiologistes, psychiatres et psychologues, médecins généralistes, pédiatres, sont tous concernés, au niveau fondamental ou au niveau clinique, par la dermatite atopique.

Ce qui veut dire que les modes de pensée et les connaissances scientifiques de tous ces secteurs biomédicaux apportent leur « part de vérité » aux patients atteints de dermatite atopique.

Les conséquences de cette dimension multidisciplinaire de l'eczéma des nourrissons, pour reprendre une terminologie qui a de nouveau la faveur des experts, ne sont évidemment pas encore discernables au niveau de la pratique. C'est tout à fait normal, la recherche se pose des questions par définition non résolues.

Mais c'est plutôt par défaut qu'on risque de voir les conséquences cliniques des efforts multidisciplinaires. En effet, l'expérience actuelle des dermatologues montre qu'un certain nombre d'enfants ne bénéficie pas actuellement des traitements reconnus comme efficaces de la dermatite atopique, et surtout de la corticothérapie locale, qui fait curieusement l'objet d'un rejet largement injustifié, de la part du grand public mais aussi de certains médecins. L'enquête nationale d'intention de pratique qui a été réalisée pour la récente conférence de consensus sur la dermatite atopique montre que seulement 28 % des médecins généralistes prescrivent toujours des dermocorticoïdes en première intention, contre 60% des dermatologues. Il y aurait beaucoup à dire sur cette question et sur le « toujours » dont on sait qu'il est problématique en médecine. Cependant, la différence de pratique entre dermatologues et généralistes est notable, et source de perplexité pour les parents et les patients. De fait, la corticophobie, assez mal connue en France où elle est largement sous-estimée, nous semble n'être qu'un aspect de la méconnaissance de la dimension proprement cutanée de la dermatite atopique.

On peut se demander si la réticence face au traitement dermatologique n'est pas liée à la tendance à privilégier une approche indirecte, voire hypothétique, de la physiopathologie de la DA.

Il faut donc l'affirmer clairement, la dermatite atopique est une maladie de peau. C'est même une maladie de peau exemplaire en ce sens que les signes en sont exclusivement cutanés, mais peuvent être influencés à la fois par des éléments internes surtout psychologiques et aussi par des éléments externes qui sont les facteurs d'environnement. On le sait, l'atopie est particulière parmi les hypersensibilités immunologiques en ce qu'elle consiste en des réponses immunes à IgE contre des antigènes « banaux » de notre environnement, comme les acariens ou des aliments quotidiens, et non des antigènes exceptionnels, comme les médicaments.

La peau, la muqueuse respiratoire, la muqueuse digestive, sont des structures d'interface fonctionnant comme des voies de pénétration ou des barrières incomplètes, c'est-à-dire des structures dont la perméabilité influence la pénétration des allergènes et des microorganismes qui à leur tour modulent et orientent le système immunitaire. Dès 1999, Alain Taïeb avait émis l'hypothèse selon laquelle une anomalie primitive de la barrière épidermique pouvait constituer la cause initiale de la dermatite atopique et des autres manifestations de l'atopie.

On peut en effet considérer la lésion de dermatite atopique comme témoignant de la faillite de la fonction de barrière cutanée, et c'est certainement en réparant cette barrière qu'on rend le meilleur service aux patients : on supprime l'eczéma, son prurit insupportable, ses risques de surinfection, ses risques de pénétration d'allergènes.

Dans l'état actuel de nos connaissances, on ne peut pas manipuler l'environnement de façon efficace, on ne sait pas orienter le système immunitaire. Mais on sait comment diminuer l'inflammation cutanée et réparer la barrière épidermique. Ne privons pas nos patients de ces efficaces interventions.

Daniel Wallach

N° 9 - FÉVRIER 2005

Directeur de publication :

J. Fabre

Rédacteur en chef :

A. M. Schmitt

Rédacteur en chef adjoint :

D. Wallach

Secrétaire de rédaction :

A. Couffignals

*Centre de Recherche
sur la Peau Pierre Fabre*

2, rue Viguerie

B.P. 3071

31025 Toulouse cedex 3 France

Tél. : + 33 5 62 48 85 00

Fax. : + 33 5 62 48 85 45

E-mail : anne.couffignals@pierre-fabre.com

Comité scientifique

N. Basset-Seguïn (Paris)

E. Delaporte (Lille)

D. Dhouailly (Grenoble)

MT. Leccia (Grenoble)

M. Lecha (Barcelone)

J. Mazereeuw (Toulouse)

L. Misery (Brest)

JM. Naeyaert (Gent)

JF. Nicolas (Lyon)

JH. Saurat (Genève)

D. Schmitt (Lyon)

G. Serre (Toulouse)

N. Stavrianeas (Athènes)

A. Taieb (Bordeaux)

Sommaire

Editorial

D. Wallach

p. 2

Articles scientifiques

La cellule de Langerhans en 2004

D. Schmitt

p. 4

Le liquide de bulle cutanée

J. Mazereeuw

p. 13

Lasers dermatologiques : nouveaux développements technologiques et nouvelles applications

S. Mordon

p. 17

Nouveaux horizons pour la dermatite atopique

*J. Mazereeuw d'après un congrès (21-22 Mai 2004, Londres)
organisé par J. Harper*

p. 22

Synthèse Bibliographique

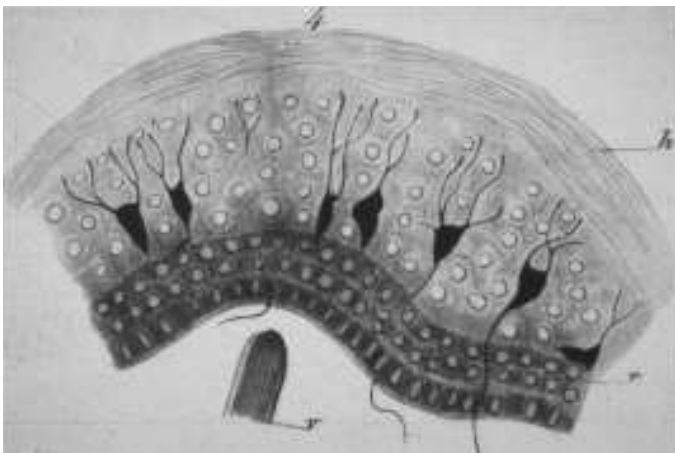
J. Bazex

p. 29

La cellule de Langerhans en 2004

D. SCHMITT
(Lyon - France)

Fig. 1 : Dessin original de Paul Langerhans (1868)
(collection D. Schmitt, Lyon).



Depuis sa description initiale par Paul Langerhans en 1868, la cellule qui porte son nom est aujourd'hui la cellule dendritique la mieux connue chez l'homme. Entre 1868 et 1961 une longue période de discussions hypothétiques concernent l'origine de cette cellule. En 1961, sont observés pour la première fois en microscopie électronique dans cette cellule des organites cytoplasmiques spécifiques : les granules de Birbeck. Au cours des années 1976-1979 particulièrement riches, sont décrites l'origine médullaire des cellules de Langerhans et leurs marqueurs membranaires qui permettent de leur attribuer une fonction immunologique. Puis, au cours des vingt-cinq dernières années, les travaux vont se multiplier et la cellule de Langerhans deviendra à la fois la cellule-pivot de l'immunité cutanée et muqueuse et le modèle d'étude des cellules dendritiques, cellules initiatrices et régulatrices des réponses immunes. Depuis 1992, on sait produire ces cellules *in vitro* ; depuis 2000 on connaît la langerine et son gène, responsable de la formation des granules de Birbeck.

Aujourd'hui, la cellule de Langerhans représente une cellule fondamentale des défenses immunitaires de la peau et des muqueuses. C'est elle qui déclenche les réactions immunes face aux agressions environnementales, physiques, chimiques et biologiques. Elle intervient dans les défenses anti-microbiennes et anti-cancer. Elle peut être infectée par le virus du SIDA dont elle représente un réservoir et un vecteur de transfert dans l'infection transmuqueuse chez l'homme. Elle est aujourd'hui non seulement une cible thérapeutique pour les substances immunosuppressives mais aussi un outil de choix dans la thérapie cellulaire (1).

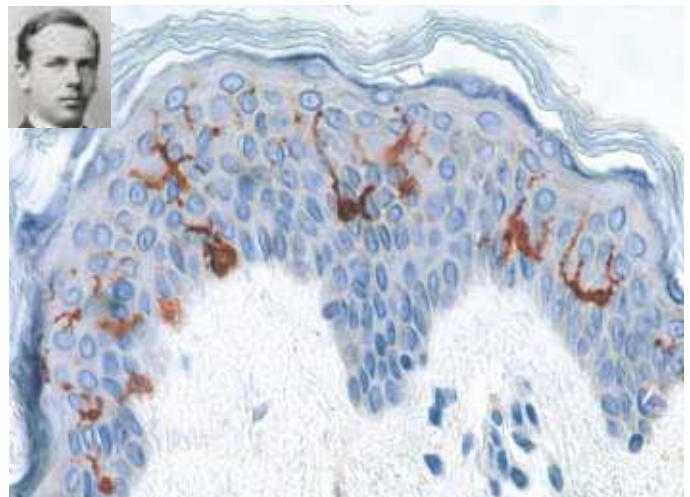
Cette revue rappellera les données de base et les apports les plus récents sur la biologie de la cellule de Langerhans.

Précurseurs médullaires et circulants de la cellule de Langerhans (CL)

Les précurseurs circulants des cellules de Langerhans proviennent de la moelle osseuse. Ils expriment la molécule CD34 qui permet de les caractériser ainsi que les antigènes CLA impliqués dans la domiciliation cutanée de ces progéniteurs. Dans le sang périphérique, la population CD1a⁺ CD11c⁺ représente les précurseurs immédiats des cellules de Langerhans. La différenciation des cellules de Langerhans est sous la dépendance d'un facteur de croissance : le TGFβ. En effet, les souris déficientes pour le gène de ce facteur ne présentent pas de cellules de Langerhans. Ce facteur est par ailleurs indispensable *in vitro* à la différenciation des précurseurs CD34⁺ ou monocytaires en cellule de Langerhans.

Le recrutement des cellules de Langerhans dans la peau et plus spécifiquement dans l'épiderme est sous la dépendance de divers facteurs : les molécules CLA mentionnées ci-dessus, glycoprotéine de surface cellulaire qui se fixe sur les sélectines de surface des cellules endothéliales des vaisseaux cutanés, des chimiokines comme MIP3α produit par les kératinocytes et augmenté dans les situations inflammatoires. MIP3α est reconnu par les récepteurs CCR6 exprimés par les précurseurs des cellules de Langerhans. L'identification de précurseurs des CL dans le derme par l'expression de CD14 et leur différenciation en cellules de Langerhans reste à confirmer. L'étude *in vivo* de la colonisation de l'épiderme par les précurseurs des cellules de Langerhans reste un défi technique. Récemment, Holzmann et coll. (2) ont proposé

Fig. 2 : Identification *in situ* des cellules de Langerhans par le marqueur S100. Encart : Paul Langerhans.
(collection D. Schmitt, Lyon).



un modèle intéressant couplant l'injection de précurseurs circulants en injection intradermique et une situation de stimulation par « tape stripping ».

Distribution des CL et marqueurs de différenciation

Les CL appartiennent à la grande famille des cellules dendritiques dont elles constituent la population épithéliale. Dans le derme et le conjonctif des muqueuses existent d'autres cellules dendritiques dites « interstitielles » ou dendrocytes dermiques dans la peau. Les CL existent dans la peau et toutes les muqueuses à l'exception de la muqueuse intestinale. A ce jour, une quarantaine de marqueurs ont été identifiés à la surface des CL épidermiques humaines (3). Les principaux sont les molécules CD1a, les molécules HLA de classe I et II, la E-cadherine, la Langerine (CD 207), les récepteurs des fragments Fc des immunoglobulines, les récepteurs des cytokines, les récepteurs des chimiokines. Dans le cytoplasme, les granules de Birbeck représentent les marqueurs spécifiques. En immunohistochimie, CD1a et Langerine sont les marqueurs les plus utilisés pour l'identification *in situ* des CL.

Les molécules de la famille CD1 appartiennent au groupe des molécules HLA de classe I « non classiques ». CD1a, b et c prennent en charge les antigènes glycolipidiques et permettent aux cellules dendritiques de les présenter aux lymphocytes T. Les cellules de Langerhans expriment surtout la molécule CD1a. Un nouveau rôle semble ainsi se dessiner pour cette molécule : les tumeurs produisent des glycolipides antigéniques spécifiques qui peuvent être présentés par CD1a. La modulation de CD1a apparaît ainsi comme une voie intéressante dans le développement de la réponse immune anticancer (4). Les cellules de Langerhans expriment également la molécule CD1e (5) liée au système endosomique et à l'appareil de Golgi de la cellule. Elle intervient dans le trafic intracellulaire de la voie endosomique précoce et tardive des CL impliquée dans le traitement des antigènes. Parmi les autres marqueurs les plus étudiés figurent la Langerine et les récepteurs de type Toll (TLR). La Langerine (CD 207) est une lectine de type C, spécifique des CL (6). Elle est exprimée sur la membrane et dans le cytoplasme. Elle est responsable de la formation des granules de Birbeck. En effet, la transfection du gène de la Langerine dans les fibroblastes murins entraîne une forte production de granules de Birbeck depuis la membrane nucléaire et dans l'ensemble du système membranaire cytoplasmique. Reconnue par l'anticorps monoclonal DCGM4, elle est impliquée dans l'endocytose des glycolipides mannosylés microbiens et semble devoir être considérée comme un co-récepteur possible du virus du SIDA VIH1. A ce titre, la Langerine serait sur les cellules dendritiques épithéliales, l'équivalent du marqueur DC-SIGN sur les cellules dendritiques dermiques.

Dans la peau, les cellules de Langerhans représentent des cellules dendritiques immatures et n'expriment pratiquement pas les marqueurs DEC-205 et DC-LAMP/CD 209 (7). Une isoforme murine de la Langerine a été récemment identifiée (8). Récemment, la transfection du gène de la Langerine dans une lignée cellulaire de mélanome humain a permis de préciser la place de cette molécule dans le trafic endosomal et la formation des granules de Birbeck dans le compartiment de recyclage (9). Au cours du développement chez la souris, la Langerine apparaît 2 à 3 jours après la naissance et, à 10 jours, toutes les CL l'expriment. Le niveau d'expression est maximum à 3 semaines (10).

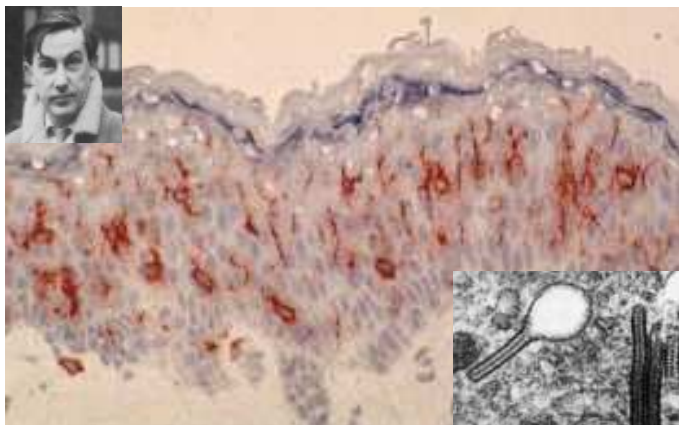
Fig. 3 : Identification des cellules de Langerhans dans l'épiderme par l'enzyme ATPase. (collection D. Schmitt, Lyon).



L'immunité innée ou non spécifique fait intervenir, tout comme l'immunité acquise ou spécifique, des récepteurs impliqués dans la reconnaissance des antigènes ou molécules considérées comme étrangères. Ils sont principalement exprimés par les macrophages et les cellules dendritiques. Ce sont les récepteurs de type Toll (TLR), les récepteurs « scavenger » et les récepteurs des fragments Fc des immunoglobulines. Les plus étudiés sont les TLR. On compte aujourd'hui une dizaine de membres dans cette famille. Ils reconnaissent les signaux de danger d'origine externe, souvent microbienne, sous forme de sucres, de lipides, de protéines ou d'acides nucléiques. Ils reconnaissent également des virus. Ils peuvent induire la production de médiateurs de l'inflammation ou de défensines. Ils peuvent également reconnaître des molécules endogènes comme les Hsp ou la fibronectine (11). Si l'expression des TLR par les CL humaines est en cours d'étude, chez la souris les CL expriment TLR2, TLR4 et TLR9 qui reconnaissent respectivement les lipoprotéines bactériennes, le LPS et certaines molécules endogènes comme les CpG-DNA (cytosine-phosphate, guanosine) (12).

L'expression des TLR par les CL et les dendrocytes dermiques et leur utilisation potentielle dans de multiples situations pathologiques infectieuses ou non est un champ d'investigation en plein essor.

Fig. 4 : Identification des cellules de Langerhans par le marqueur CD1a. Encart sup. : Michael Birbeck ; Encart inf. : aspect ultrastructural des granules de Birbeck. (collection D. Schmitt, Lyon).



Maturation et migration des cellules de Langerhans

Il est classique d'admettre que les CL, ayant capturé un antigène, quittent l'épiderme et la peau par les voies lymphatiques pour rejoindre les zones T ganglionnaires où elles présentent cet antigène aux lymphocytes T naïfs et induisent ainsi une réponse immune primaire. L'exemple le plus connu est la phase de sensibilisation dans l'eczéma de contact, première étape d'une réaction de type hypersensibilité retardée. L'induction d'une réaction immune nécessite la maturation de la CL c'est-à-dire la perte des molécules comme CD1a, la Langerine ou la E-cadhérine et l'acquisition de molécules membranaires comme CD80, CD86 ou CD40 qui interviennent dans le dialogue entre CL et lymphocytes. On parle de molécules de co-stimulation. Cette maturation s'accompagne de l'acquisition d'autres marqueurs comme CD83 ou DC-LAMP/CD 208, dits marqueurs d'activation (13).

La maturation comme la migration des CL sont sous la dépendance de cytokines : certaines stimulent la migration comme le TNF α , l'IL1 β , l'IL-18, l'IL-9 ou le VEGF, d'autres molécules l'inhibent comme les glucocorticoïdes ou la lactoferrine ou l'IL-10 et l'IL-4 (14).

Dans ce domaine, les idées ont beaucoup évolué avec l'intérêt porté à une notion ancienne : la tolérance immune. En effet, il apparaît aujourd'hui que migration et maturation des CL ne sont pas nécessairement liées. Des CL immatures peuvent migrer jusqu'aux ganglions. L'induction d'une réaction immune ou d'une tolérance sont liées, selon le concept retenu aujourd'hui à la maturation ou non de la CL (15) et des cellules dendritiques en général. Cette non-maturation s'accompagne de l'absence d'expression des molécules de co-stimulation et de certaines cytokines comme l'IL-12 et aboutit à une situation d'anergie (absence de réponse lymphocytaire) ou d'immunosuppression par l'expansion de lymphocytes T régulateurs et une production d'IL-10, cytokines immunosuppressives.

Les travaux récents ont visé à préciser les modalités et les conditions de migration des CL. Ainsi, le récepteur membranaire CCR7, dont les ligands sont CCL19 et CCL21 est un médiateur essentiel lors de l'entrée des CL dans les vaisseaux lymphatiques (16). Au niveau moléculaire, la protéine SHSP-1 est impliquée dans les voies de transduction du signal liées à la migration des CL (17).

Les constituants des matrices extracellulaires et, en particulier, l'acide hyaluronique et son récepteur principal CD44 sont également impliqués dans la migration des CL (18-19). Dans un travail original, Dearman et coll (20) montrent que la technique des bulles de succion qui permet d'obtenir des prélèvements d'épiderme, modifie la population des CL avec une réduction d'environ 30 % donc du contexte cytokinique des CL. Les auteurs proposent que cette technique provoque une situation de type inflammatoire avec l'intervention possible des cytokines impliquées dans la migration des CL comme l'IL-1 β et le TNF α .

La migration des CL est généralement étudiée dans deux phénomènes biologiques : la colonisation du tissu épithélial par des précurseurs des CL et le déplacement vers les ganglions proximaux via les voies lymphatiques. Un phénomène complémentaire intéressant est la capacité de mouvements intraépithéliaux, en particulier dans les muqueuses. Les observations réalisées jusque-là ont concerné les cellules dendritiques non-Langerhansiennes. Ainsi, il apparaît que les cellules dendritiques sont capables de pénétrer entre les cellules épithéliales (en particulier de l'intestin), de réaliser des jonctions serrées avec ces cellules par l'expression des molécules de ces jonctions comme la claudine 1 et l'occludine et accéder ainsi par leurs dendrites jusqu'à la lumière du tube digestif où elles peuvent interagir avec les microorganismes ou autres éléments (21). Dans un modèle *in vitro*, mimant ce processus, Ichiyasu et coll (22) montrent que ce phénomène est sous la dépendance d'une métalloprotéase, la MMP9.

Ces résultats récents méritent une prise en compte, eu égard à la présence de CL dans la majorité des muqueuses.

Interactions cellules de Langerhans/Lymphocytes T

L'induction d'une réaction immune par la CL passe par une phase de coopération étroite avec les lymphocytes T. Le degré de maturation de la CL, comme pour l'ensemble des cellules dendritiques, contrôle l'adhésion entre les cellules, la formation de la synapse immunologique constituée par les molécules de présentation, les molécules de co-stimulation et leurs différents récepteurs et ligands sur la membrane lymphocytaire, et la durée de ces interactions (23). Ainsi, les cellules dendritiques immatures constituent avec les lymphocytes des conjugués peu stables, avec des synapses immunologiques mal organisées et de courte durée. La capacité de présentation des CL est également modulée par divers facteurs : l'IFN γ stimule la maturation et les capacités de présentation des CL pour des antigènes protéiques exogènes (24). La CL exprime également l'enzyme indoleamine 2,3-dioxygénase sous l'effet de l'interféron IFN γ . Cette enzyme semble être liée à une inhibition des cellules T donc à l'établissement du processus de tolérance (25). Par ailleurs, les GTPases agissant sur le cytosquelette et, en particulier l'actine, interviennent dans le transport vers la membrane cellulaire des molécules liées à la stimulation lymphocytaire comme CD86 par exemple (26). Enfin, dans un travail récent Haseus et coll (27) montrent que les CL provenant de l'épithélium oral sont plus efficace que les CL cutanées dans la stimulation de lymphocytes T allogéniques.

Cellules de Langerhans et pathologie

- Cellules de Langerhans et rayons ultraviolets

On sait aujourd'hui que les rayons UV jouent un rôle

immunosuppresseur sur les mécanismes de défense immu-
ne de la peau. Ils inhibent les fonctions des CL et peuvent
induire leur apoptose. Les UVA comme les UVB sont
impliqués dans ce processus. On connaît l'apparition de
dimères de pyrimide dans les CL migrantes après irradiation
et l'on connaît le pouvoir inhibiteur des UV sur l'ex-
pression par les CL des molécules de co-stimulation CD80 et
CD86. *In vivo*, les UV inhibent les réactions d'hypersensibilité
retardée. Cette immunosuppression photoinduite serait
essentiellement induite par l'IL-10, cytokine responsable de
l'établissement d'une situation de tolérance (28).

La photoprotection des CL est un des défis de l'industrie cos-
métique. Elle passe par une prise de conscience des risques
liés à une surexposition aux rayons UV naturels ou en cabine
et une adaptation des comportements. Elle passe aussi par
une utilisation d'écrans solaires, protecteurs de la photoim-
munosuppression, manifestée par la prévention de la dimi-
nution du nombre des CL dans l'épiderme et par le maintien
de leurs capacités de stimulation des lymphocytes, évaluée
dans des tests allogéniques (29). L'indice de protection des
écrans solaires ou FPS (facteur de protection solaire) repose
sur le phénomène de l'érythème et sa mesure avec comme
unité la dose érythémale minimale ou DEM (30).

Le mécanisme de l'érythème ne prend pas en compte
l'immunosuppression photoinduite et divers travaux ont,
au cours des dernières années, tenté de définir un facteur
de protection immune (IPF) des écrans solaires soit en consi-
dérant les capacités fonctionnelles des CL *in vivo* après
irradiation (31) soit en considérant les CL et les cellules den-
dritiques générées *in vitro* à partir de précurseurs monocy-
taires (32). Ces deux modèles montrent des résultats comparables,
la possibilité de défi-
nir un facteur de pro-
tection immune pour
un écran donné et
une bonne corrél-
ation avec les FPS défi-
nis selon l'apparition
de l'érythème. Le
modèle fondé sur
l'utilisation d'explants
cutanés permet de
prendre en compte
d'autres paramètres
comme la migration
des CL ou la produc-
tion d'IL-10 (33).

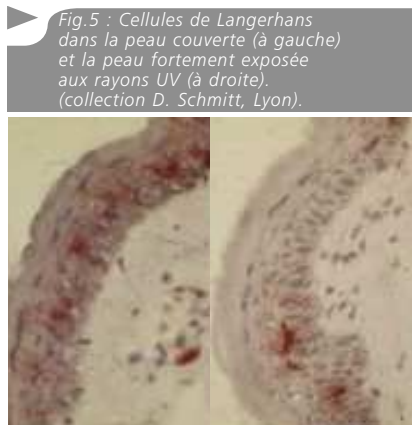


Fig. 5 : Cellules de Langerhans
dans la peau couverte (à gauche)
et la peau fortement exposée
aux rayons UV (à droite).
(collection D. Schmitt, Lyon).

• Cellules de Langerhans et inflammation chronique

L'inflammation cutanée et la peau sensible s'appuient désor-
mais sur un nouveau concept : les signaux de danger (34)
initialement développé par P. Matzinger (35). La théorie des
signaux de danger postule que le contexte dans lequel le
système immunitaire rencontre une molécule donnée est le
principal facteur déterminant l'orientation de la réponse
immune (tolérance ou inflammation). Ainsi, le comporte-
ment de la CL sera largement dicté par un environnement de
« danger ». Cet environnement de danger peut-être induit pas
des agents physiques (UV), chimiques (irritants, allergènes)
ou biologiques (microorganismes) et accentué par le stress
(36). Le contexte du danger de la cellule de Langerhans fait
intervenir des cytokines comme l'IL-1 ou le TNF α dont on

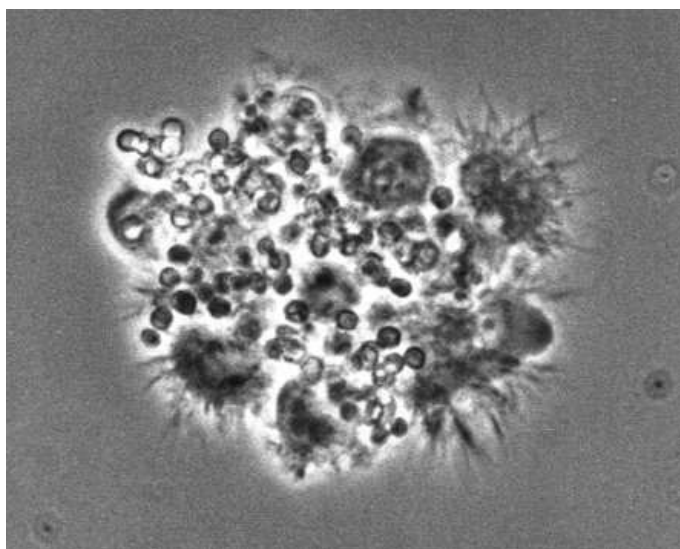
peut voir la surproduction en cas d'irritation cutanée par le
SLS. Les récepteurs TLR apparaissent également comme des
facteurs importants dans la perception des signaux de danger
(voir ci-dessus). L'altération de la fonction barrière par le
froid, ou les irritants par exemple, modifie les conditions de
pénétration des allergènes et ainsi facilite la mise en place
d'une réponse allergique (34).

Les cellules dendritiques sont considérées aujourd'hui
comme capables d'induire soit une situation de tolérance,
soit une réaction inflammatoire et cela dans le cadre d'un
micro-environnement bien déterminé. Le site anatomique
des CL (peau, muqueuse nasale ou respiratoire, muqueuse
vaginale) doit être pris en compte dans la mesure où il est un
des facteurs de ce micro-environnement (37). Parmi les tra-
vaux récents de ce domaine, l'équipe de Thomas Bieber a
montré que le TGF β 1 régule l'expression du récepteur de forte
affinité Fc ϵ RI des IgE dans la dermatite atopique, récepteur
exprimé par les CL (38). Par ailleurs, et dans le cadre de l'ap-
proche pharmacologique des situations inflammatoires chro-
niques, le groupe de Georg Stingl a montré, relativement au
traitement de la dermatite atopique, que contrairement aux
corticostéroïdes, le pimecrolimus n'affecte pas la viabilité, la
maturation et les fonctions immunes des CL murines (39).
Une importante voie de recherche concerne depuis de nom-
breuses années les méthodes alternatives permettant de
prédire le potentiel sensibilisant des substances destinées à la
peau humaine. Ce point sera développé dans le chapitre sur
les méthodes *in vitro*. Enfin, Marie-Jeanne Staquet et coll. ont
montré récemment que des substances d'origine végétales
agissant comme inhibiteurs des protéines kinases C et des
MMP pouvaient limiter les capacités migratoires des CL dans
un contexte de sensibilisation allergique (40).

• Cellules de Langerhans et microorganismes

On pourra se référer ici à l'excellente revue de Florence Per-
sat (41). La possibilité de produire *in vitro* les principales
populations de cellules dendritiques, dont les cellules de
Langerhans, a permis de mieux connaître les modalités de
reconnaissance des microorganismes par les CL et plus par-
ticulièrement grâce aux nouveaux récepteurs identifiés
comme les TLR ou les lectines de type C (comme le récep-
teur du mannose). Les travaux actuels visent à préciser l'im-
pact des microorganismes sur la maturation et la fonction de
présentation antigénique des CL. En effet, les pathogènes
développent de nombreuses stratégies pour échapper aux
cellules dendritiques et modifier leurs fonctions. Le rôle des
TLR est fondamental : la reconnaissance de composants
microbiens différents par différents TLR sur les cellules den-
dritiques peut contribuer à orienter la réponse immune
adaptative, spécifique, liée aux lymphocytes Th1 ou Th2. Les
pathogènes peuvent réduire la maturation des CL, limiter ou
non leurs capacités de migration, réduire leurs capacités à
stimuler les lymphocytes T de manière antigène-spécifique
par l'induction d'une production d'IL-10 par exemple. La
connaissance des mécanismes intimes d'interactions entre
pathogènes et cellules dendritiques est d'une importance
majeure, eu égard à la place fondamentale de ces cellules
dans la vaccination. (42) (43). A titre d'exemples, *Toxoplasma
gondii* utilisé *in vitro* après liaison avec un marqueur fluores-
cent, infecte préférentiellement les cellules dendritiques
immatures mais n'induit pas d'activation, via les TLR ou le
signal lié à la molécule CD40. Les cellules ainsi infectées

Fig. 6 : Cellules de Langerhans ayant fixé, *in vitro*, des conidies de champignons. (collection D. Schmitt, Lyon).



sont incapables de stimuler des lymphocytes T CD4+ naïfs (44). Les effets de *Toxoplasma gondii* sur des cellules dendritiques générées *in vitro* à partir de précurseurs CD34+ dépendent des souches considérées, souches faiblement ou fortement virulentes. Il apparaît dans le travail de Diana et coll, que les souches peu virulentes induisent une migration des cellules dendritiques mais pas leur maturation, ceci étant dû à la production par les parasites d'un facteur soluble appelé ESA (pour excreted-secreted antigens) dont la caractérisation est en cours (45). La prolifération lymphocytaire de *T. gondii* est réduite dans les cellules dendritiques immatures en comparaison de celle observée dans les cellules matures. Cette toxoplasmostasie serait sous la dépendance du récepteur 2 du TNF α (TNF α R2) (46).

Dans le cas de l'infection par *Leishmania major*, un travail sur les sous-populations des cellules dendritiques cutanées montre que les CL ne sont pas les principales cellules responsables du déclenchement de la réponse immune mais la sous-population Langerine-négative (47). Enfin, Persat et coll. (48) montrent que les CL sont activées *in vitro* par les conidies d'*Aspergillus fumigatus* via une lectine de type galactomannane.

• Cellules de Langerhans et virus

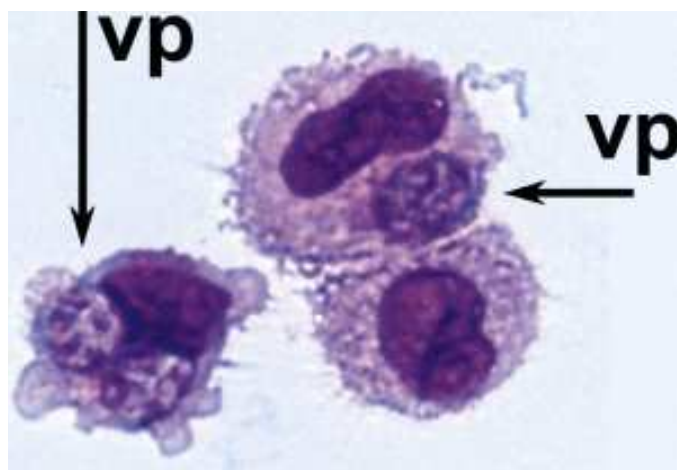
La CL représente une cible et un vecteur de transport pour le virus du SIDA. Elle exprime les récepteurs CD4, CCR5, CXCR4 permettant la fixation du virus. La Langerine, exprimée de façon spécifique par la CL pourrait jouer ce rôle de récepteur vis-à-vis de VIH1. Les CL des muqueuses orales, anales ou vaginales représentent les premières cibles de l'infection et un excellent moyen pour le virus d'atteindre les lymphocytes T ganglionnaires. L'infection *in vivo* des CL chez les patients séropositifs est aujourd'hui démontrée, bien que de faible fréquence. Cette infection a été reproduite *in vitro* sur des CL de donneurs séro-négatifs ou sur des CL générées *in vitro* à partir de précurseurs CD34+ circulants. Les CL seraient plutôt un site réservoir qu'un site d'intense réplication virale, seulement activé lors d'interactions avec les lymphocytes T (48). Les travaux actuels portent sur les modalités d'infection des CL par le virus, la

place des récepteurs et du microenvironnement (49), l'influence des diverses souches virales, les modes de transmission du virus des CL vers les lymphocytes (50) et la place des agents pharmacologiques susceptibles d'empêcher soit la fixation, soit la transmission du virus par les CL. Cette dernière voie aura des applications thérapeutiques en clinique humaine et dans l'optique d'une vaccination. Les modalités de l'infection transmuqueuse des CL par VIH1 restent difficiles à étudier. La mise au point récente de muqueuses humaines reconstruites *in vitro* par génie tissulaire ouvre des voies intéressantes pour préciser les modalités d'infection des CL et des cellules dendritiques conjonctives (51) (52). La CL représente enfin une cible possible pour les papillomavirus. La caveoline, CD1a et la Langerine semblent associées à ce processus (53).

• Cellules de Langerhans et cancers

L'une des hypothèses les plus séduisantes concernant le système immunitaire est le concept d'immunosurveillance qui postule que les effecteurs immunitaires agissent en permanence contre les agressions extérieures et internes en particulier de type cancer afin de les éliminer et assurer ainsi la maintenance de l'intégrité du soi. L'immunosurveillance anti-tumorale est clairement démontrée par certaines situations cliniques qui sont autant de modèles expérimentaux et, en particulier, les situations d'immunodéficience acquise ou d'immunosuppression pharmacologiquement induite. Ainsi, la montée des cancers chez les patients ayant reçu une greffe d'organe et qui sont sous immunosuppresseurs en est une des meilleures illustrations (54). Ces cancers concernent d'ailleurs souvent la peau et les cellules lymphoïdes elles-mêmes. Les cellules dendritiques et en particulier les CL jouent un rôle essentiel dans ce processus d'immunosurveillance par leur aptitude à présenter les antigènes tumoraux aux lymphocytes T. Par identification immunohistochimique on retient classiquement que la densité des CL diminue dans l'épiderme en fonction du degré de malignité des tumeurs. Ainsi, la densité des CL décroît depuis les papillomes viraux jusqu'aux lésions de mélanome (55). Ces modifications de la densité des CL dans les cancers cutanés est en partie liée à une forte modification du microenvironnement comme les modifications antigéniques des cellules

Fig. 7 : Cellules de Langerhans et vacuoles de parasites (VP). (collection D. Schmitt, Lyon).



tumorales, la perte d'expression de la E-cadhérine, la dérégulation de la production de cytokines comme la baisse de production du TGF β et la surexpression de facteurs angiogéniques comme le facteur de croissance vasculaire (VEGF). Le phénomène d'échappement des tumeurs au système immunitaire qui se manifeste par le développement tumoral résulte d'interactions complexes entre les cellules tumorales et les cellules immunitaires et, en particulier, les cellules dendritiques. L'exemple des cellules dendritiques cutanées et du mélanome est un des plus étudiés (56). Ainsi, les cellules de mélanome agissent négativement sur la différenciation des CL à partir des précurseurs CD34+ circulants mais ne semblent pas perturber les capacités fonctionnelles des CL provenant de l'épiderme (57). Divers facteurs sont produits par les cellules tumorales pour agir ainsi sur les cellules dendritiques. Parmi eux VEGF et l'IL-6 ont été décrits comme inhibiteurs de la différenciation des cellules dendritiques. Dans le mélanome, les gangliosides produits par les cellules tumorales ont montré le même effet et leur capacité à induire jusqu'à l'apoptose des cellules dendritiques (58). Des travaux spécifiques ont été conduits sur les CL dans le cancer du col utérin en relation ou non avec une situation clinique d'immunodéficit (59) et dans le cancer du sein (60). Le groupe de S. Ferrone a récemment démontré que les cellules tumorales agissent négativement sur les éléments impliqués dans le processus d'apprêtement des antigènes par les cellules dendritiques (61). Cette fonction essentielle des cellules dendritiques induisant une réponse immune de défense a été utilisée comme outil thérapeutique dans de nombreuses situations cancéreuses chez l'homme et en particulier dans le mélanome (62) (63) (64) (65). Des cellules dendritiques générées *in vitro*, à partir des monocytes ou des cellules CD34+ circulantes du malade, sont « chargées » avec des antigènes tumoraux ou des extraits tumoraux et réinjectées, à un stade mature, au patient.

Une réponse immune cellulaire anti-tumorale apparaît chez une forte majorité de patients. On observe également une réduction des signes cliniques et des rémissions complètes ont été décrites. Mais globalement, les succès sont insuffisants. Ceci est en partie dû au fait que cette « vaccination » anti-tumorale est appliquée dans des tableaux cliniques défavorables (avec métastases et en cas d'échec des autres solutions thérapeutiques) mais aussi au fait que nos connaissances des mécanismes en cause sont encore incomplètes. Aujourd'hui, les stratégies sont multiples et de nombreuses études cliniques sont en cours. Certains paramètres sont encore à mieux définir : source de cellules dendritiques, sous-population utilisée, mode d'activation et maturation, posologie d'administration, nature des antigènes et mode de « chargement » des cellules. La thérapie cellulaire anti-cancer par les cellules dendritiques reste une voie majeure de recherche dans la lutte contre ce fléau.

Production *in vitro* de cellules de Langerhans et tests d'utilisation

En 1992, C. Caux et coll (66) ont montré pour la première fois qu'il était possible de produire, *in vitro*, des CL à partir de précurseurs hématopoïétiques circulants. Les modalités de différenciation dans des systèmes *in vitro* sont aujourd'hui bien documentées (67). Deux apports très importants méritent d'être rappelés ici : en 1998, F. Geissmann et coll (68) montrent que l'on peut obtenir *in vitro* des CL à partir des

Fig. 8 : Peau humaine reconstruite *in vitro*. Epiderme vu d'en haut contenant des cellules de Langerhans. (collection D. Schmitt, Lyon).

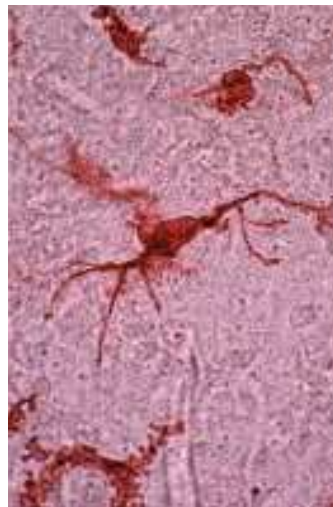
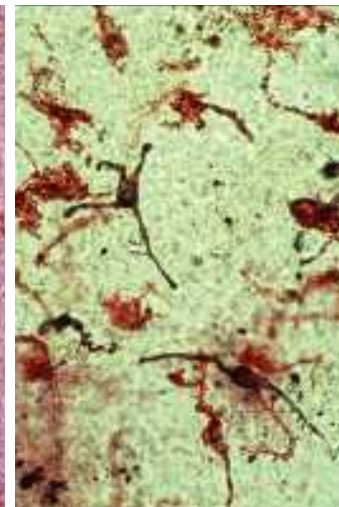


Fig. 9 : Epiderme reconstruite *in vitro* vu d'en haut. Cellules de Langerhans en rouge et mélanocytes en noir. (collection D. Schmitt, Lyon).



monocytes circulants, et en 1996, le groupe de M. Udey et coll (69) montre que les souris déficientes en TGF β 1 n'ont pas de cellules de Langerhans. Ainsi, aujourd'hui, on sait produire *in vitro* des CL à partir de cellules CD34+ du sang du cordon ombilical, à partir des cellules CD34+ du sang adulte, à partir des monocytes circulants, à partir de la population CD1a+ CD11c+ circulante.

Dans tous les cas, le facteur de croissance TGF β 1 a un rôle fondamental dans l'orientation vers une différenciation Langerhansienne. Les cellules CD34+ gardent une capacité de prolifération *in vitro* alors que les monocytes ne peuvent plus se multiplier mais seulement se différencier dans une des voies des cellules dendritiques (Langerhansiennes ou interstitielles) (70). Les CL générées *in vitro* montrent de très larges similitudes avec les CL épidermiques dans leur phénotype comme dans leurs fonctions. Les CL dérivées de monocytes diffèrent des CL épidermiques par l'expression de CD80 et la production de la cytokine IL-12 après activation par le ligand de CD40 (CD40L) (71). Divers cocktails de cytokines ont été proposés pour obtenir la différenciation des précurseurs circulants en CL. Ainsi, l'utilisation de l'IL-3 ou de l'IL-15 à la place du GM-CSF en présence de TGF β 1 permet d'obtenir des cellules de type Langerhans mais sans granules de Birbeck (72).

La possibilité de produire des CL a ouvert la voie pour la mise au point de tests *in vitro* permettant d'utiliser comme paramètres les marqueurs phénotypiques et les fonctions stimulantes vis-à-vis des lymphocytes T dans des systèmes allogéniques ou autologues (73). Le domaine de l'allergie de contact est un de ceux qui a beaucoup utilisé ce type de test afin de remplacer l'expérimentation animale dans le but de prédire le potentiel sensibilisant des substances et molécules destinées à la peau humaine (74). Dans le domaine de l'allergie respiratoire, ce type de test est également développé (75). La majorité des cellules dendritiques utilisées dans ces tests sont des cellules présentatrices d'antigènes dérivées de monocytes. Aujourd'hui, ces méthodes alternatives permettent de différencier les irritants des allergènes et d'identifier

sans difficultés les allergènes forts. Des travaux sont en cours pour affiner les méthodes afin d'identifier les allergènes faibles et de « standardiser » les techniques. En plus de l'utilisation des marqueurs membranaires ou des cytokines produites comme paramètres d'étude des cellules dendritiques en présence d'allergènes, d'autres approches se situant plus en amont de la machinerie cellulaire sont en cours de développement comme l'analyse de l'expression des gènes (76) ou les voies de transduction des signaux initiés à la membrane par un contact avec un allergène (77) (78) (79) (80).

Cellules de Langerhans et génie tissulaire

Les travaux pionniers de Rheinwald et Green en 1975 ont permis le développement, en France, de remarquables réalisations de génie tissulaire appliquées à la reconstruction cutanée *in vitro* par M. Régnier et M. Prunieras au début des années 80. La possibilité de reproduire, *in vitro*, un épiderme, obtenu sur substrat dermique, et bien différencié grâce à la technique de culture en immersion puis en émergence a permis le développement de très nombreux travaux (81) (82). Au cours des années 90, on est passé d'un épiderme constitué d'une culture pure de kératinocytes, à un épiderme pigmenté par l'introduction de mélanocytes puis à un épiderme pigmenté immunosensible par l'introduction de cellules de Langerhans (83). Des travaux récents ont utilisé ce modèle pour l'étude des défenses non spécifiques de l'épiderme avec la production de défensines (84), pour l'étude de l'effet des rayons ultraviolets et des allergènes de contact sur les CL (85) (86). Ces travaux de reconstruction cutanée ont récemment été poursuivis dans deux directions : la reconstruction d'un derme ou chorion muqueux contenant des cellules dendritiques et une application dans le domaine de l'infection par VIH1 (52) (87) (88) et d'autre part la reconstruction *in vitro* de muqueuses contenant des CL (89) (90). Ce dernier modèle de muqueuse reconstruite immunosensible représente un outil remarquable pour l'étude des interactions des CL avec les micro-organismes et, en particulier, avec le virus du SIDA VIH1, dans le cadre de l'infection transmuqueuse chez l'homme ou le virus des papillomes avec le développement du cancer du col utérin.

Conclusion : La cellule de Langerhans comme cible et vecteur thérapeutique

Quelques points méritent d'être repris ici :

- 1) on sait aujourd'hui reproduire, *in vitro*, des CL dans tous les stades de leur différenciation et maturation ;
- 2) on sait reconstruire, *in vitro*, par génie tissulaire de la peau humaine immunosensible ainsi que des muqueuses contenant des CL, qui sont des outils remarquables pour les études immuno-pharmaco-toxicologiques ;
- 3) les CL sont capables d'orienter la réponse immune soit dans le sens d'une réponse inflammatoire, soit dans le sens d'une tolérance active.

Aujourd'hui, la cellule de Langerhans est une cible pour les traitements immunosuppresseurs dans l'inflammation chronique ou pour la protection face aux agressions environnementales comme les rayons U.V. Leur place dans la vaccination est fondamentale. La possibilité d'induire une réponse de défense en fait un outil dans la thérapie cellulaire anti-cancer (91) comme dans le mélanome ou anti-infectieux de première importance. La capacité à induire une tolérance peut être envisagée dans les situations de greffes pour limiter

un rejet ou dans les situation avec auto-immunité comme le lupus érythémateux ou les dermatoses bulleuses.

Demain, la CL entrera dans la panoplie des initiateurs et modulateurs des réponses immunes à la fois comme cible (92) pour l'imiquimod par exemple, mais aussi comme vecteur thérapeutique comme cellule présentatrice d'antigènes tumoraux ou vaccinaux (93) grâce à sa localisation périphérique, son accessibilité remarquable et les travaux de recherche qui en font aujourd'hui la cellule dendritique la mieux connue chez l'homme.

Remerciements :

Ce travail a été réalisé grâce à l'aide de Madame Valérie Noly et a bénéficié des illustrations dues à l'amabilité des Docteurs Jacqueline Viac, Marie-Jeanne Staquet, Jean Kanitakis et Claude Vincent.

L'auteur remercie également l'ensemble des personnels de l'U346/EA 37-32 UCBL1 pour son implication depuis de nombreuses années dans les études de la cellule de Langerhans chez l'homme et sur lesquelles s'est largement appuyé l'auteur.

Références

1. SCHMITT D. : Découvertes et histoire de la cellule de Langerhans humaine. In « la cellule de Langerhans humaine ». D. Schmitt Ed. Les Editions INSERM, 2003, (472 pages) : 1-28.
2. HOLTZMANN S., TRIPP C.H., SCHMUTTH M., JANKE K., KOCH F., SEALAND S., STOITZNER P., ROMANI N. : A model system using tape stripping for characterization of Langerhans cells-precursors in vivo. *J. Invest. Dermatol.*, 2004, 122 : 1165-1174.
3. BECHETOILLE N., DEZUTTER-DAM-BUYANT C. : Marqueurs et fonctions des cellules de Langerhans dans l'épiderme. In « la cellule de Langerhans humaine » D. Schmitt Ed., Les Editions INSERM, 2003 (472 pages) : 131-147.
4. COVENTRY B., HEINZEL S. : CD1a in human cancer : a new role for an old molecule. *Trends in Immunology*, 2004, 25(5) : 242-248.
5. ANGENIEUX C., Mc DERMOTT R., BAUSINGER H., FRICKER D., ZIYLAN U., MAÎTRE B., SPEHNER D., PROAMER R., LIPSKER D., GOUD B., HANAU D., DE LA SALLE J., SALAMERO J. : Trafic membranaire dans le voie endosomique précoce et tardive des cellules de Langerhans humaines. In « La cellule de Langerhans humaine », D. Schmitt Ed., Les Editions INSERM, 2003 (472 p) : 181-193.
6. VALLADEAU J., DEZUTTER-DAM-BUYANT C., SEALAND S. : Langerin/CD207 sheds light on formation of Birbeck granules and their possible function in Langerhans cells. *Immunol. Res.*, 2003, 28 : 93-107.
7. EBNER S., EHAMMER Z., HOLZMANN S., SCHWINGSHACKI P., FORSTNER M., STOITZNER P., HUEMER G., FRITSCH P., ROMANI N. : Expression of C-type lectin receptors by subsets of dendritic cells in human skin. *Int. Immunol.*, 2004, 16(6) : 877-887.
8. RIEDL E., TADA Y., UDEY M.C. : Identification and characterization of an alternatively spliced isoform of mouse Langerin/CD207. *J. Invest. Dermatol.*, 2004, 123 : 78-86.
9. Mc DERMOTT R., BAUSINGER H., FRICKER D., SPEHNER D., PROAMER F., LIPSKER D., CAZENAVE J.P., GOUD B., DE LA SALLE H., SALERMO J., HANAU D. : Reproduction of Langerin/CD 207 traffic and Birbeck granules formation in a human cell line model. *J. Invest. Dermatol.*, 2004, 123 : 72-77.
10. TRIPP CH., CHANG-RODRIGUEZ S., STOITZNER P., HOLZMANN S., STÖSSEL J., DOUILLARD P., SAELAND S., KOCH F., ELBE-BÜRGER A., ROMANI N. : Ontogeny of Langerin/CD207 expression in the epidermis of mice. *J. Invest. Dermatol.*, 2004, 122 : 670-672.
11. WERLING D., JUNGI TW. : Toll-like receptors linking innate and adaptive immune response. *Vet. Immunol. Immunopath.*, 2003, 91 : 1-12.
12. MITSUI H., WATANABE T., SAEKI J., MORI K., FUJITA H., TADA Y., ASAHIMORI A., NAKAMURA K., TAMAKI K. : Differential expression and function of Toll-like receptors in Langerhans cells : comparison with splenic dendritic cells. *J. Invest. Dermatol.*, 2004, 122 : 95-102.
13. VINCENT C. : Maturation phénotypique et fonctionnelle des cellules de Langerhans. In « La cellule de Langerhans humaine ». D. Schmitt Ed. Les Editions INSERM, 2003, 472 pages, 225-235.
14. STAQUET M.J. : Migration des cellules de Langerhans. In « La cellule de Langerhans humaine ». D. Schmitt Ed. Les Editions INSERM, 2003, 472 pages, 209-224.
15. LUTZ M.B., SCHULER G. : Immature, semi-mature and fully mature dendritic cells : which signals induce tolerance or immunity ? *Trends in Immunol.*, 2002, 23 : 445-449.
16. OHL L., MOHAUPT M., CZELOTH N., HINTZEN G., KLAFFARD Z., ZWIRNER J., BLANKENSTEIN T., HENNING G., FORSTER R. : CCR7 governs skin dendritic cell migration under inflammatory and steady-state conditions. *Immunity*, 2004, 21 : 279-288.
17. FUKUNAGA A., NAGAI H., NOGUCHI R., OKAZAWA H., MATOZAKI T., YU X., LAGENAUR C.F., HONMA N., ICHIHASHI M., KASUGA M., NISHIGORI C., HORIKAWA T. : Src homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase substrate 1 regulates the migration of Langerhans cells from the epidermis to draining lymph nodes. *J. Immunol.*, 2004, 172 : 4091-4099.

18. MUMMERT D.I., TAKASHIMA A., ELLINGER L., MUMMERT M.E. : Involvement of hyaluronan in epidermal Langerhans cell maturation and migration in vivo. *J. Dermatol. Science*, 2003, 33 : 91-97.
19. MUMMERT D.I., TAKASHIMA A., MUMMERT M.E. : Langerhans cells in CD44-deficient mice emigrate from the epidermis but fail to reach the lymph nodes after hapten application. *J. Invest. Dermatol.*, 2004, 122 : 846-847.
20. DEARMAN R.J., BUSCHMAN M., CUMBERBATCH M., KIMBER I., GRIFFITHS C.E.M. : Measurement of cytokine expression and Langerhans cell migration in human skin following suction blister formation. *Exp. Dermatol.*, 2004, 13 : 452-460.
21. RESCIGNO M., URBANO M., VALZASINA B., FRANCOLINI M., ROTTA G., BONASIO R., GRANUCCI F., KRAEHEHNBHIL J.P., and RICCIARDI-CASTAGNOLI P. : Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nat. Immunol.*, 2001, 2 : 361-367.
22. ICHIHAYASU H., Mc CORMACK J.M., Mc CARTHY K.M., DOMBKOWSKI D., PFEFFER F.L., SCHNEEBERGER E.E. : Matrix metalloproteinase-9-deficient dendritic cells have impaired migration through tracheal epithelial tight junctions. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2004, 30 : 761-770.
23. BENVENUTI F., LAGAUDRIERE-GESBERT C., GRANDJEAN J., JANCIC C., HIVROZ C., TRAUTMANN A., LANTZ O., AMIGORENA S. : Dendritic cell maturation controls adhesion synapse formation and the duration of the interactions with naive T lymphocytes. *J. Immunol.*, 2004, 172 : 292-301.
24. MATSUO M., NAGATA Y., SATO E., ATANACKOVIC D., VALMORI D., CHEN Y.T., RITTER G., MELLMAN I., OLD L.J., GNJATIC S. : IFN γ enables cross presentation of exogenous protein antigen in human Langerhans cells by potentiating maturation. *Proc. Nat. Acad. Sc. (USA)*, 2004, 101 : 14467-14472.
25. VON BUBNOFF D., BAUSINGER J., MATZ J., KOCH S., HÄCKER G., TAKIKAWA O., BIEBER T., HANAU D., DE LA SALLE H. : Human epidermal Langerhans cell express the immunoregulatory enzyme indoleamine 2,3-dioxygenase. *J. Invest. Dermatol.*, 2004, 123 : 298-304.
26. JAKSITS S., BAUER W., KRIEHLER E., ZEYDA M., STULNIG T.M., STINGL G., FIEBIGER E., MAURER D. : Lipid raft-associated GTPase signaling controls morphology and CD8+ T cell stimulatory capacity of human dendritic cells. *J. Immunol.*, 2004, 173(3) : 1628-1639.
27. HASSEUS B., JONTELL M., BERGENHOLTZ G., DAHLGREN U.I. : Langerhans cells from human oral epithelium are more effective at stimulating allogeneic T cells in vitro than Langerhans cells from skin. *Clin. Exp. Immunol.*, 2004, 136 : 483-489.
28. PEGUET-NAVARRO J. : Cellules de Langerhans et rayonnements ultraviolets. In « La cellule de Langerhans humaine ». D. Schmitt Ed., Les Editions INSERM, 2003, 472 pages : 255-265.
29. MEUNIER L. : Photoprotection de la cellule de Langerhans. In « La cellule de Langerhans humaine ». D. Schmitt Ed., Les Editions INSERM, 2003, 472 pages, 267-278.
30. SCHMITT D., NOLY V. : L'homme et le soleil. L. David Ed., ARPPAM Editions, 2004, 125 pages.
31. PEGUET-NAVARRO J., DALBIEZ-GAUTHIER C., COURTELLEMONT P., SCHMITT D. : In vitro determination of sunscreen immune protection factors. *Arch. Derm. Res.*, 2000, 292 : 306-311.
32. PEGUET-NAVARRO J., DALBIEZ-GAUTHIER C., LE VARLET B., COURTELLEMONT P., SCHMITT D. : Determination of sunscreen immune protection factors using human dendritic cell suspensions. *Toxicol. In Vitro*, 2004, 18 : 359-364.
33. HOFMANN-WELLENHOF R., SMOLLE J., ROSCHGER A., STRUNK D., HUBNER M., HOFFMANN C., QUEHENBERGER F., HORN M., KERL H., WOLF P. : Sunburn cell formation, dendritic cell migration and immunomodulation factor production after solar-stimulated irradiation of sunscreen-treated human skin explants in vitro. *J. Invest. Dermatol.*, 2004, 123(4) : 781-787.
34. ROZIERES A., CENEDESE A., RODET K., PICCARDI N., MSIKA P., NICOLAS J.F., BERARD F. : Le signal de danger : un nouveau concept dans l'inflammation cutanée et la peau sensible. *Nouv. Dermatol.*, 2004, 23 : 436-439.
35. MATZINGER P. : Tolerance, danger and the extended family. *Ann. Rev. Immunol.*, 1994, 12 : 991-1045.
36. MISERY L. : Interactions entre cellules de Langerhans et système nerveux cutané. In « La cellule de Langerhans humaine ». D. Schmitt Ed., Les Editions INSERM 2003, 472 pages, 245-253.
37. NOVAK N., ALLAM J.P., BETTEN J., HABERSTOK J., BIEBER T. : The role of antigen presenting cells at distinct anatomic sites : they accelerate and they slow down allergies. *Allergy*, 2004, 59 : 5-14.
38. ALLAM J.P., KLEIN E., BIEBER T., NOVAK N. : TGF β 1 regulates the expression of the high-affinity receptors for IgE on CD34+ stem cell-derived CD1a+, dendritic cells in vitro. *J. Invest. Dermatol.*, 2004, 123 : 676-682.
39. HOETZENECKER W., MEINGASSNER J.G., ECKER R., STINGL G., STUETZ A., ELBE-BÜRGER A. : Corticosteroids but not pimecrolimus affect viability, maturation and immune function of murine epidermal Langerhans cells. *J. Invest. Dermatol.*, 2004, 122 : 673-684.
40. STAQUET M.J., PICCARDI N., PICCIRILLI A., VINCENT C., SCHMITT D., MSIKA P. : Novel protein kinase C and matrix metalloproteinase inhibitors of vegetable origin as potential modulators of Langerhans cell migration following hapten-induced sensitization. *Int. Arch. Allergy and Immunol.*, 2004, 133(4) : 348-356.
41. PERSAT F. : Cellules de Langerhans et micro-organismes eucaryotes. In « La cellule de Langerhans humaine ». D. Schmitt Ed., Les Editions INSERM, 2003, 472 pages, 287-315.
42. MOLL H. : Dendritic cells and host resistance to infection. *Cell. Microbiol.*, 2003, 5 : 493-500.
43. SCOTT P. : Immunoparasitology. *Immunological Rev.*, 2004, 201 : 5-8.
44. Mc KEE A.S., DZIERSZINSKI F., BOES M., ROOS D.S., PEARCE E.J. : Functional inactivation of immature dendritic cells by the intracellular parasite *Toxoplasma gondii*. *J. Immunol.*, 2004, 173 : 2632-2640.
45. DIANA J., PERSAT F., STAQUET M.J., ASSOSSOU O., FERRANDIZ J., GARIAZZO M.J., PEYRON F., PICOT S., SCHMITT D., VINCENT C. : Migration and maturation of human dendritic cells infected with *Toxoplasma gondii* depend on parasite strain type. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 2004, 42 : 321-331.
46. GIESE A., STUHLATSZ S., DÄUBENER W., Mc KENZIE C.R. : Inhibition of the growth of *Toxoplasma gondii* in immature human dendritic cells is dependent on the expression of TNF α -receptor 2. *J. Immunol.*, 2004, 173 : 3366-3374.
47. RITTER U., MEISSNER A., SCHEIDIG C., KÖRNER H. : CD8 α - and Langerin-negative dendritic cells, but not Langerhans cells, act as principal antigen-presenting cells in leishmaniasis. *Eur. J. Immunol.*, 2004, 34 : 1542-1550.
48. DEZUTTER-DAMBUYANT C., GOFFLO S., MARECHAL S., DUMONT S. : Cellules de Langerhans, VIH et SIDA. In « La cellule de Langerhans humaine ». D. Schmitt Ed. Les Editions INSERM, 2003, 472 pages, 379-399.
49. KAWAMURA T., BRUCE S.E., ABRAHA A., SUGAYA M., HARTLEY O., OFFORD R.E., ARTS E.J., ZIMMERMAN P.A., BLAUVELT A. : PSC-RANTES blocks R5 human immunodeficiency virus infection of Langerhans cells isolated from individuals with a variety of CCR5 diplotypes. *J. Virol.*, 2004, 78 : 7602-7609.
50. SUGAYA M., LORE K., KOUP R.A., DOUEK D.C., BLAUVELT A. : HIV-infected Langerhans cells preferentially transmit virus to proliferating autologous CD4+ memory T cells located within Langerhans cell-T cell clusters. *J. Immunol.*, 2004, 172 : 2219-2224.
51. SIVARD P., BERLIER W., PICARD B., SABIDO O., GENIN C., MISERY L. : HIV-1 infection of Langerhans cell in a reconstructed vaginal mucosa. *J. Infect. Dis.*, 2004, 190 : 227-235.
52. DUMONT S., VALLADEAU J., BECHETOILLE N., GOFFLO S., MARECHAL S., AMARA A., SCHMITT D., DEZUTTER-DAMBUYANT C. : When integrated in a subepithelial mucosal layer equivalent, dendritic cells keep their immature stage and their ability to replicate type R5 HIV Type 1 strains in the absence of T cell subsets. *AIDS Res. Hum. Retrov.*, 2004, 20(4) : 383-397.
53. YAN M., PENG J., JABBAR I.A., LIU X., FILGUEIRA L., FRAZER I.H., THOMAS R. : Despite differences between dendritic cells and Langerhans cells in the mechanism of papillomavirus-like particle antigen uptake both cells cross-prime T cells. *Virology*, 2004, 324 : 277-310.
54. EUVRARD S., KANTAKIS J., CLAUDY A. : Skin cancers after organ transplantation. *New Engl. J. Med.*, 2003, 348 : 1681-1691.
55. VIAC J. : Cellules de Langerhans et tumeurs cutanées. In « La cellule de Langerhans humaine ». D. Schmitt Ed., Les Editions INSERM, 2003, 472 pages, 351-361.
56. BERTHIER-VERGNES O. : Interactions cellules de mélanome-cellules de Langerhans. In « La cellule de Langerhans humaine ». D. Schmitt Ed., Les Editions INSERM, 2003, 472 pages, 363-377.
57. BERTHIER-VERGNES O., GAUCHERAND M., PEGUET-NAVARRO J., PLOUET J., PAGEAUX J.F., SCHMITT D., STAQUET M.J. : Human melanoma cells inhibit the earliest differentiation steps of human Langerhans cells precursors but failed to affect the functional maturation of epidermal Langerhans cells. *Brit. J. Cancer*, 2001, 85 : 1944-1951.
58. PEGUET-NAVARRO J., SPORTOUCH M., POPA I., BERTHIER O., SCHMITT D., PORTOUKALIAN J. : Gangliosides from human melanoma tumors impair dendritic cell differentiation from monocytes and induce their apoptosis. *J. Immunol.*, 2003, 170 : 3488-3494.
59. GONCALVES M.A.G., SOARES E.G., FERNANDES A.P.M., FONSECA B.A.L., BETTINI J.S.R., SIMÕES R.T.S., DONADI E.A. : Langerhans cell count and HLA class II profil in cervical intraepithelial neoplasia in the presence or absence of HIV infection. *Eur. J. Obst. Gyn. Rep. Biol.*, 2004, 114 : 221-227.
60. TOMACHOT M.C., BENDRISS-VERMARE N., MASSACRIER C., BIOTA C., TREILLEUX I., GODDARD S., CAUX C., BACHELOT R., BLAY J.Y., MENETRIER-CAUX C. : Breast carcinoma cells promote the differentiation of CD34+ progenitors towards two different subpopulations of dendritic cells with CD1a high CD86- Langerin - and CD1a+ CD86+ Langerin + phenotypes. *Int. J. Cancer*, 2004, 110 : 710-720.
61. WHITESIDE T.L., STANSON J., SHURIN M.R., FERRONE S. : Antigen-processing machinery in human dendritic cells : up-regulation by maturation and down-regulation by tumor cells. *J. Immunol.*, 2004, 173 : 1526-1534.
62. ELBE-BÜRGER A., STINGL G. : Rôle des cellules dendritiques dans l'immunité. Utilisation clinique possible. *Ann. Dermatol. Vénérol.*, 2004, 131 : 93-103.
63. FIGDOR C.G., de VRIES I.J.M., LESTERHUIS W.J., MELIEF C.J.M. : Dendritic cell immunotherapy : mapping the way. *Nature Med.*, 2004, 10 : 475-480.
64. NESTLE F.O., CONRAD C. : Dendritic cell therapy of skin cancer. *Vox Sanguinis*, 2004, 87 suppl. : S112-S114.
65. CERUNDOLO V., HERMANS I.F., SALIO M. : Dendritic cells : a journey from laboratory to clinic. *Nature Immunol.*, 2004, 5 : 7-10.
66. CAUX C., DEZUTTER-DAMBUYANT C., SCHMITT D., BANCHEREAU J. : GM-CSF and TNF α cooperate in the generation of dendritic Langerhans cells. *Nature*, 1992, 360 : 258-261.
67. TOMACHOT M.C., MENETRIER-CAUX C., CAUX C. : Régulation du développement des cellules de Langerhans humaines à partir des précurseurs hématopoïétiques CD34+. In « La cellule de Langerhans humaine ». D. Schmitt Ed., Les Editions INSERM, 2003, 472 pages : 401-415.
68. GEISSMANN F., PROST C., MONNET J.P., DY M., BROUSSE N., HERMINE O. : TGF β 1 in the presence of GM-CSF and IL-4 induces the differentiation of human peripheral blood monocytes into dendritic Langerhans cells. *J. Exp. Med.*, 1998, 187 : 961-966.
69. BORKOWSKI T.A., LETTERIO J.J., FAN A.G., UDEY M.C. : A role for TGF β 1 in Langerhans cell biology : the skin of TGF β 1 null mice is devoid of epidermal Langerhans cells. *J. Exp. Med.*, 1996, 184 : 2417-2422.
70. SCHMITT D. : La cellule de Langerhans : de la production in vitro à l'utilisation en immunothérapie cellulaire. *J. Soc. Biol.*, 2001, 195 : 69-74.

71. PEISER M., WANNER R., KOLDE G. : Human epidermal Langerhans cells differ from monocyte-derived Langerhans cells in CD80 expression and in secretion of IL-12 after CD40 cross-linking. *J. Leukoc. Biol.*, 2004, 76 : 616-622.
72. MOLLAH Z.U.A., AIBA S., NAKAGAWA S., MIZUASHI M., OHTANI T., YOSHINO Y., TAGAMI H. : IL3 in cooperation with TGF β induces GM-CSF independent differentiation of human CD34+ hematopoietic progenitor cells into dendritic cells with features of Langerhans cells. *J. Invest. Dermatol.*, 2003, 121 : 1397-1401.
73. VINCENT C. : Tests fonctionnels utilisant les cellules de Langerhans. In : « La cellule de Langerhans humaine ». D. Schmitt Ed., Les Editions INSERM, 2003, 472 : 417-424.
74. STAQUET M.J., SPORTOUCH M. J., JACQUET C., SCHMITT D., GUESNET J., PEGUET-NAVARRO J. : Moderate skin sensitizers can induce phenotypic changes on in vitro generated dendritic cells. *Toxicol. in vitro*, 2004, 18 : 493-500.
75. NOIREY N., ROUGIER N., ANDRE C., SCHMITT D., VINCENT C. : Langerhans-like dendritic cells generated from cord blood progenitors internalize pollen allergens by macropinocytosis and part of the molecules are processed and can activate autologous naive T lymphocytes. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2000, 105(6) Part I : 1194-1202.
76. RYAN C.A., GILDEA L.A., HULETTE B.C., DEARMAN R.J., KIMBER I., GERBERICK G.F. : Gene expression changes in peripheral blood-derived dendritic cells following exposure to a contact allergen. *Toxicol. Letters*, 2004, 150 : 301-316.
77. ARRIGHI J.F., REBSAMEN M., ROUSSET F., KINDLER V., HAUSER C. : A critical role of p.38 mitogen-activated protein kinase in the maturation of human blood-derived dendritic cells induced by lipopolysaccharide, TNF alpha, and contact sensitizers. *J. Immunol.*, 2001, 166 : 3887-3845.
78. AIBA S., MANOME H., NAKAGAWA S., MOLLAH Z.U.A., MIZUASHI M., OHTANI T., YOSHINO Y., TAGAMI H. : p38 mitogen-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinases play distinct roles in the activation of dendritic cells by two representative haptens, NiCl₂ and 2,4-dinitrochlorobenzene. *J. Invest. Dermatol.*, 2003, 120 : 390-399.
79. BOISLEVE F., Kerdine-Römer S., ROUGIER-LARZAT N., PALLARDY M. : Nickel and DNCB induce CCR7 expression on human dendritic cells through different signalling pathways : role of TNF α and MAPK. *J. Invest. Dermatol.*, 2004, 123 : 494-502.
80. CRUZ M.T., GONCALO M., FIGUEIREDO A., CARVALHO A.P., DUARTE C.B., LOPES M.C. : Contact sensitizer nickel sulfate activates the transcription factors NF- κ B and AP-1 and increases the expression of nitric oxide synthase in a skin dendritic cell line. *Exp. Dermatol.*, 2004, 13 : 18-26.
81. REGNIER M., STAQUET M.J. : La peau reconstruite. *Pour la Science*, 1999, 266 : 154-159.
82. NEVEUX Y., GENTILHOMME E. : La peau reconstruite, outils et applications : de la pharmacologie aux grands brûlés. In « Biologie de la peau humaine ». D. Schmitt Ed., Les Editions INSERM, 1997, 326 pages : 37-55.
83. REGNIER M., STAQUET M.J., SCHMITT D., SCHMIDT R. : Integration of Langerhans cells into a pigmented reconstructed human epidermis. *J. Invest. Dermatol.*, 1997, 109 : 510-512.
84. CHADEBECH P., GOIDIN D., JACQUET C., VIAC J., SCHMITT D., STAQUET M.J. : Use of human reconstructed epidermis to analyze the regulation of β -defensin hBD-1, hBD-2 and hBD-3 expression in response to LPS. *Cell. Biol. Toxicol.*, 2003, 19 : 313-324.
85. REGNIER M., FACY V., FLOURET V. : Cellules de Langerhans dans la peau humaine reconstruite et applications. In « La cellule de Langerhans humaine ». D. Schmitt Ed., Les Editions INSERM, 2003, 472 pages : 425-432.
86. FACY V., FLOURET V., REGNIER M., SCHMIDT R. : Langerhans cells integrated into human reconstructed epidermis respond to known sensitizers and ultraviolet exposure. *J. Invest. Dermatol.*, 2004, 122 : 552-553.
87. GUIRONNET G., DEZUTTER-DAMBUYANT C., GAUDILLERE A., MARECHAL S., SCHMITT D., PEGUET-NAVARRO J. : Phenotypic and functional outcome of human monocytes or monocyte-derived dendritic cells in a dermal equivalent. *J. Invest. Dermatol.*, 2001, 116(6) : 933-939.
88. DUMONT S., MARECHAL S., VALLADEAU J., DEZUTTER-DAMBUYANT C. : Cellules de Langerhans et dendrocytes dermiques dans le derme reconstruit. In « La cellule de Langerhans humaine ». D. Schmitt Ed., Les Editions INSERM, 2003, 472 pages : 447-472.
89. SIVARD P., DEZUTTER-DAMBUYANT C., KANITAKIS J., MOSNIER J.F., HAMZEH H., BECHETOILLE N., BERTHIER O., SABIDO O., SCHMITT D., GENIN C., MISERY L. : In vitro reconstructed mucosa-integrating Langerhans cells. *Exp. Dermatol.*, 2003, 12 : 1-11.
90. GOFFLO S., MARECHAL S., DEZUTTER-DAMBUYANT C. : Cellules de Langerhans dans les muqueuses reconstruites et applications. In « La cellule de Langerhans humaine ». D. Schmitt Ed. Les Editions INSERM, 2003, 472 pages : 433-446.
91. BANCHEREAU J., PALUCKA A.K., DHODAPKAR M., BURKEHOLDER S., TAQUET N., ROLLAND A., TAQUET S., COQUERY S., WITKOWSKI K.M., BHARDWAJ N., PINEIRO L., STEINMAN R., FAY J. : Immune and clinical responses in patients with metastatic melanoma to CD34+ progenitor-derived dendritic cell vaccine. *Cancer Res.*, 2001, 61 : 6451-6458.
92. UROSEVIC M., MAIER R., BENNINGHOFF B., SLADE H., BURG G., DUMMER R. : Mechanisms underlying imiquimod-induced regression of basal cell carcinoma in vivo. *Arch. Dermatol.*, 2003, 139 : 1325-1332.
93. HACKSTEIN H., THOMSON A.W. : Dendritic cells : emerging pharmacological targets of immunosuppressive drugs. *Nature Rev. Immunol.*, 2004, 4 : 24-34.

Le Liquide de bulle cutanée

J. MAZEREEUW-HAUTIER, JL BONAFE
(Toulouse - France)

Résumé

Le liquide contenu au sein d'une bulle cutanée est le reflet des autres liquides biologiques et a l'avantage d'être très facilement accessible. Il se constitue suite à l'apparition d'un défaut de cohésion intercellulaire d'origine congénitale ou acquise. Ce liquide contient des composants du sang ayant filtré au travers de la membrane basale, ainsi que des médiateurs de l'inflammation synthétisés in situ dans la bulle. Le rôle de ce liquide est inconnu mais il joue probablement un rôle dans la cicatrisation cutanée. L'intérêt de percer les bulles au cours de la prise en charge des dermatoses bulleuses n'est pas établi à ce jour.

Introduction

Une bulle est une collection liquidienne de couleur claire (Fig 1).

Le liquide contenu au sein d'une bulle cutanée est un liquide biologique au même titre que le sérum ou le plasma, l'humeur aqueuse, les larmes, le liquide d'ascite, le liquide folliculaire, le liquide cérébrospinal ou la salive.

Ce liquide peut provenir de bulles spontanées survenant au cours d'une dermatose bulleuse, ou de bulles créées artificiellement par un phénomène de succion.

Nous présentons ici une revue de la littérature rapportant l'intérêt d'étudier ce liquide, son mécanisme de formation, sa composition et son rôle sur la cicatrisation cutanée. Ces éléments amènent à discuter l'utilité de percer la bulle au cours des soins apportés au patient.

Intérêt à étudier le liquide de bulle

Le liquide de bulle a l'avantage d'être très facilement accessible. Son recueil est possible de manière indolore par une aspiration à l'aide d'une aiguille. En cas de bulles multiples, il est disponible en quantités importantes.

Il est le reflet des autres liquides biologiques, et peut permettre en cas d'abord veineux difficile, de mesurer certains paramètres biologiques. Ainsi, en cas de maladie bulleuse auto-immune, les anticorps circulants peuvent y être dosés par immunofluorescence indirecte. Leur taux y est identique ou diminué d'un facteur 2 (1). Certains auteurs y ont également mesuré des concentrations médicamenteuses (2).

Sur le plan éthique, il est possible d'étudier le liquide de bulle qui est considéré comme un « déchet ». En effet, ce dernier est habituellement évacué par un perçage de la bulle, réalisé lors des soins apportés au patient.

Mécanismes de formation d'une bulle

La formation d'une bulle résulte d'un défaut de cohésion entre les cellules, occasionnant l'apparition d'une zone de faiblesse. Il se produit alors un afflux de sérosité entre les

cellules et la constitution d'une collection liquidienne. Cet afflux de sérosité serait secondaire à une modification de la pression hydrostatique et non de la pression osmotique (3). Le défaut de cohésion à l'origine de la constitution de la bulle est la conséquence d'une anomalie des systèmes d'adhésion intercellulaire. Selon le type de système de cohésion impliqué, la bulle peut se localiser au niveau de l'épiderme ou de la jonction dermo-épidermique (Fig 2). Ce défaut des systèmes de cohésion peut être congénital ou acquis. Les lésions congénitales sont secondaires à la mutation d'un gène impliqué dans la structure d'une protéine constitutive des systèmes de cohésion et correspondent au groupe des épidermolyses bulleuses. Les anomalies acquises résultent d'un phénomène de destruction d'une molécule impliquée dans les systèmes de cohésion, qui peut faire suite à un processus, mécanique, immunitaire et/ou inflammatoire ou toxique.

Un processus mécanique est impliqué dans la constitution des bulles de succion ou de friction.

Une destruction d'origine immunitaire est à l'origine des maladies bulleuses auto-immunes (4). Les étapes comprises entre la fixation de l'anticorps et les lésions tissulaires observées ont été étudiées dans la pemphigoïde bulleuse et le pemphigus. Dans la pemphigoïde bulleuse l'anticorps se fixe au niveau des héli-desmosomes. Les étapes suivantes font intervenir des médiateurs de l'inflammation comprenant des cytokines. Ces médiateurs sont probablement relargués par les cellules présentes autour de la bulle comme les kératinocytes, les fibroblastes, les cellules endothéliales et les cellules inflammatoires, notamment les éosinophiles, les lymphocytes T et les cellules mastocytaires. Il n'y probablement pas effet d'une seule cytokine, mais d'un réseau, dans lequel l'augmentation d'un composé entraîne des modifications des autres composés. Pour certains auteurs, le taux de certaines cytokines serait corrélé à l'intensité de la maladie (5). Ces médiateurs de l'inflammation ont plusieurs rôles : activation de la synthèse du complément (6), recrutement et activation des cellules mastocytaires, des polynucléaires éosinophiles (7) et neutrophiles (8), activation et relargage d'effecteurs incluant des enzymes protéolytiques, des radicaux libres et d'autres facteurs capables de léser les cellules (9, 10). Les cytokines sont capables également d'entraîner l'expression d'auto-antigènes et d'induire des auto-anticorps.

Dans le pemphigus, l'anticorps se dépose dans la peau au niveau de certains constituants des desmosomes. Ce dépôt entraîne une acantholyse par activation d'enzymes protéolytiques (11). Il n'existe pas, à l'inverse de la pemphigoïde bulleuse, de participation du complément (12).

Une destruction d'origine toxique est responsable de la formation de bulles dans l'impétigo. La toxine exfoliative

secrétée par certains types de staphylocoques dorés a pour la cible la desmoglérine 1 (13) et agit comme une protéase à sérine. Dans le syndrome de Lyell, il ne s'agit pas de la destruction d'un système de cohésion particulier, mais d'une nécrose des kératinocytes eux-mêmes, occasionnant un décollement massif de l'épiderme. Cette nécrose est secondaire à la présence de lymphocytes T cytotoxiques spécifiques du médicament incriminé, qui sont dirigés contre le kératinocyte (14-16). Enfin, la bulle peut se former en l'absence d'anomalie des systèmes de cohésion, en cas d'augmentation isolée de la perméabilité capillaire.

Composition du liquide de bulle

Certains auteurs se sont intéressés à la composition du liquide de bulle, qu'il s'agisse de bulles de succion ou de bulles apparues au cours de différentes dermatoses bulleuses.

Au sein du liquide de bulle de succion, il a été démontré que la composition biochimique était identique à celle du sérum (17). Néanmoins, les concentrations de chaque composé y sont plus faibles et dépendent du poids moléculaire. Le taux de protéines est environ égal au quart du taux sanguin. Le liquide de bulle a donc été considéré par ces auteurs comme un « filtrat de sang » ayant traversé la membrane basale. Il est à noter qu'il n'y a pas de globules rouges dans ces liquides de bulles, sauf en cas de traumatismes occasionnés par exemple par un phénomène de succion trop intense.

Dans la pemphigoïde bulleuse et le pemphigus ont été mis en évidence de nombreux médiateurs de l'inflammation (5, 18-36). Ces médiateurs étaient les suivants : interleukines 1 à 8, 10 à 15, RANTES et oetaxine, Tumor Necrosis Factor, Interféron gamma, Granulocyte-Monocyte-Colony Stimulating Factor, Transforming Growth Factor, Vascular Endothelial Growth Factor, Vascular Permeability Factor, prostaglandines E2 et F 1 α , thromboxane B2, leukotriènes B4 et C4, Platelet Activating Factor. Il existait des différences de profil de cytokines entre ces 2 maladies bulleuses sans que les mécanismes pathogéniques ne soient élucidés. Dans la pemphigoïde bulleuse, la composition en cytokines varierait avec la durée d'évolution de la bulle (37) et l'intensité de l'affection (38). Dans cette même pathologie, il a été démontré que le liquide de bulle contenait également du complément (fraction C1q) et du facteur rhumatoïde (39), ainsi que des récepteurs solubles aux lymphocytes CD4, CD8 (31) et CD23 (29). On notait de même la présence de complexes plasmine- α 2-antiplasmine (40), de marqueurs d'activation des cellules éosinophiliques, neutrophiliques et mastocytaires (41) et de l'histamine (42). On trouvait enfin des facteurs chémotactiques pour les polynucléaires éosinophiles (43, 44).

Dans la pemphigoïde bulleuse comme dans le pemphigus, on notait la présence de protéases et de leurs inhibiteurs, d'hydrolases et de sérines estérases impliquées dans la genèse des lésions tissulaires (23, 37, 45, 46, 47). En fait, il existerait une anomalie de la balance existant entre les protéases à sérine et leurs inhibiteurs, secondaire à une augmentation de l'activité de ces protéases à sérine, sans augmentation compensatoire de l'activité de leurs inhibiteurs. Cette anomalie serait corrélée à la sévérité de l'affection et disparaîtrait lors de la phase de rémission clinique (46).

La présence de cytokines a été mise en évidence dans le liquide de bulle provenant d'eczéma de contact (48), et

de brûlure (49). Ce dernier liquide contenait plusieurs médiateurs : Epidermal Growth Factor, basic Fibroblast Growth Factor, interleukine-1 α et β , Platelet Derived Growth Factor, Interleukines 6 et 8, Transforming Growth Factor α . A l'inverse, les bulles de friction ne contenaient pas de cytokines (48).

Dans le syndrome de Lyell, la présence de créatine kinase a été mise en évidence à des taux élevés dans le liquide de bulle alors qu'elles sont absentes dans d'autres maladies bulleuses (50). Ces enzymes provenaient très probablement du sang suite à un phénomène de filtration, car les taux sériques étaient supérieurs aux taux observés dans le liquide de bulle. Étaient également présentes dans ce liquide les cellules T cytotoxiques spécifiques du médicament incriminé (16, 51). De même, le liquide de bulle contenait des taux élevés de marqueurs d'activation de ces lymphocytes : récepteur soluble de l'interleukine 2, 1 α , 6, 10 et du Tumor Necrosis Factor (14, 15).

Quel est le rôle du liquide de bulle ?

Le rôle du liquide de bulle est inconnu. Il possède très probablement un rôle sur la cicatrisation. En effet, après apparition d'une bulle va se mettre en place un processus de cicatrisation cutanée qui visera à réparer l'érosion post bulleuse. Les bulles constituent donc un modèle de cicatrisation (52). L'érosion étant une lésion superficielle, seule la phase de réparation tissulaire aura donc lieu. Cette dernière ne concerne que les kératinocytes qui vont subir des phénomènes de prolifération, de migration puis de différenciation. Des études cinétiques ont été réalisées dans les bulles de succion. Six heures après formation d'une bulle apparaît un début d'activité mitotique des kératinocytes basaux. Cette activité est forte à 24 heures et l'on note la formation d'un nouveau stratum granulosum et cornéum après 24 à 48 heures (53).

Certains auteurs se sont intéressés à l'effet du liquide de bulle de brûlure sur la prolifération, la différenciation et la cicatrisation cellulaire. Les résultats obtenus sont contradictoires. Certains auteurs observent une stimulation de la prolifération (49, 54, 55), d'autres une inhibition (56), d'autres un effet variable (57). Le liquide de bulle n'aurait pas d'effet sur la différenciation des kératinocytes (57). L'effet du liquide de bulle a également été étudié sur les fibroblastes. Sur ces cellules, le liquide de bulle stimule la prolifération cellulaire (55, 58).

L'effet du liquide de bulle sur la cicatrisation elle-même n'a jamais été étudié. Ce processus de cicatrisation se met en place que la bulle soit intacte ou percée. La bulle peut se rompre spontanément au cours de l'évolution, surtout s'il s'agit d'une bulle superficielle qui est plus fragile qu'une bulle profonde. Il peut s'agir également d'une rupture de la bulle suite à un geste volontaire de perçage, effectué en pratique clinique par les soignants. Certains arguments laissent à penser que la cicatrisation sera meilleure si la bulle est intacte. En effet, le liquide de bulle contient des facteurs qui augmentent la cicatrisation cellulaire *in vitro*. De plus, la cicatrisation cellulaire est meilleure en milieu humide, donc sous la bulle (59). La bulle intacte forme une barrière physique qui protège contre la douleur et l'invasion bactérienne. Si la bulle est percée, il devient alors nécessaire d'appliquer des pansements qui vont occasionner un coût pour le patient et la société.

D'autres arguments laissent à penser que la cicatrisation sera

meilleure si la bulle est percée. En effet, certains auteurs ont montré que la cicatrisation était plus rapide en cas de bulle percée qu'en cas de bulle intacte (60). De plus, le risque d'infection cutanée serait accru lorsque la bulle est laissée en place en raison d'un effet suppresseur du liquide de bulle sur l'immunité humorale (61). Enfin, le liquide de bulle contient des composés qui entraînent une occlusion vasculaire et une destruction progressive des tissus, comme des prostaglandines et des inhibiteurs de plasmine (62).

Au total, le liquide de bulle est le reflet des autres liquides biologiques et est facile d'accès. Il contient des composants du sang à des concentrations inférieures, suite à un phénomène de filtration. Il contient également des médiateurs de l'inflammation synthétisés in situ dans la bulle. Ces derniers seraient absents des bulles mécaniques. L'effet du liquide de bulle sur la cicatrisation n'est pas prouvé, de même pour l'intérêt de percer les bulles. Ce geste est néanmoins réalisé en pratique clinique courante et permet de compter les bulles et de juger de l'évolution de la maladie, il permet également soulager les malades en cas de bulles tendues.

Fig. 1 : Collection liquidienne correspondant à une bulle. (collection J. Mazereeuw, Toulouse).



Références

- Zhou S, Wakelin SH, Allen J et al. Blister fluid for the diagnosis of subepidermal immunobullous diseases : a comparative study of basement membrane zone autoantibodies detected in blister fluid and serum. *Br J Dermatol* 1998 ; 139 : 27-32.
- Herfst MJ, Van Rens H. Suction blister fluid as a model for interstitial fluid in rats. *Arch Dermatol Res* 1978 ; 263 : 325-34.
- Bork K. Physical bases of blister formation. II. A study of the total osmotic pressure in the blister fluid of suction blisters and of « naturally » occurring blisters as well as in the serum. *Arch Dermatol Res* 1978 ; 263 : 91-6.
- Naito K, Morioka S, Ogawa H. The pathogenic mechanisms of blister formation in bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol* 1982 ; 79 : 303-6.
- D'auria L, Cordiali FP, Ameglio F. Cytokines and bullous pemphigoid. *Eur Cytokine Netw* 1999 ; 10 : 123-34.
- Liu Z et al. The role of complement in experimental bullous pemphigoid. *J Clin Invest* ; 1995 ; 95 : 1539-44.
- Borrego L, Maynard B, Peterson EA et al. Deposition of eosinophil granule proteins precedes blister formation in bullous pemphigoid. Comparison with neutrophil and mast cell granule proteins. *Am J Pathol* 1996 ; 148 : 897-909.
- Liu Z et al. A major role of neutrophils in experimental bullous pemphigoid. *J Clin Invest* 1997 ; 100 : 1256-63.
- Jordon RE, Kawana S, Fritz KA. Immunopathologic mechanisms in pemphigus and bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol* 1985 ; 85 : 72s-8s.
- Rucavado A, Numez J, Gutierrez JM. Blister formation and skin damage induced by BaP1, a hemorrhagic from the venom of the snake *Bothrops asper*. *Int J Exp Pathol* 1998 ; 79 : 245-54.
- Morioka S, Naito K, Ogawa H. The pathogenic role of pemphigus antibodies and proteinase in epidermal acantholysis. *J Invest Dermatol* 1981 ; 76 : 337-41.
- Schiltz JR, Michel B. Production of epidermal acantholysis in normal human skin in vitro by the IgG fraction from pemphigus serum. *J Invest Dermatol* 1976 ; 67 : 254-60.
- Hanakama Y, Schechter NM, Lin C et al. Molecular mechanisms of blister formation in bullous impetigo and staphylococcal scalded skin syndrome. *J Clin Invest* 2002 ; 110 : 53-60.
- Correia O, Delgado L, Barbosa IL et al. Increased interleukin 10, tumor necrosis factor alpha, and interleukin 6 levels in blister fluid of toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 2002 ; 47 : 58-62.
- Correia O, Delgado L, Roujeau JC et al. Soluble interleukin 2 receptor and interleukin 1a in toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 2002 ; 38 : 29-32.
- Nassif A, Bensussan A, Dorothee G et al. Drug specific cytotoxic T-cells in the skin of a patient with toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2002 ; 118 : 728-33.
- Volden G, Thorsrud AK, Bjornson I et al. Biochemical composition of suction blister fluid determined by high resolution multicomponent analysis (capillary gas chromatography mass spectrometry and two-dimensional electrophoresis). *J Invest Dermatol* 1980 ; 75 : 421-4.
- Bhol KC, Rojas AI, Khan IU et al. Presence of interleukin 10 in the serum and blister fluid of patients with pemphigus vulgaris and pemphigoid. *Cytokine* 2000 ; 12 : 1076-83.
- Brown LF, Harrist TJ, Yeo KT. Increased expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) in bullous pemphigoid, dermatitis herpetiformis, and erythema multiforme. *J Invest Dermatol* 1995 ; 104 : 744-9.
- Caproni M, Giomi B, Cardinali C et al. Further support for a role for Th2-like-cytokines in blister formation in pemphigus. *Clin Immunol* 2001 ; 98 : 264-71.
- D'auria L, Pietrvalle M, Mastroianni A et al. IL-5 levels in serum and blister fluid of patients with bullous pemphigoid : correlations with eosinophil cationic protein, RANTES, IgE and disease severity. *Arch dermatol Res* 1998 ; 290 : 25-7.
- Giacalone B, D'auria L, Bonifati C et al. Decreased interleukin-7 and transforming growth factor-beta 1 levels in blister fluids as compared to the respective serum levels in patients with bullous pemphigoid. Opposite behavior of TNF-alpha, interleukin-4 and interleukin-10. *Exp dermatol* 1998 ; 7 : 157-61.
- Grando SE, Glukhenky BT, Drannik GN et al. Mediators of inflammation in blister fluids from patients with pemphigus and bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1999 ; 125 : 925-30.
- Imazumi T, Nomura K, Hashimoto I et al. Interleukin-1 levels in blister fluids of some skin diseases with blister formation. *Clin Physiol Biochem* 1990 ; 8 : 179-83.
- Inaoki M, Takehara K. Increased serum levels of interleukin (IL)-5, IL-6 and IL-8 in bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci* 1998 ; 16 : 152-7.
- Lopez-Robles E, Avalos-Diaz E, Memije EV et al. TNF-alpha and IL-6 are mediators in the blistering process of pemphigus. *Int J Dermatol* ; 40 : 185-8, 2001.
- Rhodes LE, Hashom IA, McLaughlin PJ et al. Blister fluids cytokines in cutaneous inflammatory bullous disorders. *Acta Derm Venereol* 1999 ; 79 : 288-90.
- Rico MJ, Benning C, Weingart ES et al. Characterization of skin cytokines in bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 1999 ; 140 : 1079-86.
- Schmidt E, Ambach A, Bastian B. Elevated levels of interleukin-8 in blister fluid of bullous pemphigoid compared with suction blisters of healthy control subjects. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 34 : 310-2.
- Shrikhande M, Hunziker T, Braathen LR et al. Increased coexpression of eotaxin and interleukin 5 in bullous pemphigoid. *Acta Derm Venereol* 2000 ; 80 : 277-80.
- Sun CC, Wu J, Wong TT et al. High levels of interleukin-8, soluble CD4 and soluble CD8 in bullous pemphigoid blister fluid. The relationship between local cytokine production and lesional T-cell activities. *Br J dermatol* 2000 ; 143 : 1230-5.
- Takematsu H, Ohta H, Tagami H. Determination of tumor necrosis factor in blister fluids of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol Res* 1991 ; 283 : 131-2.
- Tamaki K, So K, Furuya F, Furue M. Cytokine profile of patients with bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 1994 ; 130 : 128-9.
- Travers JB, Murphy RC, Johnson CA et al. Identification and pharmacological characterization of platelet-activating factor and related 1-palmitoyl species in human inflammatory blistering diseases. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 1998 ; 56 : 305-24.
- Wakugawa M, Nakamura K, Hino H et al. Elevated levels of eotaxin and interleukin-5 in blister fluid of bullous pemphigoid : correlation with tissue eosinophilia. *Br J Dermatol* 2000 ; 143 : 112-6.
- Zillikens D, Ambach A, Schuessler M et al. The interleukin-2 receptor in lesions and serum of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol Res* 1992 ; 284 : 141-5.
- Grando SE, Glukhenky BT, Drannik GN et al. Mediators of inflammation in blister fluids from patients with pemphigus and bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1999 ; 125 : 925-30.
- Ameglio F, D'auria L, Bonifati C et al. Cytokine pattern in blister fluid and serum of patients with bullous pemphigoid : relationships with disease intensity. *Br J Dermatol* 1998 ; 138 : 611-4.
- Jordon RE, Struve MF, Bushkell LL. Serum and blister fluid immune complexes in bullous pemphigoid: detection with C1q and monoclonal rheumatoid factor. *Clin Exp Immunol* 1981 ; 45 : 29-36.
- Kramer M, Reinartz J. The autoimmune blistering skin disease bullous pemphigoid. The presence of plasmin/alpha 2-antiplasmin complexes in skin blister fluid indicates plasmin generation in lesional skin. *J Clin Invest* 1993 ; 92 : 978-83.
- D'auria L, Pietrvalle M, Cordiali-Fei P et al. Increased trypsin and myeloperoxidase levels in blister fluids of patients with bullous pemphigoid : correlations with cytokines, adhesion molecules and anti-basement membrane zone antibodies.

- dies. *Exp Dermatol* 2000 ; 9 : 131-7.
42. Katayama I, Doi T, Nishioka K. High histamine level in the blister fluid of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol Res* 1984 ; 276 : 126-7.
43. Baba T, Sonozaki H, Seki K et al. An eosinophil chemotactic factor present in blister fluid of bullous pemphigoid patients. *J Immunol* 1976 ; 116 : 112-6.
44. Dierksmeier U, Frosch PJ, Czarnetzki BM. Eosinophil chemotactic factor (ECF) in blister fluid of dermatological diseases. *Br J Dermatol* 1980 ; 102 : 43-8.
45. Grando SA, Glukhenky BT, Drannik GN et al. Cytotoxic proteinases in blister fluid of pemphigus and pemphigoid patients. *Int J Tissue react* 1989 ; 11 : 195-201.
46. Grando SA. Decompensation in proteinase-inhibitor system and application of proteinase inhibitors in pemphigus and pemphigoid. *J Dermatol Science* 1992 ; 4 : 95-7.
47. Welgus HG, Bauer EA, Stricklin GP. Elevated levels of human collagenase inhibitor in blister fluids of diverse etiology. *J Invest Dermatol* 1986 ; 87 : 592-6.
48. Rhodes LE, Hashom IA, McLaughlin PJ et al. Blister fluids cytokines in cutaneous inflammatory bullous disorders. *Acta Derm Venereol* 1999 ; 79 : 288-90.
49. Ono I, Gunji H, Zhang JZ et al. A study of cytokines in burn blister fluid related to wound healing. *Burns* 1995 ; 21 : 352-5.
50. Caux F, Chosidow O, Philippon C et al. Increased serum and blister fluid levels of creatine kinase in patients with toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1994 ; 130 : 337-41.
51. Le Cleach L, Delaire S, Boumsell L et al. Blister fluid T lymphocytes during toxic epidermal necrolysis are functional cytotoxic cells which express human natural killer (NK) inhibitory receptors. *Clin Exp Immunol* 2000 ; 119 : 225-30.
52. Svedman P, Svedman C, Njalsson T. Epithelialization and blood flow in suction blister wounds on healthy volunteers. *J Invest Surg* 1991 ; 4 : 175-89.
53. Knapik JJ, Reynolds KL, Duplantis KL et al. Friction blisters. Pathophysiology, prevention and treatment. *Sports Med* 1995 ; 20 : 136-47.
54. Wilson Y, Goberdhan N, Dawson A et al. Investigation of the presence and role of calmodulin and other mitogens in human burn blister fluid. *J Burn Care Rehabil* 1994 ; 15 : 303-14.
55. Madden MR, Nolan E, Finkelstien JL et al. comparison of an occlusive and a semi-occlusive dressing and the effect of the wound exudate upon keratinocytes proliferation. *J Trauma* 1989 ; 29 : 924-30.
56. Garner WL, Zuccaro C, Marcelo C et al. The effects of burn blister fluid on keratinocyte replication and differentiation. *J Burn Care Rehabil* 1993 ; 14 : 127-31.
57. Reagan BJ, Staiano-Coico L, LaBruna A et al. The effects of burn blisters fluid on cultured keratinocytes. *J Trauma* 1996 ; 40 : 361-7.
58. Uchinuma E, Koganei Y, Shioya N et al. Biological evaluation of burn blister fluid. *Ann Plast Surg* 1988 ; 20 : 225-30.
59. Dyson M, Young SR, Hart J et al. Comparison of the effects of moist and dry conditions on the process of angiogenesis during dermal repair. *J Invest Dermatol* 1992 ; 99 : 729-33.
60. Leivo T, Kiistala U, Vesterinen M et al. Re-epithelialization rate and protein expression in the suction-induced wound model : comparison between intact blisters, open wounds and open wounds. *Br J Dermatol* 2000 ; 142 : 991-1002.
61. Ninnemann JL, Ozkan AN. Definition of a burn injury-induced immunosuppressive serum component. *J Trauma* 1985 ; 25 : 113-7.
62. Rockwell WB, Ehrlich HP. Fibrinolysis inhibition in human burn blister fluid. *J Burn Care Rehabil* 1990 ; 11 : 1-6.

Lasers dermatologiques : nouveaux développements technologiques et nouvelles applications.

S. MORDON
(Lille - France)

Introduction

Les premières utilisations des lasers en Dermatologie datent de la fin des années 1970 en particulier avec le laser Argon pour le traitement des angiomes plans (Goldman 1973). Bien que la supériorité de cette technique ait pu être démontrée (Goldman, Dreffer et al. 1976), (Rotteleur, Piette et al. 1981), le traitement par laser de cette pathologie et d'une manière plus générale des angiodyplasies cutanées, ne s'est véritablement développé qu'une fois qu'il a été possible aux dermatologues d'acquiescer des lasers performants, fiables et d'un coût raisonnable pour une pratique en clinique ou en cabinet. C'est à dire, lorsque les lasers à gaz Argon, encombrants, voraces en énergie, et chers ont été remplacés par d'autres lasers tels que, les lasers solides Nd:YAG doublés KTP (532nm) (Apfelberg, Bailin et al. 1986) (Batta, Hindson et al. 1999) (Bassichis, Swamy et al. 2004).

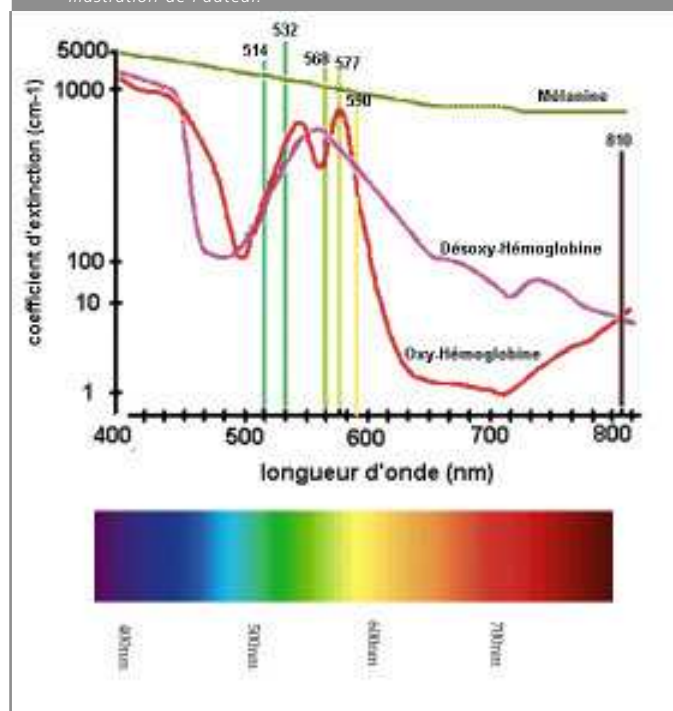
Il serait possible de prendre d'autres exemples permettant d'illustrer que l'acceptation d'une nouvelle technique par une communauté médicale tient bien en entendu dans la démonstration de la supériorité de celle-ci (études cliniques, conférences de consensus, etc.) mais que sa diffusion repose avant tout sur la possibilité d'avoir recours à une instrumentation compatible avec une pratique en clinique ou en cabinet.

De récents progrès dans la technologie des lasers, permettent d'entrevoir dans un délai assez bref le remplacement de technologies existantes, voire le développement de nouvelles applications jusqu'alors irréalisables. Cet article a pour but de faire le point en cette année 2004 principalement sur les lasers jaunes « solides » et les lasers à fibre optique.

Lasers jaunes

Le traitement des angiodyplasies cutanées, évoqué précédemment, est aussi réalisé depuis de très nombreuses années avec des lasers émettant dans le jaune. En effet, un des pics principaux d'absorption de l'hémoglobine se situe très précisément à 577nm (figure 1).

Figure 1: Spectres d'extinction de la mélanine de l'oxy-hémoglobine et de la désoxy-hémoglobine et principales longueurs d'onde laser. Illustration de l'auteur.



Dès 1981, Van Gemert avait proposé d'utiliser cette longueur d'onde pour le traitement des angiomes plans (van Gemert and Henning 1981). Depuis, l'expérience clinique et une meilleure compréhension de l'interaction laser-sang ont conduit au développement de lasers émettant jusqu'à 600nm (Kimel, Svaasand et al. 2003). En effet, comme le montre le tableau suivant, une trop grande absorption par l'oxyhémoglobine aboutit à un chauffage trop superficiel du vaisseau sanguin et par conséquent à une efficacité très limitée, en particulier pour les vaisseaux de gros calibres.

Table 1 : Profondeur de pénétration de la lumière dans le sang en fonction de la longueur d'onde et de sa concentration en Oxyhémoglobine (d'après (Kimel, Svaasand et al. 2003)).

Longueur d'onde (nm)	Profondeur de pénétration dans les artérioles (95% HbO ₂)	Profondeur de pénétration dans les venules (70% HbO ₂)
575	36 µm	38 µm
580	39 µm	42 µm
585	63 µm	61 µm
590	128 µm	104 µm
595	260 µm	174 µm
600	510 µm	290 µm

Dès 1987, Polla et Anderson ont présenté les premiers résultats obtenus avec un laser à colorant pulsé (577nm, 360 µs) (Polla, Tan et al. 1987). En 1988, le laser à colorant continu, déjà utilisé en Ophtalmologie a été évalué pour cette application (Malm, Rigler et al. 1988). C'est à partir de 1989 que le laser à vapeur de cuivre (578nm) a été commercialisé, suivi en 1993 du laser Krypton (568nm) (Walker, Butler et al. 1989) (Tokumaru 1993).

Cependant, les lasers à gaz Krypton, à vapeur de Cuivre, ou à colorant liquides présentent de nombreux inconvénients. Le laser à gaz Krypton est basé sur la même technologie que le laser à gaz Argon. Le laser à vapeur de cuivre nécessite un temps de chauffage extrêmement long puisqu'il fonctionne uniquement avec une vapeur métallique à 1600°C. Enfin, en ce qui concerne les lasers à colorants, un des inconvénients principaux tient dans la nécessité de remplacer fréquemment le kit de colorant. Ces contraintes liées à l'utilisation d'un laser Jaune existant aussi en Ophtalmologie et elles ont conduit récemment à la mise sur le marché d'un laser solide tri-longueurs d'onde (vert, jaune et rouge): laser Novus Varia.

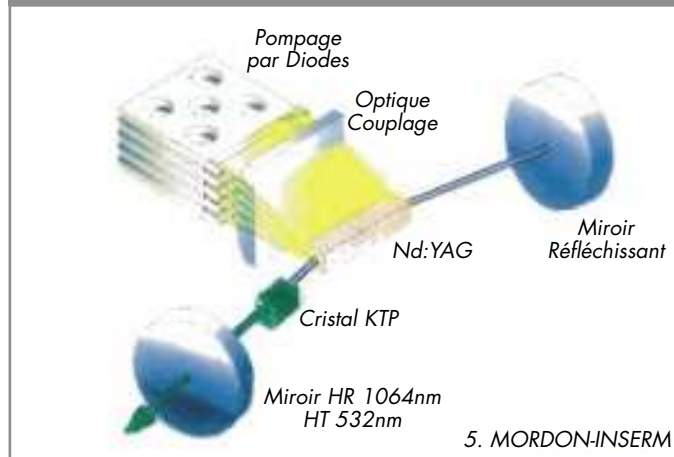
Les paragraphes qui suivent n'ont pas pour finalité de donner les détails de tous les raffinements techniques mis en œuvre aujourd'hui pour développer ces nouveaux lasers. Ces paragraphes se proposent de donner au lecteur quelques clés pour mieux comprendre et apprécier les nouveaux lasers qu'il utilisera bientôt dans sa clinique ou dans son cabinet.

Tout d'abord, il semble opportun de faire un bref rappel sur le principe du doublage en fréquence, puisque comme nous le verrons, les nouveaux lasers «jaunes» font appel à ce principe.

Doublage en fréquence

Le laser Nd:YAG doublé en fréquence appelé aussi laser KTP est en fait un laser Nd:YAG (émission 1064nm) auquel est associé un cristal « doubleur », ici le KTP (potassium titanyl phosphate). Dans son principe, le doublage en fréquence (division par 2 de la longueur d'onde) est basé sur l'optique non-linéaire. Grâce à ce cristal KTP, il est possible d'obtenir une longueur d'onde 532nm à partir de sa longueur d'onde fondamentale à 1064nm. Jusqu'à 30% de l'intensité à 1064nm est transformée en intensité à 532nm. L'association de diodes laser pour le pompage à la technique du doublage par cristaux permet maintenant d'obtenir des lasers très compacts délivrant plusieurs Watts en continu.

Figure 2 : Schéma de principe d'un laser Nd:YAG pompé par diode et doublé en fréquence par un cristal KTP. Illustration de l'auteur.



En 2004, on peut distinguer deux technologies pour générer de la lumière jaune : Laser Nd:YAG « jaune » et laser Jaune Raman.

Laser Nd:YAG « jaune ».

Le laser Nd:YAG est utilisé depuis très longtemps en médecine. Le milieu amplificateur de ce laser est un barreau de YAG (Grenat d'Yttrium et d'Aluminium) dopé par des ions néodymes Nd 3+. Ce laser à 4 niveaux possède de nombreuses transitions en émission.

La principale à une longueur d'onde correspondante à 1064 nm (R₂ - Y₃). Il en existe une vingtaine d'autres, dont le principal inconvénient est d'avoir un rendement plus faible (Koechner 1996). (voir tableau ci-joint).

Figure 3 : Transitions lasers dans un cristal de Nd:YAG. D'après (Koechner 1996)

Wavelength ([µm], air)	Transition	Relative Performance
1.05205	R ₂ → Y ₁	46
1.06152	R ₁ → Y ₁	92
1.06414	R ₂ → Y ₃	100
1.0646	R ₁ → Y ₂	~ 50
1.0738	R ₁ → Y ₃	65
1.0780	R ₁ → Y ₄	34
1.1054	R ₂ → Y ₅	9
1.1121	R ₂ → Y ₆	49
1.1159	R ₁ → Y ₅	46
1.12267	R ₁ → Y ₆	40
1.3188	R ₂ → X ₁	34
1.3200	R ₂ → X ₂	9
1.3338	R ₁ → X ₁	13
1.3350	R ₁ → X ₂	15
1.3382	R ₂ → X ₃	24
1.3410	R ₂ → X ₄	9
1.3564	R ₁ → X ₄	14
1.4140	R ₂ → X ₆	1
1.4440	R ₁ → X ₇	0.2

Figure 4 : Laser Novus Varia tri longueurs d'onde (documentation Lumenis).

Ainsi en dermatologie, la société Cool-Touch a développé un laser Nd:YAG à 1320 nm (transition R2 - X1) pour le remodelage non-ablatif de la peau (Goldberg 2000).

Sur le principe de doublage décrit précédemment, il est possible d'obtenir à partir d'un laser ND:YAG à 1320nm, un laser émettant dans le rouge à 660nm. De la même façon, Le recours à la transition à 1123 nm (R1 - Y6) permet par doublage d'obtenir 562nm. C'est sur ce principe que les ingénieurs de la société



Lumenis ont développé un laser tri-longueurs d'onde (Hunziker and Frangineas 2002). Ce laser Novus Varia est aujourd'hui commercialisé en Ophtalmologie car les puissances actuellement disponibles sont encore légèrement trop faibles pour la Dermatologie. En effet, si ce laser délivre 1.5W à 532nm, il est limité à 600mW à 562 nm et à 660 nm. Le changement de longueurs d'onde est quasiment instantané. Ce laser ne pèse que 50 kgs et ne consomme que 5 ampères sous 230 v. On peut d'ailleurs penser qu'un laser monochromatique émettant uniquement à 562nm serait plus compact.

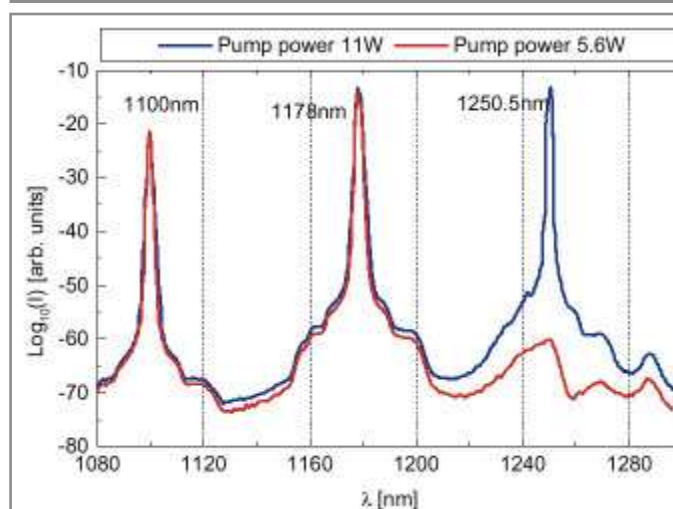
Laser Jaune Raman

Brièvement, l'effet Raman résulte d'une interaction matière-lumière qui met en jeu un couplage entre les vibrations dans le milieu excité et le vecteur électrique de l'onde lumineuse du laser de pompage. Les grandeurs physiques d'un milieu associées à l'effet Raman sont ses états vibrationnels.

Ainsi, l'interaction entre le milieu et les photons lumineux porte le système vibrationnel à un état excité. Le retour à l'équilibre se fait avec émission de photons. Si le niveau vibrationnel final est le même que le niveau initial, les photons diffusés ont la même énergie donc la même fréquence que les photons excitateurs : c'est la diffusion Rayleigh. Lorsque les niveaux initiaux et finaux sont différents, les photons absorbés et émis ont une énergie (et une fréquence) différente, inférieure ou supérieure selon les niveaux impliqués et cet écart correspond à la différence d'énergie entre deux niveaux vibrationnels consécutifs. Cette diffusion avec changement de longueur d'onde constitue la diffusion Raman. Le spectre de diffusion comporte une bande centrale intense à la même fréquence que l'onde lumineuse excitatrice, la diffusion Rayleigh, et de part et d'autre, symétriques par rapport à la bande centrale, les raies Raman Stokes et anti-Stokes.

La figure suivante illustre ce phénomène. Dans le laser mis au point par l'équipe de Feng, le laser de pompage émet à 1100nm (Feng, Huang et al. 2004). La 1^{re} et la 2^e raies Stokes sont obtenues respectivement à 1178nm et 1250nm. Après doublage en fréquence au moyen d'un cristal LBO (borate de lithium), il est alors possible d'obtenir des émissions à 550nm, 589nm et 625nm.

Figure 5 : Emission d'un laser Raman. Raie excitatrice à 1100nm, 1^{re} raie Stokes à 1178 nm et 2^e raie Stokes à 1250 nm. D'après (Feng, Huang et al. 2004).



En 2003, l'université Macquarie à Sydney, Australie a proposé un prototype laser Raman émettant dans le jaune commercialisé sous le nom de Magic Wand (Pask and Piper 2002) (Pask and Piper 2002). L'effet Raman est produit par un cristal de niobate de lithium (LiNbO3) pompé intra-cavité par un laser Nd:YAG lui-même pompé par une diode laser à 808nm. La première raie Stokes est obtenue à 1197nm. Après doublage au moyen d'un cristal LBO (borate de lithium), il est possible d'obtenir une émission à 578nm.

Figure 6 : Schéma de principe du laser Raman développé par l'Université Macquarie, Australie. D'après (Pask, Myers et al. 2003).

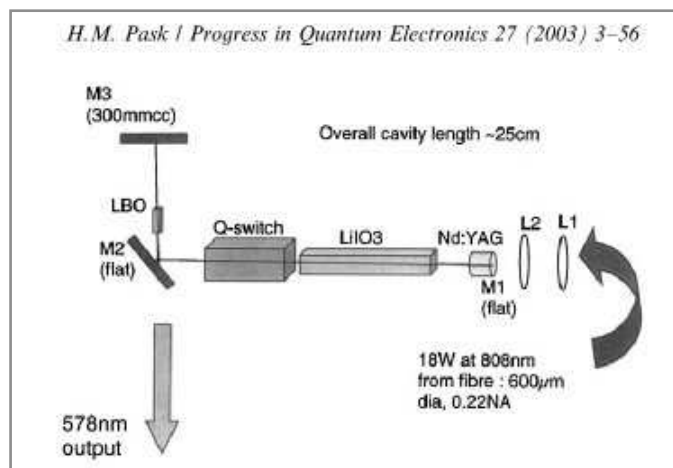


Figure 7 : Laser Raman Jaune « Magic Wand » développé par l'Université Macquarie à Sydney, Australie



Enfin plus récemment, la même équipe a pu mettre au point un second laser Raman avec un cristal de tungstate de gadolinium ($\text{KGd}(\text{WO}_4)_2$). Le pompage du cristal était effectué par un laser Nd:YAG doublé en fréquence (532nm). En fonction de l'orientation de ce cristal, il a été possible d'obtenir 8 longueurs d'onde différentes : 555nm, 559nm, 579nm, 589nm, 606nm, 622nm, 636nm et 658nm (Mildren, Convery et al. 2004). Le rendement obtenu est considérable atteignant pour la 1^{re} et 2^e raies Stokes pratiquement 40 %.

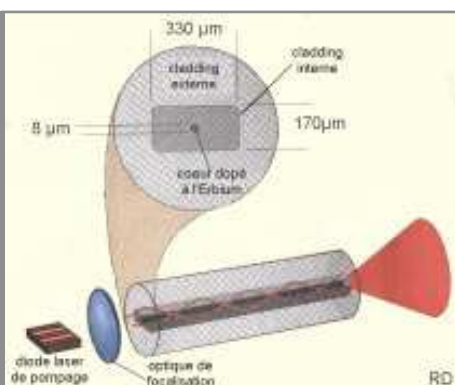
Figure 8 : Longueurs d'ondes et puissances délivrées par le laser Raman 2^e génération développé par l'Université Macquarie, Australie. Le laser de pompage est un laser Nd:YAG doublé de 532nm émettant 1W. D'après (Mildren, Convery et al. 2004).

	1 st Stokes		2nd Stokes		3rd Stokes		4th Stokes	
Target Wavelength	555 nm	559nm	579nm	589nm	606nm	622nm	636nm	658nm
Pump pol. direction	c-axis	a-axis	c-axis	a-axis	c-axis	a-axis	c-axis	a-axis
Maximum Raman Power (mW)	314	386	245	396	155	215	89	192
Overall Efficiency (%)	30	36	25	39	17	22	8	18

Laser à fibre optique

Le principe du laser à fibre est semblable au principe des lasers conventionnels. C'est une fibre dopée (Ytterbium et/ou Erbium) qui est utilisée comme milieu amplificateur. La pompe est généralement réalisé à l'extrémité de la fibre au moyen d'une diode laser. Le très faible diamètre du cœur de la fibre (milieu amplificateur) permet d'obtenir un laser avec de remarquables qualités optiques. La puissance est proportionnelle à la longueur de la fibre. Avec ce type de laser, il est possible plusieurs dizaines, voire une centaine de watts (Dominic, MacCormack et al. 1999) (Alam, Turner et al. 2001).

Figure 9 : Principe du laser à fibre optique (illustration de l'auteur)



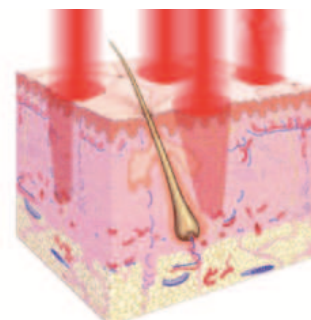
Le premier laser médical basé sur cette technologie vient d'être introduit sur le marché par la Société Américaine Reliant Technologies. Il s'agit d'un laser à fibre dopée à l'Erbium pompé par laser diode. L'émission de ce laser est à 1.54 μm . Grâce aux remarquables qualités optiques de ce laser, permettant d'obtenir un spot laser extrêmement petit et énergétique, un nouveau concept de traitement des rides a été introduit, la photothermolysse fractionnelle. Cette nouvelle technique propose des bénéfices cliniques intermédiaires entre le resurfacing et le remodelage, mais sans les inconvénients connus du resurfacing (Manstein, Herron et al. 2004).

La photothermolysse fractionnelle

Le principe de cette technique consiste à réaliser la coagulation de zones microscopiques au moyen de micro-spots de l'ordre de 75 μm de diamètre. Après différentes évaluations, les auteurs ont choisi un espacement entre les spots de 250 μm ; un espacement plus faible (125 μm) produisant finalement des effets très proches du relissage classique. La figure suivante illustre le principe de cette technique.

Figure 10 : Principe de la photothermolysse fractionnelle par le laser FRAXEL SR-RELIANT (documentation Reliant Technologies).

Fractional Photothermolysse
Fraxel laser treatment



En fonction de la zone à traiter, l'énergie est réglable de 5 à 20mJ/spot. Un scanner interne synchronisé avec le déplacement de la pièce à main effectué par le praticien réalise un motif pré-paramétré de micro-spot (appelé MTZ: Microthermal Treatment Zones ou zones microscopiques de traitement thermique).

Figure 11 : Laser Fraxel-Reliant SR (documentation Reliant Technologies).



Figure 12 : Pièce à main du laser Fraxel-Reliant SR (documentation Reliant Technologies).



La densité MTZ la plus utilisée se situe autour de 2000/cm². La figure suivante illustre l'évolution l'aspect d'une MTZ immédiatement après traitement.

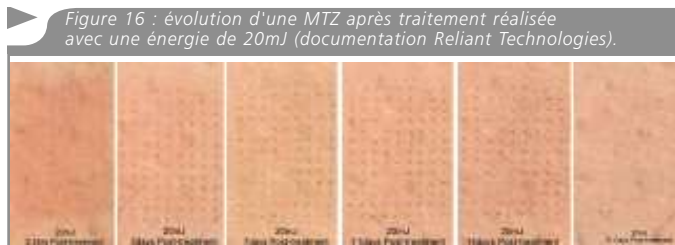


Figure 13 : Aspect d'une MTZ après traitement réalisée avec une énergie de 20mJ (documentation Reliant Technologies).

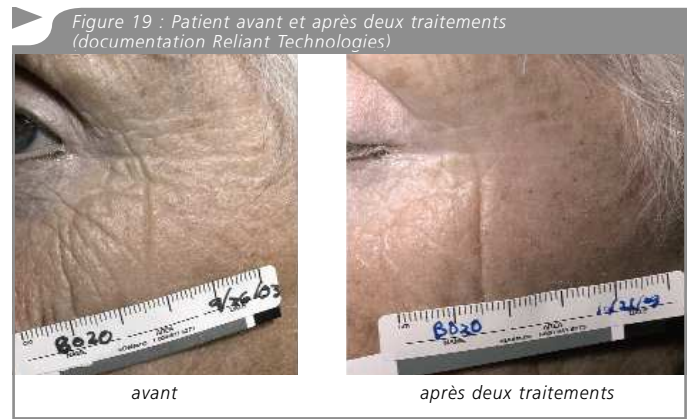
Il faut noter que le stratum corneum n'est pas détruit lors du traitement car il contient relativement peu d'eau. Ceci lui permet de continuer à assurer son rôle de barrière et d'empêcher la perte d'eau (contrairement au relissage traditionnel), et de diminuer le risque infectieux. Cette cicatrisation ultrarapide permet d'avoir très peu d'effets indésirables par rapport à ceux observés lors d'un relissage traditionnel.



La figure 16 montre d'évolution d'une zone traitée « MTZ » en fonction du temps. A chaque impulsion correspond une micro-coagulation qui apparaît comme un spot brun lors du processus de cicatrisation. Les figures 17 et 18 illustrent l'aspect avant et 3 mois après traitement.



Les résultats des premières études cliniques, réalisées par l'équipe de Rox Anderson, viennent d'être publiés (Manstein, Herron et al. 2004). Ceux-ci sont extrêmement convaincants. La figure suivante donne une illustration des effets qui peuvent être obtenus après simplement deux traitements.



Conclusion

Les progrès technologiques récents vont permettre de disposer à moyen terme de machines performantes et fiables, tout particulièrement dans le jaune qui est une longueur d'onde extrêmement intéressante en Dermatologie. D'autres technologies, telles que le laser à Fibre, vont certainement conduire à de nouvelles techniques de traitement mieux adaptées à la pratique en cabinet.

Bibliographie

- Alam, S., P. Turner, et al. (2001). High power cladding pumped erbium-ytterbium co-doped fiber laser. OFC, Anaheim, USA.
- Apfelberg, D. B., P. Bailin, et al. (1986). "Preliminary investigation of KTP/532 laser light in the treatment of hemangiomas and tattoos". *Lasers Surg Med* 6(1): 38-42, 56-7.
- Bassichis, B. A., R. Swamy, et al. (2004). "Use of the KTP laser in the treatment of rosacea and solar lentigines". *Facial Plast Surg* 20(1): 77-83.
- Batta, K., C. Hindson, et al. (1999). "Treatment of poikiloderma of Civatte with the potassium titanyl phosphate (KTP) laser." *Br J Dermatol* 140(6): 1191-2.
- Dominic, V., S. MacCormack, et al. (1999). "110W fiber laser". *Electron. Lett.* 35: 1158-1160.
- Feng, Y., S. Huang, et al. (2004). "Multiple-color cw visible lasers by frequency sum-mixing in a cascading Raman fiber laser." *Optics Express* 12(9): 1843-47.
- Goldberg, D. J. (2000). "Full-face nonablative dermal remodeling with a 1320 nm Nd:YAG laser". *Dermatol Surg* 26(10): 915-8.
- Goldman, L. (1973). "Effects of new laser systems on the skin". *Arch Dermatol* 108(3): 385-90.
- Goldman, L., R. Dreffer, et al. (1976). "Treatment of portwine marks by an argon laser." *J Dermatol Surg* 2(5): 385-8.
- Hunziker, L. and G. Frangineas (2002). Frequency doubled Nd:YAG laser with yellow light output. World Intellectual Property Organization. USA, Lumenis, Inc.
- Kimel, S., L. O. Svaasand, et al. (2003). "Influence of wavelength on response to laser photothermolysis of blood vessels: implications for port wine stain laser therapy". *Lasers Surg Med* 33(5): 288-95.
- Koehnner, W. (1996). Nd:lasers. Solid-state laser engineering: 4th extensively revised and updated edition. A. L. Schawlow. New York, USA, Springer.
- Malm, M., R. Rigler, et al. (1988). "Continuous wave (CW) dye laser vs. CW argon laser treatment of port wine stain (PWS)." *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 22(3): 241-4.
- Manstein, D., G. S. Herron, et al. (2004). "Preliminary investigation of a new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury." *Lasers Surg Med* 34(5): 426-38.
- Mildren, R. P., M. Convery, et al. (2004). "Efficient, all-solid-state, Raman laser in the yellow, orange and red." *Optics Express* 12(5): 785-90.
- Pask, H. M., S. Myers, et al. (2003). "High average power, all-solid-state external resonator Raman laser." *Opt Lett* 28(6): 435-7.
- Pask, H. M. and J. A. Piper (2002). A stable solid state raman laser and a method of operating same. World Intellectual Property Organization. Australia, Macquarie. Research Ltd.
- Polla, L. L., O. T. Tan, et al. (1987). "Tunable pulsed dye laser for the treatment of benign cutaneous vascular ectasia." *Dermatologica* 174(1): 11-7.
- Rotteleur, G., F. Piette, et al. (1981). "Laser in dermatology: biological effects; indications." *Ann Dermatol Venerol* 108(4): 343-4, 347-53.
- Tokumaru, G. K. (1993). "Treatment of retinal hemangiomas with dye yellow laser." *J Am Optom Assoc* 64(2): 136-43.
- van Gemert, M. J. and J. P. Henning (1981). "A model approach to laser coagulation of dermal vascular lesions." *Arch Dermatol Res* 270(4): 429-39.
- Walker, E. P., P. H. Butler, et al. (1989). "Histology of port wine stains after copper vapour laser treatment." *Br J Dermatol* 121(2): 217-23.

Nouveaux horizons pour la dermatite atopique

J. MAZERE EW d'après un congrès (21-22 Mai 2004, Londres) organisé par J. Harper (Toulouse - France)

Fig. 1 : Poussée d'eczéma atopique chez un nourrisson. (collection J. Mazereeuw, Toulouse).



Communication 1 : Pourquoi la prévalence de la dermatite atopique augmente-t-elle ?

Dr M Radulescu et Professeur TL Diepgen, hôpital universitaire Heidelberg, Département de médecine sociale, dermatologie environnementale et professionnelle, Allemagne.

La dermatite atopique (DA) est une maladie inflammatoire chronique et fréquente de la peau évoluant par poussées. Selon la littérature, la prévalence a augmenté de manière significative au cours des dernières décennies. Néanmoins, certaines sources d'erreur sont à connaître car elles peuvent induire de mauvaises interprétations. Ces sources d'erreur sont : la population cible, la méthode d'échantillonnage, la taille des échantillons étudiés, le taux de réponse, le biais de l'observateur et la validation des questionnaires. De même la DA est une maladie difficile à définir car sa définition est variable, de même pour sa présentation clinique, sa chronologie d'apparition et l'absence de test pour effectuer le diagnostic. On peut également penser que la meilleure connaissance de cette affection, associée à une tendance à

prendre en considération les affections cutanées, même bénignes, a pu également influencer le diagnostic établi par les médecins ou les parents.

Cependant, la majorité des études épidémiologiques montrent, globalement, une augmentation de la prévalence de toutes les maladies atopiques. La DA touche ainsi jusqu'à 20 % des enfants en Europe. L'expansion toujours croissante de la DA semble être associée à des modifications de facteurs environnementaux et de mode de vie, en particulier dans les pays de l'ouest (Diepgen 2001). La cause de cette augmentation de la prévalence demeure spéculative et en grande partie inexplorée. Est-elle due à une augmentation des facteurs allergisants ou à une modification de la réponse du patient ? Différents facteurs sont discutés dans la littérature. Il semble impossible que la prédisposition génétique ait évolué aussi rapidement. Les facteurs environnementaux et le mode de vie semblent importants car ils influencent clairement la prévalence de la DA : classe sociale, taille de la famille, habitation en zone rurale ou urbaine, hygiène, âge de la mère, allaitement maternel, pollution extérieure et intérieure. Le mode de vie anthroposophique est associé à une prévalence de DA plus faible. Elle est caractérisée par la prise moins fréquente d'antibiotiques, une vaccination limitée, des infections par la rougeole plus fréquentes et une consommation plus importante de légumes fermentés (contenant du lactobacillus). L'hypothèse de l'hygiène suggère qu'un nombre plus important d'infections pourrait conduire à une diminution de la fréquence des allergies par le biais d'une modification de la réponse Th1 en Th2. Ceci n'est pas la l'unique théorie, en effet, on observe un taux diminué de sensibilisation aux acariens suite à des infections parasitaires stimulant les IgE. Les facteurs psychologiques peuvent également modifier ce phénotype. Il est maintenant bien établi que la prévalence accrue n'est pas due à un seul facteur mais résulte de l'interaction de plusieurs facteurs. La DA induit une charge économique importante, et possède un fort impact sur la qualité de vie des patients atteints, ainsi que celle de leurs proches. Il est donc nécessaire que la DA soit incluse en priorité dans les programmes de santé publique.

Communication 2 : Génétique : Nouvelles découvertes donnant lieu à de nouvelles idées sur l'étiologie de la dermatite atopique

Pr WOCM Cookson, Dr M Moffatt et Pr John I Harper. Wellcome Trust Centre for Human Genetics, Oxford, GB.

La dermatite atopique (DA) est caractérisée par des interactions complexes entre des facteurs environnementaux et génétiques. Néanmoins, les gènes responsables de cette affection demeurent inconnus. Plusieurs méthodes peuvent être utilisées dans le but d'identifier ces gènes. L'approche du gène candidat est une technique qui peut être utilisée si le gène est connu, ceci afin d'identifier des polymorphismes. Un polymorphisme du gène SPINK5, responsable du syndrome de Nètherton, a ainsi été mis en évidence dans la DA. Ces polymorphismes peuvent induire une prédisposition à une maladie, et les gènes qui interagissent avec l'environnement sont hautement polymorphes. Une autre approche est celle du clonage positionnel. Cette approche conduit à la localisation de régions chromosomiques et potentiellement à la découverte d'un gène inconnu. La dernière approche est celle de la recherche de déséquilibre de liaison.

Il existe quelques gènes candidats pour la DA, tel que FcεRI-β, le récepteur aux IgE.

Des études portant sur des maladies associées peuvent également aider à élucider les gènes responsables de la DA. Des similitudes génétiques ont ainsi été identifiées entre l'asthme et, d'une part certaines maladies auto-immunes, et d'autre part le psoriasis. Un gène impliqué dans le psoriasis est localisé sur le chromosome 1q31 sur lequel se trouve également le complexe de différenciation épidermique regroupant la loricrine, l'involucrine et la filaggrine. Le gène codant pour la protéine S100 pourrait également être un candidat puisque ces protéines ont une fonction chimiotactique pour les éosinophiles, les neutrophiles, les cellules T ; et possèdent également des propriétés antibactériennes et pro-inflammatoires.

Une association entre l'asthme et certains gènes tels que DPP10 sur le chromosome 2 ou GRPA sur le chromosome 7 a été mise en évidence. Néanmoins, la DA et l'asthme sont 2 pathologies génétiquement différentes.

Il existe de nombreuses affections monogéniques associées à l'atopie tels que l'hypergammaglobulinémie E, l'hyperéosinophilie familiale (5q34), le syndrome de Nètherton et le syndrome de Wiskott-Alrich. La connaissance des gènes responsables de ces affections peut aider à découverte des gènes responsables de la DA. Le syndrome de Netherton est une maladie rare autosomique récessive causée par une mutation du gène SPINK5 sur le chromosome 5q13. SPINK5 code pour un inhibiteur de sérine protéase formée de plusieurs domaines, et exprimé dans l'épithélium, les muqueuses et le thymus. La DA est associée à un polymorphisme de SPINK5. Il existe également une association avec l'asthme mais cette dernière est plus faible. Un inhibiteur de protéase pourrait jouer un rôle l'atopie puisque certains acariens comme *dermatophygoïdes pteronyssimus* et le *staphylocoque aureus* secrètent de grandes quantités de protéases.

En conclusion, la génétique de la DA est encore inconnue cependant la compréhension de cette maladie est en pleine évolution.

Communication 3 : Immunopathologie : rôle des cellules dendritiques et des cellules T.

Pr JD Bos, Academic Medical Centre, Université d'Amsterdam, Pays Bas.

L'atopie est un syndrome qui est habituellement défini comme une affection du système immunitaire, contrôlée par des modifications génétiques et entraînant la production

préférentielle d'anticorps IgE allergènes-spécifiques dans les organes lymphoïdes périphériques. L'association de facteurs environnementaux et génétiques oriente la réponse immune dans les ganglions lymphatiques vers une croissance préférentielle de cellules T auxiliaires de type 2 (Th2). Grâce aux cytokines sécrétées (IL-4, IL-5, IL-13), les cellules Th2 induisent la différenciation des cellules B en plasmocytes producteurs d'IgE. Ces anticorps IgE allergènes-spécifiques atteignent les organes cibles par la circulation et vont s'associer aux mastocytes et aux cellules dendritiques (CD) des appareils respiratoires, gastro-intestinaux et de la peau.

La dermatite atopique est, d'un point de vue pathogénétique, une entité très complexe. Nier le rôle des IgE dans cette affection serait aussi maladroit que d'assumer qu'un seul facteur est impliqué dans l'immunopathogénèse de la DA. Les anomalies sont multiples et impliquent des déficiences immunes innées, des dysfonctionnements des kératinocytes ou une régulation anormale de la réponse T. Nous allons nous focaliser sur le rôle des CD et des cellules T dans l'atopie et la dermatite atopique.

Il est suggéré que l'orientation vers une réponse de type 2 est liée aux signaux produits par les cellules présentatrices d'antigènes comme les CD. Les signaux transmis aux cellules T par les CD sont divisés en trois catégories. En plus du signal 1 (association CMH-TCR) et du signal 2 (co-stimulation), le signal 3 a été reconnu comme étant le signal par lequel les CD pouvaient orienter la différenciation des cellules T naïves en cellules matures Th0, Th1, Th2 ou T régulatrices (Tr). Il est possible qu'au cours de l'atopie, les CD aient acquis le potentiel de susciter préférentiellement une réponse Th2. L'opinion émergente est que la peau et/ou l'environnement des muqueuses détermine le type de CD qui va se développer à partir du précurseur immature, ceci grâce à des interactions entre les PAMP (micro-organismes à motifs hautement conservés (pathogen associated molecular patterns)) et les récepteurs Toll-like receptors (TLR) qui les reconnaissent. Au cours de l'atopie, l'interaction innée PAMP-TLR, ainsi que d'autres signaux d'activation du TLR seraient modifiés. De ce fait, les CD immatures deviendraient des CD2 matures responsables de la croissance des cellules Th2 dans les ganglions lymphatiques locaux, ceci après migration à partir de la peau. De plus, l'absence de cellules T régulatrices spécifiques dans l'atopie pourrait contribuer à la prépondérance de cellules Th2.

La question est donc de savoir comment tout ceci conduit aux manifestations cliniques observée dans l'atopie, et en particulier dans la DA.

De même, bien que la DA soit associée à l'activation locale de cellules Th2 allergènes-spécifiques, il n'existe pas de preuves concrètes montrant que la DA est une maladie de type Th2. Une explication plausible repose sur le fait que les cellules T allergènes-spécifiques locales sont activées par des anticorps IgE allergènes-spécifiques à la surface des CD de la peau. Les allergènes atteignent ces cellules directement par une altération de la barrière cutanée ou par la circulation périphérique, et sont associés aux anticorps IgE-spécifiques présents sur les récepteurs aux IgE exprimés à la surface des CD. Des quantités minimales d'allergènes sont nécessaires à l'activation de cellules T allergènes-spécifiques par cette voie (la présentation antigénique facilitée) en comparaison avec la voie normale IgE-indépendante de traitement des antigènes par les CD.

L'activation impressionnante de l'inflammation, certainement induite par l'interaction avec des quantités minimes d'allergènes, provoque la sur-activation de nombreuses cascades et de divers médiateurs, responsables de la manifestation clinique de la dermatite atopique.

Communication 4 :

Qu'est ce que la dermatite atopique et les pathologies respiratoires allergiques ont en commun ?

Dr Sakari Reitamo, Service de Dermatologie, Hôpital de la peau et des affections allergiques, Université de Helsinki, Finlande.

Les principales questions à poser sont : qui va souffrir de l'asthme, et que peut on faire? Est ce que l'eczéma augmente le risque de pathologies respiratoires allergiques et vice versa ?

Chez les individus atopiques, l'eczéma est en général le premier symptôme, suivi plus tardivement par l'asthme et la rhinite allergique. Le phénotype asthmatique chez les nourrissons et jeunes enfants consiste, en général, en des bronchiolites et de l'asthme.

Ben-Gashir (JAAD 2004) a montré que les patients vivant dans un milieu urbain, et souffrant d'eczéma apparu au cours de leur première année de vie, et d'asthme et/ou de rhume des foies, développaient des maladies plus graves et ceci indépendamment d'autres facteurs de risques potentiels.

Illi (J Allergy Clin Immunol) a montré que la DA précoce est souvent associée à de l'asthme chez les enfants scolarisés, mais que pour un grand nombre de ces enfants asthmatiques, les difficultés respiratoires débutent avant ou en même temps que la DA. Les enfants souffrant de DA et de difficultés respiratoires présentent une perte marquée de la fonction pulmonaire, ce qui suggère qu'il s'agit d'un phénotype différent plutôt qu'une évolution progressive de la DA vers l'asthme.

Spelgel (J Clin Invest 1998) a montré que l'hyper-réactivité bronchique était causée par une sensibilisation épicutanée. La voie cutanée est donc importante chez les enfants asthmatiques. Qu'en est-il de la prévention des pathologies respiratoires ? Puisque la voie cutanée est impliquée, il est possible qu'un traitement local de la peau puisse prévenir ces pathologies respiratoires. Le traitement local de la dermatite atopique repose sur la prescription de dermo corticoïdes et d'immunomodulateurs locaux. *Kyllömn et al* (données non publiées, étude non contrôlée) ont montré que le tacrolimus topique en monothérapie avait un effet sur les symptômes respiratoires. Les auteurs ont également observés une diminution de l'hyper-réactivité bronchique après 12 à 48 mois de traitement.

Qu'en est-il de la prévention par l'utilisation d'antihistaminiques ? *Warner (J Allergy Clin Immunol 2001)* a montré que la cetirizine, en comparaison avec un placebo, retarde significativement ou, dans certains cas, prévient le développement d'asthme dans un sous-groupe d'enfants atteints de dermatite atopique, sensibilisés au pollen et de façon moindre aux acariens.

En conclusion, il semble que le traitement cutané puisse prévenir l'apparition de pathologies respiratoires allergiques.

Communication 5 : Mise à jour sur la dermatite atopique : Rôle des infections

Pr DY Leung, Division Pédiatrique Allergie-Immunologie, Université du Colorado, "Health Sciences Center", Denver, Colorado, EU.

La dermatite atopique est fréquemment déclenchée par des infections cutanées bactériennes, virales ou mycosiques. Les mécanismes impliqués dans la susceptibilité accrue aux infections cutanées ont été activement étudiés.

La colonisation bactérienne cutanée de patients atteints de DA est plus élevée que celle que l'on observe sur une peau normale (*Morishita, Clin Exp Allergy 1999*), de plus de nombreuses bactéries prolifèrent entre les kératinocytes.

Des études récentes suggèrent que la peau de patients atteints de DA a une avidité accrue pour le *Staphylocoque aureus*. Le *Staphylocoque aureus* agit comme un superantigène et active les kératinocytes (qui produisent alors des interleukines et du TNF), les cellules de Langerhans (qui produisent de l'IL12), les macrophages et les mastocytes.

Il a été montré que la gravité clinique était plus élevée chez les patients sensibilisés aux staphylocoques, et que les superantigènes diminuaient la réponse aux corticoïdes. *Leyden (Br J Dermatol 1977)* a montré que les corticoïdes et les antibiotiques locaux étaient plus efficaces combinés que seuls, pour traiter la dermatite atopique. Le tacrolimus, mais pas la dexaméthasone, inhibe la prolifération des cellules mononuclées du sang périphérique induite par le staphylocoque. *Stalder (Br J Dermatol 1994)* a montré que la colonisation par les staphylocoques était diminuée par les corticoïdes. *Cho (J Allergy Clin Immunol 2001)* a montré que l'adhésion du *Staphylocoques aureus* sur une peau saine est faible en comparaison avec l'adhésion observée sur une peau atteinte de DA. L'adhésion du *Staphylocoques aureus* est influencée par l'existence d'une réponse TH2 puisque l'IL-4 induit une production de fibronectine.

Comment la peau réagit-elle face aux bactéries ? En l'absence d'une réaction précoce, le recrutement de leucocytes est trop lent pour combattre les bactéries. Les peptides antimicrobiens (AMP) sont, par conséquent, des composants essentiels de l'immunité innée. Les AMP forment une famille de molécules cationiques qui s'insèrent entre les membranes microbiennes et provoque la lyse cellulaire. Ces protéines ont également des fonctions chimiotactiques pour les lymphocytes. Ces AMP agissent contre les bactéries, les mycoses et les virus et sont suractivés en cas d'inflammation cutanée. Des études récentes suggèrent que la peau de patients atteints de dermatite atopique présente un déficit de production d'AMP, nécessaire à l'éradication d'agents infectieux. *Ong (N Engl J Med 2002)* a observé un niveau d'expression d'AMP faible dans la DA. En revanche, le niveau d'expression d'AMP est élevé dans le psoriasis. Ces AMP sont induits par les cytokines Th1 et inhibées par les cytokines de type Th2.

Qu'en est-il des virus ? Les cytokines Th2 agissent contre les mécanismes antiviraux de l'hôte. De plus, l'expression des protéines LL-37 α CRAMP, qui tuent sélectivement le virus vaccinia, sont induits dans la peau normale mais pas dans la peau atteinte de DA. Il existe donc un risque accru de complications lors de l'utilisation du virus vaccinia chez les patients atteints de DA actif ou non.

En conclusion, plusieurs facteurs dans la DA prédisposent à l'infection : la perte d'une barrière cutanée efficace, la surexpression de cytokines Th2 et la diminution des réponses cutanées et anti-microbiennes. Les cytokines Th2 augmentent l'adhésion du *Staphylocoque aureus* et diminue la réponse innée à l'infection ce qui entraîne une aggravation de l'infection.

La compréhension des mécanismes qui induisent l'aggravation des infections au cours de la DA et l'identification des

molécules qui déclenchent l'inflammation cutanée sont importants dans le développement de nouvelles stratégies qui permettront la prise en charge de la DA.

Communication 6 : Les interactions gènes environnement dans l'eczéma atopique.

M.J. Cork, Département de Dermatologie, Université de Sheffield, Sheffield, GB.

La dermatite atopique (DA) résulte d'une interaction complexe entre des facteurs environnementaux et génétiques. L'augmentation de la prévalence de l'eczéma atopique coïncide avec une exposition accrue aux agents environnementaux. Ces derniers sont responsables de la dégradation de la barrière cutanée. C'est pour cela que la DA est localisée préférentiellement, aux endroits où la peau est la plus fine, c'est à dire sur le visage (notamment sur les paupières où l'épaisseur cutanée est diminuée de 30 %) et dans les plis (White 1987, Lee et Hwang 2002).

Dans la DA, les modifications de la barrière cutanée sont contrôlées par des facteurs génétiques. Les cornéodesmosomes sont responsables de l'adhésion entre les cornéocytes et donc de l'intégrité de la barrière cutanée. La protéolyse des cornéodesmosomes est certainement essentielle à la desquamation. La cornéodesmosine (CDSN) est une protéine majeure des cornéodesmosomes qui est clivée au cours de la différenciation des kératinocytes par des protéases spécifiques tel que l'enzyme SCCE ou «stratum corneum chymotrypsin enzym». SCCE est inhibée par des inhibiteurs de protéases spécifiques comprenant les SLPI ou «secretory leukocyte protease inhibitors». Des modifications de gènes codant pour les protéines présentes dans les cornéodesmosomes, les protéases de cornéodesmosomes ou leurs inhibiteurs, pourraient altérer le processus de desquamation. Nous avons identifié 38 polymorphismes impliquant un seul nucléotide (SNP : single nucleotide polymorphism) au sein de ces trois groupes de gènes et réalisé une étude d'association cas/témoins entre 95 cas d'eczéma atopique et 300 témoins. Nous avons montré une association significative entre l'eczéma atopique et les modifications génétiques suivantes : l'insertion AACC dans le gène SCCE (RR 2.08) et un SNP en position 1243 du gène CDSN (RR 1.36). Des études fonctionnelles préliminaires montrent que ces SNP sont associés à la protéolyse prématurée de la couche cornée et donc à une barrière cutanée déficiente.

Plusieurs agents environnementaux ainsi que des produits utilisés localement peuvent interagir avec la prédisposition génétique responsable du défaut de la barrière cutanée. Cette interaction pourrait accentuer la dégradation de la barrière cutanée suite à un traumatisme. L'utilisation d'eau et de produits de toilette a récemment augmenté et les acariens sont davantage présents en raison des températures plus élevées dans les maisons et la présence accrue de moquettes. L'utilisation de ces produits de toilette diminue l'épaisseur de la peau et son contenu lipidique (White 1987). L'eau et les produits de bain lèssent également la peau en augmentant son pH. Par conséquent, l'activité de l'enzyme SCCE augmente puisque elle est pH-dépendante. Les acariens exogènes et le *Staphylococcus aureus* secrètent des protéases qui dégradent également la barrière cutanée. Les émoullissants sont efficaces dans la DA (Cork 2003, Mahrle 1989) car ils restaurent le contenu lipidique de la peau et re-hydratent les cornéocytes. Par conséquent, ces produits représentent la première étape

dans la prise en charge de la DA. Il est important de savoir comment ces différents produits locaux peuvent interagir avec la barrière cutanée afin d'obtenir une réponse optimale au traitement.

Communication 7 : Microbiologie de la dermatite atopique.

Dr Peter H Hoeger, Département de Dermatologie, service de dermatologie pédiatrique, Université de Hambourg, Allemagne.

L'épiderme constitue un micro-environnement idéal pour une variété de microorganismes. L'acarien *Demodex folliculorum* est fréquemment retrouvé dans les follicules pileux et les glandes sébacées. Les levures lipophiliques telle que la *Pityrosporum ovale* sont connues pour leur capacité à coloniser le cuir chevelu. Les bactéries anaérobiques, telle que *Propionibacterium acnis*, prolifèrent dans les glandes sébacées. Des virus sont également présents tels que le HSV et *Mollusca contagiosum*. D'autre part, plusieurs espèces de staphylocoques ont évolué pour vivre dans des zones bien définies de la peau (Noble WC. *Microbiology of human skin*. London: Lloyd-Luke, 1981). Sur une peau normale, les staphylocoques présents sont principalement de souche coagulase-négative et la densité de colonisation cutanée de ces différentes souches dépasse rarement $2 \times 10^3/\text{cm}^2$. 90-100 % des enfants atteints de dermatite atopique (DA) sont des porteurs chroniques de *Staphylococcus aureus*, avec des densités de colonisation allant de $10^5/\text{cm}^2$ sur la peau non-affectée par la maladie à $10^8/\text{cm}^2$ dans les lésions aiguës (Hoeger, *J Infect Dis* 1992). Plusieurs facteurs peuvent expliquer ce taux de colonisation élevé. Le *Staphylococcus aureus* est capable de proliférer sur une peau sèche, son adhésion est facilitée par le glycocalyx (Akiyama, *BJD* 2002), et médiée par la quantité élevée de fibronectine et de fibrinogène présente dans la couche cornée de patients atteints de DA (Cho, *J Allerg Clin Immunol* 2001). La pénétration est facilitée par le manque de lipides et la présence de squames et de fissures. Les dommages engendrés au niveau de l'épiderme par l'irritation mécanique (grattage dû au prurit), et la production déficiente de peptides anti-microbiens endogènes favorisent l'entrée du staphylocoque dans l'épiderme et donc le passage d'une simple colonisation à une infection. Le *Staphylococcus aureus* possède également des propriétés protéolytiques (céramidase, serine protéase, metalloprotéase). Le risque d'infections superficielles ou invasives à *Staphylococcus aureus* est significativement augmenté chez les enfants atteints de DA (Hoeger, *Ped Dermatol* 2000). Environ 50 % des souches colonisatrices sont responsables de sécrétion de toxines (Hoeger, *J Infect Dis* 1992). Les toxines de staphylocoques peuvent faciliter l'invasion transépidermique en clivant de manière spécifique des molécules d'adhésion desmosomales intercellulaires. Des preuves récentes suggèrent qu'elles sont également impliquées dans la pathogénèse de la DA. L'exposition épicutanée aux superantigènes oriente le système immunitaire vers une réponse Th2 (Laouini, *J Allergy Clin Immunol* 2003). Les superantigènes de staphylocoques peuvent provoquer une réponse IgE-spécifique (Bunikowski, *J Allergy Clin Immunol* 1999) et sont également capables d'inhiber l'activité immunosuppressive de cellules T régulatrices, provoquant ainsi davantage l'activité inflammatoire dans la DA (Ou LS, *J Allergy Clin Immunol* 2004).

Quel est le traitement adapté pour combattre les infections cutanées provoquées par le staphylocoque aureus ? Le traitement local comprend des antiseptiques et des antibiotiques. En ce qui concerne les antibiotiques systémiques, la résistance du *Staphylocoque aureus* à l'érythromycine est trop élevée, en revanche, la pénicilline M, l'acide fusidique ou la céphalosporine (première génération) peuvent être utilisés. Le traitement de l'inflammation de la peau est essentiel afin de diminuer la colonisation par le Staphylocoque aureus.

Les agents anti-inflammatoires incluent les corticoïdes et immunomodulateurs locaux ainsi que l'exposition au soleil. Afin d'améliorer la prise en charge des enfants atteints de DA, il convient donc d'agir à différents niveaux : réduire la densité de colonisation, renforcer la fonction protectrice de la barrière cutanée et les mécanismes de défenses anti-microbiennes de l'épiderme.

Communication 8 : Neuropeptides et dermatite atopique.

Pr T Luger, Département de Dermatologie, Université de Munster, Allemagne.

Les nerfs présents dans la peau jouent un rôle important dans la genèse de dermatite atopique (DA). Cette observation est basée sur le fait qu'il existe une relation entre la DA, le stress et une augmentation dans la densité des nerfs périphériques (*Sugira, 1997*). De même, les neuropeptides sont des médiateurs de l'inflammation et les cellules impliquées dans la réaction inflammatoire expriment des récepteurs pour ces neuropeptides.

La fonction du réseau neuronal cutané est représentée par la perception et la transmission de sensations (notamment le prurit), ainsi que par l'inflammation neurogène. Il existe plusieurs médiateurs du prurit et de l'inflammation neurogène, comme les neuropeptides sécrétés par les nerfs autonomes et sensoriels, associés aux récepteurs couplés aux protéines G. Ces neuropeptides sont impliqués dans la douleur et le prurit, la croissance et la différenciation cellulaire, la cicatrisation de plaies, l'inflammation et les réponses immunitaires. La substance P est un membre de cette famille de neuropeptides. La quantité de substance P augmente lorsque l'on gratte la peau et joue un rôle important dans l'inflammation cutanée en induisant la douleur et le prurit, en augmentant la vasodilatation, la perméabilité vasculaire ainsi que l'inflammation. Une réponse inflammatoire diminuée après application de dinitrochlorobenzène (DNCB) a été observée chez des souris déficientes en récepteurs de substance P. Ce résultat suggère fortement qu'un système nerveux cutané normal est nécessaire pour obtenir une réponse inflammatoire complète face aux allergènes.

Le récepteur PAR 2 joue un rôle primordial dans l'inflammation de la peau et fait intervenir la substance P. PAR 2 est un récepteur qui est activé par un clivage protéasique.

L'activation de PAR 2 est responsable de la sécrétion de substance P. Une diminution de l'inflammation de la peau a été montré chez des souris exprimant des récepteurs PAR 2 défectueux. PAR 2 est également responsable de la sécrétion de cytokines et chemokines et de l'expression de molécules d'adhésion. PAR 2 est par conséquent impliqué dans l'inflammation cutanée de plusieurs façons et pourrait représenter une cible pour un nouveau traitement de l'inflammation de la peau.

Les neuropeptides peuvent également constituer des cibles

pour un traitement de l'inflammation cutanée. La capsaïcine provoque un blocage de la douleur ou du prurit en inhibant la sécrétion de substance P. Il est efficace au bout de trois jours de traitement dans 50 à 60% des cas, mais n'est pas bien toléré par le patient.

Les inhibiteurs de calcineurine provoquent une diminution de la production de neuropeptides, cependant l'augmentation de la sécrétion observée dans les premiers jours du traitement est à l'origine d'effets indésirables (sensations de brûlures). La sensation de brûlure est plus forte avec le tacrolimus qu'avec le pimecrolimus, qui est en revanche moins efficace. D'autres traitements sont disponibles, tels que les inhibiteurs de l'assimilation de la sérotonine (Ondansétron) ou des antagonistes des opioïdes.

Communication 9 : Vue d'ensemble sur la prise en charge de la DA

Dr Ann Bingham, Département de Dermatologie, Royal Belfast Hospital for Sick children, Belfast, Irlande.

Beaucoup de temps et d'études ont été consacrés à la compréhension des aspects génétiques et à l'étiologie de la dermatite atopique (DA), cependant rien n'est résolu concernant le traitement de cette affection. Notre stratégie de prise en charge a pour but de diminuer l'expression de la maladie et de procurer du confort et d'apaiser les patients et leur famille. Ce que nous proposons a beaucoup évolué grâce à notre longue expérience sur le plan clinique, en revanche les preuves scientifiques sont toujours manquantes. Au sein de la communauté des conseils anecdotiques, souvent contradictoires, fument.

Au cours du premier entretien, il est indispensable d'établir : l'historique du patient (immunisation, régime alimentaire, traitement, sommeil, effet sur le comportement à l'école et dans le jeu, impact social et familial, attentes par rapport au traitement de la part de la famille du patient), les tests à mettre en place (IgE totales et RAST, prélèvements microbiens, patch-test), l'examen clinique (peau, évaluation générale, taille et poids selon les courbes de croissance), l'évaluation d'une mauvaise réponse au traitement (infections, dermatite de contact). La stratégie de prise en charge comprend : l'éducation, les bains, les émoullients, l'utilisation d'agents anti-grattage, anti-infectieux et anti-inflammatoires.

- 1 - L'éducation : il est nécessaire d'évaluer les connaissances, les mythes et les facteurs déclenchants. Il est important d'encourager les questions et de fournir des prospectus d'information. La discussion avec la famille est essentielle.
- 2 - Il est important de connaître les facteurs déclenchants. Ils incluent la chaleur, les poussées dentaires, l'infection, les bains en piscine, les détergents et la lessive (*Andersen Acta Derm 1998*), les acariens, la nourriture et les animaux domestiques.
- 3 - Les émoullients. Plusieurs études dans la littérature ont montré que les émoullients étaient efficaces, mais seules 5 études sont randomisées. Les émoullients sont nécessaires car la peau est sèche et la barrière cutanée défectueuse. Les émoullients agissent en empêchant la perte d'eau et en améliorant la liaison avec l'eau. Ils sont également capables de réduire le nombre d'infections cutanées secondaires. La quantité à utiliser est d'environ 200 mg/semaine (500 pour un adolescent).
- 4 - Les traitements anti-démangeaisons. Ces traitements impliquent l'utilisation d'émoullients, d'antihistaminiques,

d'agents anti-inflammatoires, mais également de bien choisir ses vêtements, de ne pas avoir trop chaud et de favoriser une approche psychologique. De nombreux anti-histaminiques sont disponibles, ils n'ont cependant aucun effet évident, en dehors de leurs effets calmants.

Les traitements d'appoint consistent à utiliser des bandages humides (qui calme les démangeaisons (*Pei Ped Dermatol 2001*), ou gras (pour rompre le cycle démangeaison - grattage - démangeaison), à éviter les allergènes, à éloigner les animaux domestiques et à mettre en place une prise en charge psychologique lorsque cela s'avère nécessaire (excoriation sévère ou dysfonctionnement familial).

Communication 10 : Comment utiliser les corticoïdes locaux de manière efficace et sûre ?

Dr D. Atherton, Département de dermatologie pédiatrique, Great Ormond Street Hospital for Children, Londres, GB.

L'application locale de corticoïdes constitue le traitement le plus fréquemment utilisé contre la dermatite atopique. Le développement récent d'immunomodulateurs locaux a conduit à réévaluer l'utilisation appropriée des corticoïdes locaux.

L'hydrocortisone a été introduite dans les années 50. Plus de 30 produits sont disponibles à l'heure actuelle. Leur efficacité à court terme a été rapidement évidente mais l'utilisation excessive de ces produits au cours des années 60 à 70 a engendré l'apparition d'effets indésirables à l'origine d'une la phobie des corticoïdes.

L'efficacité du traitement est influencée par la puissance, la pénétration (meilleure en pommade), l'occlusion (augmente la concentration d'un facteur 10), le site, l'activité de la maladie, la concentration, la surface traitée et la fréquence d'application du produit.

Les effets indésirables sont locaux (atrophie, télangiectasies, hypopigmentation, dermatoses induites par les corticoïdes) ou systémiques: suppression de l'activité des surrénales avec risque d'une réponse défectueuse au stress et un retard de croissance. Il est potentiellement bénéfique d'utiliser des corticoïdes qui sont rapidement métabolisables. Les infections, le glaucome et la tachyphylaxie font également partie des effets secondaires.

L'efficacité des corticoïdes a t'elle été prouvée ? La plupart des études portent sur des traitements à court terme (4 semaines ou moins), et concluent que deux applications par jour sont plus efficaces qu'une. En revanche, les études effectuées sur les composés plus récents montrent qu'une seule application journalière suffit.

Il existe très peu d'informations sur l'usage à long terme de ces produits. *Van der Meer (Br J Dermatol 1999)*, *Thomas (BMJ 2002)* et *Berth-Jones (BMJ 2003)* ont effectué des essais randomisés. Ils concluent que l'utilisation de corticoïdes locaux est efficace et sûre à court et à moyen terme. L'utilisation à long terme n'a pas été étudiée. Un usage par intermittence pourrait contribuer à prévenir ou retarder la tachyphylaxie.

Qu'en est il de l'utilisation d'immunomodulateurs locaux ? Les immunomodulateurs seraient mieux adaptés pour maintenir une rémission, alors que les corticoïdes locaux sont potentiellement plus efficaces pour traiter les exacerbations aiguës. Ceci pourrait éviter la tachyphylaxie et les effets indésirables locaux.

Communication 11 : Nouveaux inhibiteurs de calcineurine. Comparaison entre le tacrolimus et le pimecrolimus

Dr R Allen, Département de dermatologie, Queen's Medical Centre, Nottingham, GB.

De nouveaux immunomodulateurs locaux ont été introduits pour le traitement de la dermatite atopique en raison de la phobie des patients face aux corticoïdes et de l'existence de risques lors de l'utilisation des corticoïdes locaux à long terme. Leur efficacité a été montrée chez l'adulte et l'enfant. Chez l'adulte, le tacrolimus est aussi efficace que l'hydrocortisone butyrate. Chez l'enfant l'hydrocortisone acétate 1 % est plus efficace. Le picrolimus est moins efficace que les corticoïdes. Ces deux produits n'induisent pas de tachyphylaxie, ne diminuent pas l'épaisseur de la peau et ne réduisent pas l'expression des précurseurs du collagène. La concentration sanguine n'augmente pas en fonction de la surface traitée et l'absorption à travers la peau est négligeable. Le picrolimus est plus lipophile que le tacrolimus. L'apparition d'anticorps après immunisation est normale. *Niwa (Br J Dermatol 2003)* a montré que l'utilisation de tacrolimus en présence de tumeurs pré-existantes favorise la croissance tumorale. Le tacrolimus doit donc être utilisé avec précaution chez les patients âgés qui ont un risque élevé de développer un cancer. Les données montrent qu'il n'y a pas de sensibilisation au produit ni de photo-toxicité, de photo-allergie, d'atrophie de la peau ou de dépigmentation. Une légère irritation de la peau et une rougeur cutanée après consommation d'alcool ont été observées avec le tacrolimus.

Le tacrolimus a été comparé avec le pimecrolimus. L'utilisation de tacrolimus est efficace et sûre chez des enfants de plus de deux ans et le pimecrolimus chez des enfants de plus de trois mois (l'utilisation de tacrolimus n'ayant pas été évaluée dans cette tranche d'âge). Le tacrolimus à 0.1 % est plus efficace que le pimecrolimus. Le tacrolimus à 0.03 % et le pimecrolimus ont une efficacité équivalente.

Communication 12 : Prise en charge de la dermatite atopique réfractaire

Pr JI Harper, Département de dermatologie pédiatrique, Great Ormond Street Hospital for Children, Londres, GB.

La prise en charge de l'eczéma sévère est un défi pour tous les médecins qui soignent des enfants atteints de cette maladie. Les patients qui souffrent de dermatite atopique réfractaire sont définis comme ceux qui n'ont pas répondu aux traitements locaux conventionnels.

Avant de considérer un autre type de traitement, notamment systémique, il est important d'exclure la possibilité de non-complaisance du patient, de sous-traitement. Il convient également d'écartier tous les facteurs potentiellement aggravants. Les traitements de deuxième intention comprennent : les mesures contre les infections à staphylocoques (traitements antiseptiques ou antibiotiques par voie orale à court terme), les bandages humides (en particulier chez les patients érythrodermiques), bandages gras (afin de rompre le cycle démangeaison - grattage), des modifications alimentaires dans le cas de suspicion d'allergie alimentaire en particulier chez les bébés, et une hospitalisation qui peut s'avérer nécessaire afin d'effectuer un traitement cutané suivi.

Le traitement de première intention de la dermatite atopique (DA) est l'application locale de corticoïdes. Certaines DA réfractaires peuvent être contrôlées par l'utilisation de tacrolimus et pimecrolimus. Depuis que ces produits topiques sont disponibles, il y a eu une nette diminution de

l'hospitalisation des patients ainsi que de la mise en place de traitements systémiques.

Pour une minorité de patients les problèmes vont persister et le traitement systémique est la seule alternative. Ces traitements comprennent : des corticoïdes par voie orale, soit sous la forme de beclométhasone ou prednisolone ; d'azathioprine ou de ciclosporine. La photothérapie est également utilisée et convient aux enfants plus âgés, notamment la PUVAthérapie ou les UVB TLO1.

En ce qui concerne les corticoïdes, le prednisolone engendre des améliorations rapides avec cependant des problèmes à long terme (hypertension et syndrome de cushing) (Aylett, *Acta Dermatol* 1992). La beclométhasone par voie orale est rapidement métabolisée et ne provoque pas ces effets indésirables. Elle peut néanmoins affecter la croissance pendant le traitement (effet réversible avec l'arrêt du traitement), sa prise n'est donc pas conseillée pendant la puberté. La dose est de 200µg, 3 fois par jour avec une diminution progressive sur une durée de 6 mois à 1 an.

L'azathioprine (2-3 mg/kg/j) constitue un autre traitement systémique efficace (Murphy *Br J Dermatol* 2002) et permet d'éviter l'utilisation de corticoïdes. Le dépistage de la thio-purine méthyltransférase est nécessaire avant de commencer un traitement avec cette drogue. Il est indispensable d'effectuer sur surveillance biologique régulière (numération formule sanguine et bilan hépatique). Il existe un faible risque cancérigène qui doit donc conduire à restreindre l'utilisation de ce traitement aux cas d'eczéma très sévères. Ce risque semble néanmoins très faible si la durée du traitement ne dépasse pas 1 an.

La ciclosporine fait également partie des traitements systémiques potentiels (Harper, *Br J Dermatol* 2000, Harper, *Dermatology* 2001). La dose recommandée est de 5mg/kg par jour et doit être diminuée progressivement sur une période de 3 à 6 mois. Il est nécessaire de réaliser au cours du traitement des tests sanguins et urinaires (numération formule sanguine, fonction hépatique) et de surveiller la tension artérielle. Il existe un risque de néphrotoxicité qui reste faible dans les 6 premiers mois mais augmente après 1 an de traitement.

Le mycophenolate mophetyl ne paraît pas être efficace en monothérapie.

Ces traitements de troisième intention nécessitent une surveillance stricte par le dermatologue, le médecin généraliste et l'infirmière spécialisée.

Communication 13 : Impact de la dermatite atopique sur la famille

M Cox (National Eczema Society) , Kristina Soon et Mary Glover, Département de dermatology pédiatrique, Great Ormond Street Hospital for Children, Londres, GB.

S'occuper d'enfants souffrant d'eczéma modéré ou sévère aurait un impact plus important sur la vie de famille que de s'occuper d'enfants atteints de diabète sucré (Su, *Arch Dis Child* 1997). Les niveaux de stress observés chez la mère d'un enfant souffrant de dermatite atopique sont deux fois plus élevés par rapport aux témoins (Daud, *Arch Dis Child* 1993). Les facteurs majeurs qui influencent le degré de perturbation causé par l'eczéma atopique sont : le manque de sommeil et le temps passé à appliquer les traitements locaux, à faire la lessive et le ménage (Elliot, *J Clin Nurs* 1997). Le temps de travail des parents est également réduit. D'autres raisons peuvent expliquer pourquoi cet impact est tel. Il s'agit des sentiments de culpabilité de la part des parents, des rivalités au sein de la fratrie et des problèmes comportementaux : les enfants atteints de dermatite atopique étant en général plus agressifs (Ring, *Hautarzt* 1986), ont du mal à respecter la discipline (Lawson, *Br J Dermatol* 1998) et sont plus dépendants.

Cet impact familial peut être quantifié à l'aide d'un questionnaire (Lawson, *Br J Dermatol* 1998) qui constitue un outil de valeur pour évaluer la sévérité de l'eczéma et les effets des traitements. En revanche, la prise en charge de chaque famille demande une approche individuelle qui doit prendre en compte les facteurs sociaux, émotionnels et financiers existants, qui peuvent influencer les réactions de chaque famille.

Synthèse bibliographique

J. BAZEX
(Toulouse - France)

Traitement UVB spectre étroit (TL 01) de l'urticaire chronique.

Narrow-band (TL-01) ultraviolet B phototherapy for chronic urticaria

Berroeta L, Clark C, Ibbotson SH, Ferguson J.

Clin Exp Dermatol 2004; 29:97-98.

La photothérapie ne fait pas partie des mesures thérapeutiques recommandées lors de conférences de consensus. Cette position devrait être reconsidérée à la lumière des travaux de l'équipe de J. Ferguson présentés dans cette lettre. Une étude antérieure parue en 1985 avait signalé des résultats particulièrement intéressants sur des urticaires physiques après une photothérapie UVB spectre large. Aussi les auteurs ont-ils entrepris une étude dans des urticaires idiopathiques n'ayant répondu à aucun des traitements habituels, en recourant à une photothérapie UVB spectre étroit.

Les patients étaient traités selon le protocole appliqué dans le psoriasis : trois séances par semaine, dose initiale 70 % de la DEM, avec ajustement très prudent des doses.

L'évaluation des résultats se faisait sur une échelle allant de 1 pas modifications, 2 amélioration minime, 3 modérée, 4 marquée à 5 guérison totale avec ou sans prise d'antihistaminique. Les résultats immédiats à la fin d'un traitement portant sur 68 traitements (72 % des traitements évalués) sont les suivants : guérison dans 40 %, amélioration marquée 15 %, ou modéré 45 %, tandis que 28 % des traitements évalués ont été considérés comme sans effet.

Dans un délai de 4 à 12 semaines après la fin du traitement, pour 73 traitements soit 63 patients, il a été constaté une bonne réponse pour 58 traitements soit 79 % répartis ainsi ; guérison 30 %, amélioration marquée 29 % et modérée 20 %.

En 2002 pour une étude terminée en 2000, ce qui correspond à un recul de plus de deux ans, les résultats concernant 94 sujets sont les suivants : 4 décès, et pour 57 sujets contactés par téléphone, 19 guérisons (33 %), pour les 38 restants (66 %) 26 (45 %) étaient améliorés, mais pour 12 (2 %) l'état était inchangé. Considérant le retentissement parfois très sévère de l'urticaire chronique sur la qualité de vie des patients et le recours parfois inévitable à des thérapeutiques majeures comme la cyclosporine, les auteurs estiment que ce traitement relativement inoffensif en comparaison avec des traitements immunosuppresseurs mérite d'être proposé non pas en première intention mais en deuxième intention, de toute manière avant tout traitement plus agressif.

Microdoses prolongées d'isotrétinoïne chez l'adulte atteint de rosacée persistante

Hofer T. Continuous « microdose » isotretinoin in adult recalcitrant rosacea.

Clin Exp Dermatol 2004; 29: 204-205.

La prescription de microdoses prolongées d'isotrétinoïne a souvent été retenue dans cette indication. Ces mêmes doses bien tolérées — 0.04 à 0.11 mg/kg par jour — sont suffisantes pour contrôler les poussées d'acné chez l'adulte. Bien que l'intérêt des microdoses n'ait pas été reconnu lors de la délivrance de l'AMM, les auteurs estiment que le bénéfice de ce traitement notamment en ce qui concerne la qualité de vie des patients, justifie son application malgré les réserves formulées par l'administration vis-à-vis de ces faibles posologies d'isotrétinoïne. D'ailleurs les résultats thérapeutiques seront mesurés en score de qualité de vie de 0 à 30, selon les dix items habituels. L'étude présentée par l'auteur repose sur une série de 12 sujets atteints de rosacée résistante à plusieurs cures de cyclines et aux applications de métronidazole. Le traitement était prescrit sur une période initiale de 4 à 6 mois à une posologie de 10 à 20 mg par jour ; à la fin de cette période dans la crainte de récurrence inévitable chez ce type de patient, une dose plus faible était proposée : 20 à 70 mg par semaine ou 0.04 à 0.12 mg/kg par jour. Les scores de qualité de vie concernant ce groupe de patients traités ainsi ont été comparés aux scores d'un groupe témoin non traité souffrant de rosacée de différents stades de gravité. Aucun patient appartenant au groupe traité n'a présenté d'effet secondaire clinique ou biologique. Le score moyen de qualité de vie du groupe traité était de 1.16, alors qu'il était de 8.1 pour le groupe témoin non traité. Ces résultats sont hautement significatifs ($P = 0.0001$). Compte tenu du très fort retentissement de la rosacée sur la vie personnelle et professionnelle des sujets atteints, les auteurs considèrent que ce traitement est parfaitement justifié malgré les réserves concernant les faibles posologies d'isotrétinoïne et le risque de fœtopathie qui toutefois est minime pour cette population. En outre il faut souligner la très bonne tolérance de ces faibles posologies. Ces faibles posologies sont aussi justifiées par les récurrences qui ne manquent pas de survenir dès que le traitement est suspendu, contrairement à ce que l'on constate dans l'acné qui répond à des doses cumulées. Les auteurs estiment aussi que les prises au long cours d'isotrétinoïne à doses faibles ne sont pas plus agressives qu'une antibiothérapie prolongée sur de longues périodes. Enfin un score de qualité de vie permet une évaluation plus juste de l'efficacité d'un traitement.

Photobiologie

Efficacité comparative de six et douze séances de Puvathérapie en prévention des poussées de lucite polymorphe (Polymorphic light eruption des Anglo-saxons).

Palmer RA, Friedmann PS. A comparison of six and 12 PUVA treatments in the prophylaxis of polymorphic light eruption. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29: 141-143.

La photothérapie reste pour les auteurs le traitement prophylactique le plus efficace des poussées estivales de lucite polymorphe (LP). En général, une série de 12 à 15 séances semble suffisante pour mettre à l'abri le sujet de toute éruption durant les périodes estivales. Toutefois du fait de la nécessité de renouveler le traitement tous les ans, il convient d'essayer de réduire le plus possible la quantité de rayonnement reçu et donc le nombre de séances.

Les auteurs, dans ce but, ont comparé l'efficacité de deux schémas thérapeutiques préventifs différents en prophylaxie de la LP : l'un proposant six séances de puvathérapie, l'autre douze séances. Cette étude a été conduite chez huit sujets qui ont reçu six séances sur les membres du même côté, et douze séances sur les membres du côté opposé et le tronc. À la suite de ces expositions thérapeutiques qui se sont déroulées à la fin du printemps, les patients ont été examinés pendant toute la période estivale ; les conclusions ont été présentées à la fin de l'été.

Sept sujets ont été traités par puvathérapie après prise orale de méladinine et un sujet par balnéothérapie, dans les deux protocoles selon une fréquence de deux séances par semaine. Pour la puvathérapie orale, le 8-méthoxypsoralène a été prescrit à la dose de 25 mg/m², deux heures avant chaque séance, la balnéothérapie suivie selon les modalités habituelles. Les doses d'UVA ont été déterminées après mesure de la dose phototoxique minimale : DPM lors de la première séance 60 % de la DPM, ensuite augmentée de 10 % lors de chaque séance si la tolérance restait satisfaisante.

À la fin de la saison estivale, tous les sujets ont estimé le traitement bénéfique.

Pour six d'entre eux, il n'a pas été constaté de différence entre les deux protocoles et ils étaient décidés à ne suivre l'année suivante que le protocole six séances de préférence au protocole douze séances. Pour deux sujets, le protocole six séances apparaissait insuffisant dans un cas et très insuffisant dans l'autre, et ces deux patients prévoyaient de suivre le protocole douze séances l'année suivante. Ces deux sujets et un troisième présentaient une forme particulièrement sévère de LP, ce qui a fait dire aux auteurs que les formes les moins sévères de LP demandaient moins de séances de puvathérapie et inversement. La pigmentation la plus intense a été observée chez les sujets ayant suivi le protocole 12 séances. Sur les zones traitées par 12 séances, des lésions de LP ont été observées 5 fois et des brûlures constatées chez deux patients. Des lésions de type LP ont été constatées chez deux sujets dépendant du protocole six séances et des brûlures dans un cas.

Les auteurs suggèrent pour la plupart des patients, de retenir en première intention le protocole six séances, le deuxième protocole pouvant être retenu pour les formes les plus sévères. Les auteurs soulignent qu'il s'agit de la première étude permettant une comparaison fiable de l'efficacité de 2 traitements différents puisque le sujet était son propre témoin, que les circonstances climatiques éventuellement déclenchantes étaient identiques.

Cancérologie

Y a-t-il plusieurs voies qui conduisent au mélanome ?

Rivers JK.

Is there more than one road to melanoma ?

Lancet 2004; 363: 728-730.

Cette question est posée par les auteurs de cette « Rapid review » car diverses données épidémiologiques concernant le développement du mélanome apparaissent discordantes, voire même contradictoires. En effet, l'exposition solaire est bien reconnue comme une cause de la plupart des mélanomes. Les expositions intenses avec brûlures déclenchent la transformation de mélanocytes bénins en mélanocytes de phénotype malin. Paradoxalement, les travailleurs en extérieur semblent supporter un risque de dégénérescence inférieure par rapport au sujet travaillant en intérieur, suggérant un rôle protecteur des expositions chroniques. De plus certains mélanomes sont développés sur des zones exposées, d'autres ne le sont pas. Certains mélanomes surviennent sur des nævus préexistants et d'autres de novo. Ces observations suggèrent que différentes voies physiopathologiques puissent conduire au développement d'un mélanome.

Ces constatations épidémiologiques, sans base rationnelle initiale, permettent d'établir une classification phénotypique du mélanome reposant sur les 2 types différents de mélanomes observés :

Type 1 : mélanomes développés sur des régions exposées, atteignant des sujets ayant subi des expositions solaires chroniques, à peau sombre, porteurs de nævi mélanocytaires considérés comme précancéreux.

Type 2 : mélanomes développés sur des régions peu exposées, mais ayant été victimes antérieurement de « coups de soleil », atteignant des sujets à peau claire, porteurs de peu de nævi naevocellulaires.

Ces données évoquent donc des voies différentes de la carcinogénèse. Les auteurs autour de ces constatations proposent quelques réflexions :

- 1 Une mutation inactivatrice du gène suppresseur de tumeur p53 avait déjà été notée lors de l'exposition solaire chronique. De ce fait, il semble exister deux voies de développement d'un mélanome : une voie liée à des expositions chroniques et une autre liée à une instabilité mélanocytaire.
- 2 La mutation du gène BRAF (gène impliqué dans la prolifération cellulaire), codant pour une protéine BRAF intrinsèquement activée, est associée (statistiquement significatif) au second type phénotypique : pour une série de 115 mélanomes, il a été constaté qu'une mutation est plus fréquente lorsque le mélanome s'est développé sur une peau exposée par intermittence ; en revanche une mutation est plus rarement constatée dans le cas de mélanome développé sur une peau ayant été soumise à des expositions chroniques. Cette mutation activatrice de la protéine BRAF favorise la transmission du signal intracellulaire à partir du récepteur de facteur de croissance selon la voie des MAP kinases (ras-raf-mek-erk-map kinase), aboutissant à une prolifération cellulaire non contrôlée des mélanocytes.

Pour ce phénotype lié à une mutation du gène BRAF, ce ne serait donc pas un gène suppresseur de tumeur qui serait altéré, mais bien la voie de prolifération cellulaire qui serait surexprimée.

3 De plus la sensibilité aux UVA peut être expliquée par une mutation inactivatrice du gène codant pour le récepteur de la mélanocortine 1. Cette mutation est fréquemment retrouvée dans la population de patients à peau claire. Les conséquences sont doubles : d'une part la mélanocortine 1 est nécessaire pour stimuler la production d'eumélanine indispensable pour assurer une protection vis-à-vis des rayons ultraviolets et d'autre part une mélanine « anormale » produite après cette mutation (phéomélanine, mélanine intermédiaire ou les deux), indépendamment de la couleur de la peau, est un chromophore réagissant avec les UVA. Il s'en suit une production de radicaux libres oxygénés pouvant entraîner des cassures des molécules d'ADN, avec défaut de réparation. Le risque de développement de mélanome est multiplié par deux.

Ces connaissances moléculaires récentes permettent de mieux appréhender les différents mécanismes impliqués dans la carcinogenèse et engagent à observer des mesures de protection des plus rigoureuses en termes de santé publique.

Traitement

La sarcoïdose cutanée par le thalidomide.

Nguyen YT, Dupuy A, Cordoliani F, Vignol-Pennamen MD, Lebbé C, Morel P, Rybojad M.

Treatment of cutaneous sarcoidosis with thalidomide.

J Am Acad Dermatol 2004; 50: 235-41.

On peut retrouver dans la littérature quelques observations concernant le traitement par thalidomide de la sarcoïdose ; ces premiers résultats apparaissent encourageants, mais un travail plus rigoureux est nécessaire pour juger ce traitement. Le but de l'étude présentée est de préciser chez des sujets atteints de sarcoïdose cutanée l'efficacité et la tolérance d'un traitement par le thalidomide à la dose de 100 à 200 mg par jour sur une durée de 2 à plus de 16 mois. Le traitement par thalidomide n'a pas toujours été le seul prescrit. Cette étude s'est prolongée sur deux années entre 2000 et 2002 et a permis d'inclure 12 patients (5 hommes et 7 femmes d'âge moyen, 31 pour les hommes et 41 pour les femmes).

Les lésions cutanées de différentes formes cliniques chez ces patients ont régressé en 1 à 5 mois (en moyenne 2 à 3 mois), pour 10 sujets. Dans quatre cas, une réponse complète a été obtenue, dans six cas une réponse incomplète ; pour deux sujets, il n'a été constaté aucune réponse. Les symptômes naso-pharyngés, pulmonaires, neurologiques et hépatiques ont semblé atténués par ce traitement. En général le traitement a été bien supporté, toutes surveillances et contrôles nécessaires ayant été imposés au patient (contraception et électromyographie) ; il y eu à noter toutefois une thrombose veineuse chez un patient.

Après analyse de leurs dossiers et confrontation avec les observations publiées, les auteurs concluent que l'efficacité du thalidomide et sa faible toxicité sont encourageantes dans cette indication. Bien que les effets du traitement soient relativement rapides, sa capacité de maintenir l'amélioration au long cours n'est pas encore bien établie. Le thalidomide est certainement actif sur les lésions cutanées et les symptômes nasopharyngés mais ses effets sur les autres signes de cette maladie sont moins bien connus. Ainsi des études complémentaires doivent encore être conduites pour mieux évaluer l'efficacité, la tolérance et la place du thalidomide dans le traitement de la sarcoïdose.

Analyse rétrospective de l'usage de l'acitrétine (Soriatane) à faibles doses au long cours dans le psoriasis.

Lee E, Koo J. *Single-center retrospective study of long-term use of low-dose acitretin (Soriatane) for psoriasis. J Dermatol Treat 2004; 15: 8-13.*

Le soriatane peut-être prescrit en monothérapie dans le psoriasis sévère chez l'adulte ou combiné avec d'autres traitements ou encore en traitement d'entretien de formes particulièrement récidivantes. Si son efficacité au cours du psoriasis ou au cours d'autres désordres de la kératinisation est bien admise, sa tolérance reste toujours une préoccupation pour le dermatologue prescripteur. Les effets les plus courants sont bien connus et systématiquement recherchés : il s'agit des effets cutanéomuqueux, des perturbations des examens biologiques intéressants les lipides et les enzymes hépatiques, sans oublier, bien sur, le risque de tératogénicité. Ces différents effets secondaires bien gérés ne remettent pas en cause l'usage de ce traitement dont l'intérêt reste indiscutable. Par contre les effets secondaires ostéoarticulaires liés aux traitements par faibles doses cumulées et prolongées ont rarement fait l'objet d'une analyse approfondie ; il s'agit du DISH syndrome : hyperostose squelettique diffuse et idiopathique avec calcifications du squelette et des ligaments. Ce syndrome qui peut s'observer en dehors de tout traitement par les rétinoïdes, a pu être constaté lors de traitement à plus fortes doses prescrit lors de troubles de la kératinisation.

Les auteurs ont voulu préciser l'incidence du syndrome DISH chez les sujets traités par acitrétine au long cours pour psoriasis. Les patients entrés dans cette étude poursuivaient un traitement depuis plus d'un an absorbant des doses égales ou inférieures à 25 mg/jour.

Tous les patients ont été examinés dans le but de rechercher des signes radiographiques de ce syndrome ainsi que tous autres effets secondaires.

Aucun DISH n'a pu être retrouvé, ni élévation des lipides qui ne soit corrigée par les traitements appropriés. De plus aucun indicateur, minime soit-il, de risque de maladie coronarienne qui aurait pu accompagner les perturbations lipidiques, n'a pu être observé. Une élévation significative des enzymes hépatiques au double de la valeur maximale de base est restée extrêmement rare.

Les auteurs arrivent à la conclusion que l'acitrétine au long cours à doses faibles n'est pas responsable d'effet secondaire ; cela signifie que de nombreux sujets peuvent poursuivre sans risques majeurs cette médication sur de longues périodes sous réserve d'observer les contrôles de routine. La prescription de rétinoïdes par voie orale réduit le risque de carcinome spinocellulaire chez les psoriasiques traités par PUVathérapie.

Nijsten TEC, Stern RS.

Oral retinoid use reduces cutaneous squamous cell carcinoma risk in patients with psoriasis treated with psoralen-UVA : a nested cohort study.

J Am Acad Dermatol 2003; 49: 644-50.

Les prises orales de rétinoïdes réduisent le risque d'apparition de carcinomes spinocellulaires chez les sujets atteints de psoriasis et traités par Puvathérapie.

On peut résumer ainsi les résultats que cette étude bien conduite et rigoureuse a montrés : la prescription, chez des patients atteints de psoriasis antérieurement traités par Puvathérapie, de rétinoïdes aromatiques par voie orale à des doses de 25 mg par jour ou plus, semble réduire le risque de survenue de carcinome spinocellulaire d'environ un quart. Cette étude

a intéressé des patients ayant subi un nombre élevé de séances (> à 200 séances) et ayant été aussi soumis à d'autres traitements immunosuppresseurs pouvant aussi favoriser ce risque.

Plusieurs points sont soulignés :

Le traitement a été suivi pendant une année et n'a eu une influence favorable que pendant la période de prescription ; au-delà le risque d'apparition de carcinomes spinocellulaires, est revenu au même niveau.

Les carcinomes basocellulaires ne sont pas concernés.

A côté de son efficacité reconnue, la prescription de rétinoides serait plus intéressante encore :

Les rétinoïdes prescrits en association avec la puvathérapie permettent de réduire les quantités de rayonnement UVA.

La tolérance des rétinoïdes prescrits à ces faibles doses est très satisfaisante comme le montre le travail récent cité. En effet, les auteurs n'ayant pas eu connaissance de cette récente étude émettaient quelques réserves vis-à-vis d'une prescription prolongée. Celles-ci peuvent être maintenant levées bien sur dans le cas où de faibles doses sont prescrites (25 mg/jour).

Traitement de lichen plan oral par Laser excimer/base dose.

Trehan M., Taylor C.R.

Low-dose excimer 308-nm Laser for the treatment of oral lichen planus.

Arch Dermatol 2004 ;140: 415-420.

Environ 1 % de la population est atteint de lichen plan (LP). Le lichen plan oral (LPO) touche 60 % à 70 % des sujets atteints de lichen plan cutané et survient seul dans 20 % à 30 % des cas. Les lésions muqueuses siègent au niveau buccal, génital, anal ; elles peuvent être discrètes voire passer inaperçues, ou à l'opposé être beaucoup plus développées en larges plaques, œdémateuses, érosives, ulcérées, s'accompagnant de douleurs importantes, invalidantes, d'haleine fétide, de dyspareunies. Le traitement reste toujours difficile et souvent peu efficace : corticothérapie locale, intralésionnelle ou générale, cyclosporine, immunomodulateurs, etc. dont les effets secondaires peuvent être sévères. Les photothérapies, Puvathérapie ou UVBthérapie spectre étroit de 311nm, efficaces dans les formes cutanées, sont d'application pratique plus difficile lors de la prise en charge des lésions des muqueuses buccales. Par contre le laser excimer de longueur d'onde 308nm est d'utilisation très aisée grâce à la pièce à main qui permet de guider le rayonnement vers toutes cibles souhaitées, les effets favorables du rayonnement 311nm étant attendus avec un rayon de 308 nm.

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité de ce laser dans le lichen plan oral.

Neuf patients ont été recrutés ; ils étaient tous porteurs de LPO confirmé cliniquement et histologiquement. Huit sujets seulement ont terminé le traitement programmé, le neuvième ayant suspendu son traitement pour survenue d'une pathologie intercurrente, alors que son état clinique local se trouvait en voie d'amélioration.

La pièce à main peut aisément diriger le rayon laser vers la zone pathologique ; la dose initiale est de 100mJ/cm² et le traitement entrepris sur une fréquence d'une séance par semaine. L'énergie libérée lors de chaque séance peut être augmentée de 50mJ ; toutefois la dose maximale libérée lors de chaque séance ne devant pas dépasser 400mJ/cm². La très faible énergie libérée (impulsion de 30-NS - 250 Hz - 3mJ/cm² par impulsion) ne s'accompagnait d'aucune lésion ni

d'une forte élévation thermique. La gravité de l'état avant traitement était mesurée selon l'échelle proposée et les résultats du traitement évalués selon les paramètres suivants : faible (< 25 %), moyen (25 % à 50 %), bon (51 % à 75 %), excellent (> 75 %). Les patients ont été suivis au-delà de 18 mois.

Les séances n'ont pas été douloureuses et parfaitement tolérées par les patients.

Les résultats cliniques et subjectifs sont excellents pour 5 sujets après 7 séances ; 2 sujets présentant une forme non érosive ont eu des résultats moyens. Le seul répondeur faible avait une hépatite C active. Pour les répondeurs la réponse survient dans un délai de 2 à 17 mois.

La réponse globale est bien statistiquement significative (P < .05).

Les conclusions des auteurs sont donc très favorables particulièrement dans les formes érosives, bien connues pour être sémiologie difficiles à contrôler.

Psoriasis de la face : signification de cette localisation.

Young Park J, Hyun Rim J, Choe Y.B., Youn L.I.

Facial psoriasis : comparison of patients with and without facial involvement

J Am Acad Dermatol 2004; 50: 582-4.

Des études précédentes ont montré que cette localisation était la marque de psoriasis sévères. Par contre, cette topographie serait moins fréquente, en raison dit-on de la présence dans le sébum d'un facteur antipsoriasique !

Les auteurs ont voulu, se basant sur l'analyse des dossiers de 282 patients, préciser la portée réelle de cette topographie.

Deux groupes de patients ont été constitués : psoriasis avec ou sans localisation faciale ; les sujets ont été interrogés et examinés de la manière la plus rigoureuse et approfondie.

Les constatations suivantes ont pu être faites : la fréquence de cette localisation est variable selon le recrutement des services ; pour l'étude en cours, ce pourcentage serait élevé (67,7 %), peut être du fait du recrutement du service qui prend en charge surtout des malades atteints de formes sévères. Cette forme atteindrait aussi bien les hommes que les femmes. Quand il existe une atteinte de la face, l'âge de survenue du psoriasis est plus précoce et la durée de la maladie plus longue, stigmates des formes sévères ; lors de précédentes études ont aussi mentionné la résistance aux traitements et la fréquence des récidives.

Dans 15,6 % des cas, la localisation faciale est présente dès le début d'apparition du psoriasis ; la forme avec localisation faciale survient vers l'âge de 24,6 ans, alors que dans la forme sans atteinte faciale survient l'âge de début se situe vers 32,3 ans.

En outre, le PASI corps entier et le PASI évaluant l'atteinte du scalp seraient plus élevés dans le groupe avec atteinte de la face ; dans ce groupe, les atteintes unguéales seraient aussi plus fréquentes. Parmi les sujets hospitalisés pour psoriasis, en général, il s'agit de formes extensives, le prurit aurait été constaté dans 92 % des cas lors de psoriasis de localisation faciale le prurit serait souvent présent.

Des facteurs extérieurs ont été identifiés ; exacerbations saisonnières et phénomène de Koebner seraient habituels au cours des formes faciales marqueurs de sévérité. Il faut aussi citer, comme marqueurs de sévérité, la fréquence des antécédents familiaux de psoriasis, de traitements par photothérapies, de traitements systémiques, d'hospitalisation. Il a été signalé le développement de lésions faciales après arrêt de la

cyclosporine, ou l'arrêt de traitements s'accompagnant de rebond à l'origine de formes plus sévères.

Les localisations au visage les plus fréquentes seraient : les parties supérieures et inférieures du front et les régions périauriculaires, tandis que le centre de la face serait moins souvent atteint. Les formes plus sévères seraient localisées à la partie supérieure du front le long de la ligne frontale du CC, la partie basse du front séparée de la ligne frontale; les paupières, les joues, les régions malaires, les plis nasogéniens, la zone périorale; le nez, la zone périauriculaire et le lobe de l'oreille.

Les lésions seraient plus érythémateuses, mais en revanche moins épaisses et moins squameuses que sur les autres parties du corps.

Les auteurs indiquent que la reconnaissance de ces formes plus graves, annoncées par la localisation faciale, permet de mieux adapter les mesures thérapeutiques.

Keratoses séborrhéiques : étude comparative de l'efficacité de différents traitements locaux tazarotène, imiquimod, calcipotriène, et cryochirurgie.

Herron M.D., Bowen A.R., Krueger G.G.

Seborrheic keratoses : a study comparing the standard cryosurgery with topical calcipotriene, topical tazarotene, and topical imiquimod.

Int J Dermatol 2004; 43: 300-2.

La cryothérapie est le traitement de choix des kératoses séborrhéiques (KS), les résultats sont très bons et les complications en règle limitées bien que les séances s'accompagnent d'œdème, décollement bulleux, croûtes, avec quelques douleurs. Des traitements locaux pouvaient, toutefois, être envisagés et leurs effets comparés : le calcipotriène pour ses effets sur la différenciation kératinocytaire, le tazarotène pour ses effets aussi sur la différenciation kératinocytaire mais aussi antiprolifératifs, l'imiquimod pour ses effets immunomodulateurs et son action sur les lésions précancéreuses et néoplasiques.

Pour cette étude comparative 15 sujets porteurs de KS multiples ont été inclus (en observant les règles de recrutement et de comparaison nécessaires pour une étude interprétable). 9 KS ont été choisies pour chaque patient et traitées ainsi :

Lésions N°1 Cryochirurgie

N°2 Tazarotène crème 0.1% quotidien

N°3 »..... »..... BID

N°4 Calcipotriène ointement 0.005% quotidien

N°5 »..... »..... BID

N°6 Imiquimod crème 5% quotidien

N°7 "....."..... BID

N°8 Vanicrème quotidien

N°9 ..."..... BID

Les résultats sont les suivants : la cryochirurgie a donné des résultats cliniques et histologiques bons pour toutes les lésions traitées : après un traitement il a été constaté un œdème, une bulle, une croûte et une érosion avec complète réépithélialisation à un mois. A six mois, il n'a pas été constaté de cicatrice, dépigmentation ou récurrence. En ce qui concerne les autres traitements, une application par jour de calcipotriène à 0.005 %, tazarotène à 0.1 %, imiquimod à 5 % et vanicrème n'ont apporté aucune amélioration clinique. En revanche, 2 applications par jour de tazarotène ont permis une guérison clinique et histologique de 7 KS de 15 patients : dans ces 7 cas le site traité était indistinguable de la peau saine environnante. Les effets secondaires ont été les suivants : avec le calcipotriène,

il n'a été constaté aucune irritation, brûlure ou érythème ; les applications d'imiquimod 2 fois par jour se sont accompagnées d'érythème, brûlure, ulcération chez 5 patients : ce traitement a donc été suspendu ; l'ulcération a cicatrisé en un mois. Quand au tazarotène, lors de la période initiale des phénomènes d'irritation sont constatés : érythème, prurit, douleurs ; toutefois cette période passée, la tolérance apparaît bien meilleure et aucun des sujets n'a suspendu les applications.

En conclusion les auteurs rappellent les résultats très favorables de la cryothérapie et soulignent les résultats aussi favorables des applications du tazarotène selon deux applications par jour, dont l'usage peut être limité par la réaction d'intolérance initiale, mais qui n'empêche pas les sujets traités de préférer la poursuite de ce traitement pour les autres lésions.

L'exposition à la lumière bleue des nouveaux-nés atteints d'ictère néonatal n'accroît pas le risque de développement de nævus nævo-cellulaires.

Bauer J., Buttner P., LH., Wiecker T.S., Mohrle M., Garbe C.

Blue light phototherapy of neonatal jaundice does not increase the risk for melanocytic nevus development.

Arch Dermatol 2004;140: 493-494.

Il est bien connu que l'exposition au rayonnement solaire et aux coups de soleil accroît le risque de développement de nævus, le sujet jeune à peau claire étant le plus exposé. En outre le nombre de nævus et le type de nævus exposent au risque de mélanome.

Le but de cette étude est de s'assurer que l'exposition à la lumière bleue de nouveaux-nés atteint d'ictère néo-natal n'est pas à l'origine de développement de nævus nævocellulaires. L'exposition à la lumière bleue est le traitement de l'ictère néo-natal évitant les complications qui peuvent être graves ; sous l'effet de ce rayonnement, la concentration sanguine de bilirubine est réduite. Le spectre des lampes utilisées (380 à 550nm) est donc essentiellement composé de rayonnement visible avec un pic autour de 450 nm et un faible contingent de rayons ultraviolets A.

Pour conduire cette étude 1812 enfants âgés de 2 à 7 ans dont 52,9 % de garçons, ont été recrutés pour cette étude. Pour 554 soit 30,6 %, un ictère néonatal a été rapporté ; un traitement par lumière bleue a été effectué pour 333 enfants soit 60,1 % des sujets atteints. Pour les deux groupes non traité et traité, il a été constaté un nombre moyen de nævus identique soit 8, respectivement de 4 à 13 et de 5 à 15 : il n'a donc pas été noté de différence entre ces deux populations (P=.56). La photothérapie pour ictère néonatal n'est pas un facteur intervenant (P=.21). Par contre en complément de l'objectif initial, l'analyse des facteurs prédictifs du nombre de nævus révèle le rôle de l'environnement : le nombre de jours de vacances au soleil (P<.001) et le score d'activité en extérieur journalier (P=.03).

La conclusion des auteurs est donc formelle : il n'existe pas de risque d'apparition de nævus nævo-cellulaire après exposition à la lumière bleue proposée en traitement de l'ictère néo-natal.

Amélioration de l'érythromélgie par prise de VENLAFAXINE.

Di Caudo D.J., Kelly L.A.

Alleviation of erythromelalgia with venlafaxine

Arch Dermatol 2004; 140: 621-3.

L'érythromélgie est un phénomène rare mais caractérisé

par des sensations de chaleur, voire de brûlure accompagnant un érythème souvent très vif des extrémités distales. Cette symptomatologie est aggravée par l'exposition à la chaleur ; les patients ressentent la nécessité, pour soulager leur douleur, de placer leurs membres inférieurs dans des bains d'eau maintenue froide par l'apport régulier de glaçons.

L'observation présentée fait état d'une forme particulièrement sévère dont souffrait une femme âgée de 58 ans. Cette patiente ressentait la nécessité de maintenir ses pieds dans de l'eau réellement glacée ; ces bains continus étaient responsables au niveau des deux pieds d'ulcérations qui n'avaient aucune tendance à la cicatrisation.

Les traitements habituels : aspirine, amitriptyline, gabapentine, lidocaïne locale et capsaïcine locale restaient sans efficacité.

À l'examen était constaté un érythème vif, un œdème des chevilles et des pieds, et la présence d'une vingtaine d'ulcères d'un centimètre de large sur les orteils, les dos des pieds, les plantes. La patiente ressentait une sensation de brûlure et une vive sensibilité à la palpation et une aggravation de sa symptomatologie fonctionnelle dès que la température s'élevait ou lorsque ses pieds étaient couverts d'un drap.

Les examens cliniques et biologiques, par ailleurs, étaient satisfaisants chez cette patiente ne présentant que des antécédents d'hypertension artérielle modérée et non traitée.

Confrontés à l'inefficacité de tout traitement, les auteurs ont proposé la prise de VENLAFAXINE à la dose de 37.5 mg par jour pendant une semaine, puis par la suite augmenté à 75 mg par jour. Trois semaines plus tard, la patiente signalait une amélioration progressive et marquée de la douleur et de l'érythème ; la nécessité de bains dans l'eau glacée semblait moins impérieuse. Cinq semaines après la mise en route du traitement, les bains ont pu être suspendus et la symptomatologie était contrôlée ; huit semaines plus tard les ulcérations étaient cicatrisées. Une dose de 75 mg par jour de VENLAFAXINE a été prescrite sur une durée de 9 mois et la symptomatologie restait limitée à une légère gêne au niveau des membres inférieurs.

Si l'aspirine semble avoir une certaine efficacité lorsqu'il existe une pathologie hématologique sous-jacente, pour les formes idiopathiques sévères, les différents traitements généralement prescrits offrent des résultats très variables.

La VENLAFAXINE, bien connue et prescrite en pathologie neuropsychiatrique, lors de dépression et d'épisodes d'anxiété, s'accompagnait chez cette patiente d'une amélioration indiscutable.

L'efficacité de cette drogue (inhibitrice de la libération de sérotonine) a déjà été rapportée à propos de certaines observations, mais une étude contrôlée, plus rigoureuse et portant sur un plus grand nombre de patients, serait certainement nécessaire pour confirmer l'efficacité de cette drogue qui pourrait être réservée aux formes sévères, résistantes aux traitements habituels.

Rémission de la rosacée induite par la réduction du temps de transit digestif.

Kendall S.N.

Remission of rosacea induced by reduction of gut transit time.

Clin Exp Dermatol 2004; 29: 297-9.

Les causes de la rosacée ne sont pas connues, mais des liens étroits existants entre la rosacée et une pathologie digestive ont souvent été évoqués ; il s'agit de colites ulcéreuses, maladie

de Crohn, gastrites, maladie cœliaque, infection par *helicobacter pylori* etc. Le ralentissement du transit intestinal, les modifications de la flore microbienne et une fermentation excessive pourraient intervenir.

L'observation présentée laisse supposer qu'une amélioration de la symptomatologie clinique pourrait se manifester dès lors que la flore intestinale se trouverait modifiée (comme elle peut l'être à la suite de prise d'antibiotiques, métronidazole ou cyclines) accompagnant une accélération du transit intestinal. L'observation d'un homme de 24 ans, atteint de rosacée depuis plusieurs années est décrite : l'érythème de la face était permanent accompagné de poussées plus ou moins intenses, érythémateuses et télangiectasiques.

Ce patient souffrait aussi d'asthme et de migraines très sévères. Par ailleurs, l'examen clinique était satisfaisant, si ce n'est un syndrome de Raynaud, un ballonnement abdominal et une aggravation de sa rosacée à l'occasion d'épisodes de constipation. Les examens généraux ne relevaient aucune anomalie. Le sujet ne poursuivait aucune médication particulière.

La prescription des différents antibiotiques, habituellement utilisés, s'est accompagnée d'une certaine amélioration, mais les rechutes étaient fréquentes.

Il a été prescrit à ce patient une préparation à base de céréales son dissoute dans l'eau et accompagnée de sucre pour en améliorer le goût. Cette préparation était consommée 30 minutes à 1 heure avant chacun des trois repas quotidiens. La consommation de liquide était aussi augmentée. Dès les premiers jours de traitement, il était constaté une amélioration extrêmement marquée de la rosacée avec une réduction de l'érythème et de la sensibilité au niveau de la face.

La mesure du temps de transit digestif était mesurée grâce à la prise de capsules de charbon. La préparation accélérat le transit digestif limitant la fermentation excessive des bactéries et permettant une modification de la population bactérienne intestinale.

Avant la prise de cette préparation le temps du transit digestif était supérieur à 70 heures. Après sept jours de traitement, ce temps était réduit à 28 heures ; la fréquence et la quantité des selles étaient significativement augmentées.

Après 14 jours de traitement, le patient ne constatait aucun symptôme apparent de rosacée et son visage avait retrouvé un aspect normal sans érythème. Le patient signalait aussi que le syndrome de Raynaud était amélioré et que bien que non mesuré le ballonnement abdominal était visiblement réduit. Il ne présentait plus de migraines et de céphalées et affichait une sensation de bien être indiscutable.

Toutefois, après une période marquée par la disparition de sa symptomatologie, le patient s'est plaint à nouveau d'une réapparition de sa rosacée au niveau du visage, des joues, du nez accompagnée de conjonctivite et de blépharite. Les épisodes de migraine étaient aussi présents. Mais dès la suspension de son traitement, la symptomatologie s'est progressivement atténuée en 4 jours. Après quelques semaines, en raison de la récurrence des signes de rosacée, la préparation a été administrée à nouveau à la même dose, mais il a été constaté une nouvelle aggravation confirmant la responsabilité de cette préparation à base de céréales.

Au cours des douze mois suivants, le patient a pu réduire et moduler la quantité absorbée de cette préparation et était en mesure d'obtenir une amélioration de sa rosacée sans épisode d'aggravation.

Cette observation suggère que l'accélération du transit

intestinal permet d'agir sur la flore intestinale tout en soulignant qu'une prise, peut-être excessive, de ces céréales était capable de provoquer des symptômes de rosacée certainement par le déclenchement d'une réaction inflammatoire. Le système kallikreine-kinine et la bradykinine peuvent être responsable de ces réactions inflammatoires, puisque il a été constaté que ce système était significativement activé lors de l'inflammation intestinale.

La réactivation du système kallikréine-kinine a été constatée chez les patients souffrant de rosacée, et des concentrations plasmatiques de bradykinine sont apparues corrélées avec les épisodes de flush constatés secondairement à la prise d'alcool. La colonisation bactérienne résidente de l'intestin, a été mise en cause dans la pathogénie des réactions inflammatoires du tube digestif et le métronidazole oral est particulièrement efficace pour améliorer la rosacée, mais aussi les maladies inflammatoires du tube digestif.

La rosacée et la migraine pourraient trouver leur origine dans ce que les auteurs appellent « neurogenic inflammation » et ses conséquences sur la vascularisation particulièrement au niveau de la face.

Corrélation entre les paramètres endocrinologiques et la sévérité de l'acné chez la femme

Borgia F, Cannavo S, Guarneri F, Cannavo S.P, Vaccaro M., Guarneri B.

Correlation between endocrinological parameters and acne severity in adult women.

Acta Dermatol Venereol 2004;84:201-4.

Les auteurs ont recherché les facteurs qui pouvaient favoriser la persistance d'une acné en période post-pubertaire.

Cent vingt neuf femmes, âgées de plus de 17 ans ne poursuivant aucun traitement, ni prise d'oestrogénostatifs sont rentrées dans cette étude. Ont été pris en compte premièrement la sévérité de l'acné, (l'index de sévérité Asi) selon trois niveaux : sévérité mineure, légère ou modérée (les formes sévères ayant été écartées) ; deuxièmement les paramètres cliniques suivants : oligoménorrhée (cycles longs), index de masse corporelle et existence ou non d'un hirsutisme.

Sur le plan biologique, les dosages suivants ont été effectués : LH, FSH, prolactine, 17-OH progesterone, testostérone libre, androsténone (ASD), dehydroépiandrostérone sulfate (DHEAS), protéine porteuse des hormones sexuelles (SHBG) ; une échographie abdominale à la recherche de modifications ovariennes a été réalisée.

L'évaluation de l'acné a donné la répartition suivante : 55 acnés minimes, 50 acnés légères, 24 acnés modérées. Un hirsutisme a été constaté chez 25% de 129 patientes, une oligoménorrhée chez 20 patientes, un index de masse corporelle supérieur à 25 chez 11 patientes.

La durée des acnés sévères était significativement plus élevée que dans le premier groupe mineur ; la sévérité de l'acné semblait corrélée positivement avec la durée de l'affection mais ne l'était pas avec un hirsutisme ou une modification de l'index de masse corporelle.

Comme pour l'hirsutisme, le surpoids, l'oligoménorrhée n'étaient pas différentes parmi les trois groupes.

Pour l'évaluation endocrinienne, les valeurs moyennes prolactine, LH, FSH, rapport LH/FSH, 17-OH-PG, DHEAS, ASD, et FT (testostérone libre) n'étaient pas significativement différentes dans les trois groupes. Cependant, les valeurs moyennes de SHBG étaient significativement plus abaissées dans le groupe acné modérée par rapport aux deux autres groupes. La prolactine et la 17-OH-PG étaient augmentées

respectivement chez 25 et 70 des 129 patients. Le rapport LH/FSH était augmenté chez 38 des 129 patientes. Les autres paramètres endocriniens étaient au dessus des limites normales dans quelques cas : ASD chez 12 sujets, FT chez 7 patients et DHEAS chez un seul patient. L'échographie abdominale était en faveur d'un syndrome des ovaires polykystiques chez 60 des 129 patientes, mais le rapport LH/FSH était augmenté chez seulement 19 patients d'entre-elles. Les perturbations échographiques n'étaient pas significativement associées à une augmentation du rapport LH/FSH.

Les valeurs de SHBG étaient corrélées négativement avec l'index de sévérité pour l'acné et avec l'index d'hirsutisme (test de Ferriman-Gallwey) tandis que FT et ASD étaient corrélés positivement seulement avec l'index de sévérité de l'hirsutisme. Des corrélations positives mais non significatives étaient observées entre la prolactine, le rapport LH/FSH, 17-OH-PG, DHEAS, ASD et FT contre ASI.

De l'ensemble des résultats, les auteurs peuvent avancer les conclusions suivantes : en premier lieu les résultats, selon les différentes études de la littérature, sont réellement très discordants et il n'est pas possible de retrouver un profil concordant. Deuxième point, l'évaluation réelle du syndrome des ovaires polykystiques est différente selon les cas, mais il faudrait retenir le diagnostic d'ovaires polykystiques seulement si l'échographie est significative et si le rapport LH/FSH est élevé (voir NB).

Le diagnostic d'hyperandrogénie est retenu lorsqu'au moins un des androgènes est élevé et dans la plupart des cas qui ont été étudiés, les différents dosages permettraient d'évoquer un hyperfonctionnement ovarien.

Troisième point, une hyperprolactinémie est un signe en faveur du syndrome des ovaires polykystiques ; l'hyperprolactinémie peut induire une hyperandrogénie d'origine ovarienne.

Quatrième point, l'augmentation du taux sanguin de protéine porteuse est plus forte dans les acnés mineures que lors d'acnés modérées ou légères. Donc la sévérité de l'acné est bien inversement liée au taux de protéine porteuse ; la sévérité de l'acné serait aussi liée à l'augmentation de la testostérone libre, mais ce point ne paraît pas statistiquement significatif dans cette étude.

Ce phénomène s'explique par le fait que lorsque la protéine porteuse s'abaisse, la testostérone libre augmente : on explique ainsi l'efficacité des pilules contraceptives qui entraînent une augmentation de la sécrétion hépatique de protéine porteuse. Les auteurs indiquent qu'il est important de déterminer la physiopathologie de ces manifestations pour adapter au mieux le traitement.

Dans leur étude aussi, les auteurs signalent la forte variabilité des résultats tout en constatant qu'il n'existe pas de corrélation entre acné et hirsutisme, tous deux signes d'hyperandrogénie. Ces différentes manifestations seraient expliquées par les différences de voies métaboliques des androgènes dans le sébocyte, les kératinocytes et les cellules des papilles dermiques. Ces trois voies métaboliques sont différentes et conduiraient à la sécrétion de molécules plus ou moins actives. Selon les auteurs, compte tenu de l'extrême variabilité des résultats, il est recommandé d'évaluer systématiquement le taux de protéine porteuse, seul critère constant chez la femme atteinte d'acné tardive.

N.B. A) Critères de consensus pour la définition du syndrome des ovaires polymicrokystiques (consensus de Rotterdam 2003) : Deux des trois critères suivants

sont nécessaires, associés à l'exclusion des autres causes d'hyperandrogénie.

- 1) Oligo ou anovulation (inférieur à 8 cycles par an)
- 2) Hyperandrogénie clinique ou biologique biologique = testostérone +/- SHBG
- 3) Ovaires polymicrokystiques à l'échographie (12 follicules au moins par ovaire ou volume d'ovaire supérieur à 10 ml)

B) Concernant le rapport LH/FSH, se rapporter à la référence suivante : The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop Group. *Fertil Steril* 2004 ; 81 (1) :19-25.

Allergie de contact chez l'enfant, prévention et risques.

Kütting B., Brehler R., Traupe H.

Allergic contact dermatitis in children strategies of prevention and risk management.

Eur J Dermatol 2004; 14: 80-5.

Jusqu'à ces dernières années il était admis que l'allergie de contact chez les enfants était très rare particulièrement lors de la première année. Progressivement la fréquence s'élève rejoignant vers la 10^e année, les fréquences habituellement constatées chez l'adulte.

Les circonstances du diagnostic d'une allergie de contact chez l'enfant sont analysées.

La topographie des lésions constitue un élément d'orientation de haute valeur : il s'agit du lobe de l'oreille, du cou, des pieds ; il existe aussi des topographies particulières répondant à des contacts précis qu'il faut savoir aussi identifiés.

Les substances en cause sont les suivantes :

- Les bijoux particulièrement avec la pratique du « piercing ». Sans négliger le risque d'infection, le risque d'induction de l'allergie au nickel est notable. Parmi les enfants ayant eu des oreilles percées, on compte 13 % d'allergie au nickel comparé au 1 % des sujets sans oreilles percées. Le risque est plus important lorsque les oreilles ont été percées avant l'âge de 20 ans et augmente avec le nombre de « piercing ».
- Les tatouages temporaires : ils font appel au henné, à différentes couleurs et d'autres agents comme la paraphénylène diamine ou le diaminotoluène. Les tests révèlent souvent une hypersensibilité sévère à la paraphénylène diamine et autres diaminobenzène autorisés en coiffure mais non autorisés en cosmétologie ou en contact sur la peau (Directives Européennes).
- Les médecines naturelles, l'usage de produits ou médicaments à base d'« herbes naturelles » est de plus en plus courant, notamment le « tea-tree-oil » ; le nombre d'allergie de contact à cette huile essentielle est en considérable augmentation. Or cette huile est composée d'une centaine de substances pour la plupart monoterpénique ; le pouvoir allergisant de ces substances est faible sur une peau saine mais considérablement plus fort sur une peau âgée. Le calendula (soucis) a été largement utilisé dans l'ancien temps et la commission germanique le considère comme un antiseptique et un cicatrisant. Il peut être aussi irritant et s'accompagner de réactions phototoxiques. La phytothérapie, en général, peut s'accompagner aussi de sensibilisations diverses. Les parents ne doivent pas accorder toute confiance aux produits dits naturels.
- Les vaccinations : les réactions allergiques aux vaccins peuvent s'exercer vis à vis :
 - 1) certains composants des agents infectieux.

- 2) adjuvants (hydroxy d'alumine).
- 3) stabilisants (gélatine).
- 4) conservateurs.
- 5) antibiotiques (NEOMYCINE).
- 6) milieux de culture.

Les différents agents responsables doivent être identifiés par tests épicutanés. Les auteurs soulignent la place particulière du thiomersal parmi les allergènes notamment chez l'atopique, chez lequel une exacerbation des lésions cutanées a été rapportée 2 à 10 jours après une vaccination par vaccin contenant du thiomersal.

- Les cosmétiques : les fragrances font parties des causes majeures d'allergie de contact liée à l'utilisation de cosmétiques. Il a été identifié de 14 à 21 substances retrouvées parmi lesquelles 4 font parties des fragrances mixtes : géraniol, hydroxycitronella, alcool cinnamique, aldéide cinnamique.

Les auteurs soulignent donc les risques de sensibilisation ; il faut penser au diagnostic d'eczéma de contact même chez le très jeune enfant et réaliser les enquêtes indispensables. En ce qui concerne la concentration des tests, il semblerait que soient retenues les mêmes concentrations que celles qui sont utilisées chez l'adulte.

Les auteurs concluent en proposant les recommandations suivantes :

- 1) Les détergents utilisés en Pédiatrie doivent être extrêmement doux pour éviter les dermatites d'irritation et les plus simples possibles pour éviter les réactions de sensibilisation.
- 2) Il faut essayer de n'appliquer chez les enfants que des produits sans fragrance et sans conservateur.
- 3) L'utilisation d'antibiotiques topiques chez l'enfant doit être limitée pour deux raisons, premièrement le fort potentiel de sensibilisation de certains antibiotiques et deuxièmement le risque de développement de résistance.
- 4) Le percement des oreilles ne peut être recommandé chez l'enfant particulièrement au dessous de l'âge de 10 ans.
- 5) Les parents doivent être informés et éduqués concernant les soins pour leurs enfants ; ils doivent savoir que les produits dits naturels ne sont pas dénués d'effets secondaires.

La prévention de l'allergie de contact chez l'enfant concerne, non seulement les dermatologues et les pédiatres, mais aussi les mères de famille pour éviter que les enfants ne soient exposés trop précocement à certains allergènes.

Aggravation du psoriasis et infections.

Blok S., Vissers W., Van Duijnhoven M., Van de Kerkhof P.

Aggravation of psoriasis by infections : constitutional trait or a variable expression ?

Eur J Dermatol 2004; 14: 259-61

Il est bien admis que les infections focales puissent agir comme facteur déclenchant des poussées de psoriasis. Les observations d'enfants ou adolescents voyant apparaître un psoriasis en gouttes après un épisode grippal sont nombreuses. Le mécanisme de ce déclenchement pourrait être lié à la présence de superantigènes bactériens : toxines de streptocoque bêta-hémolytique qui activent les cellules T ou superantigènes staphylococciques.

Pour les auteurs, la question qui se pose est de savoir si toutes les poussées de psoriasis peuvent être déclenchées par une infection ou s'il existe une sous-population de patients psoriasiques particulièrement sensibles à ce type de déclenchement. Les auteurs ont procédé par questionnaire pour conduire leur enquête : sur 126 patients interrogés, 45 questionnaires sont

revenus. Ce questionnaire a porté sur l'état général du patient, sur le psoriasis lui-même et sur la perception par le patient d'éventuelles relations entre la présence de foyers infectieux susceptibles d'accompagner la survenue du psoriasis et/ou son aggravation.

L'aggravation du psoriasis semble avoir été constatée par 18 % des patients, tandis que 71 % des patients écartent cette association, mais que 11 % l'estiment possible.

Le groupe de patients pour lequel une aggravation du psoriasis a pu être constatée situe la survenue du psoriasis à un âge de 9 ans inférieur par comparaison avec le groupe pour lequel cette éventualité n'a pas été évoquée.

Ces patients signalent une moyenne de 4,6 rechutes par an en comparaison au 1,1 rechute par an pour les patients n'évoquant pas cette association. Lorsque le psoriasis semble déclenché par une infection, celle-ci se situe le plus volontiers au niveau de la sphère ORL.

Dans le groupe de patients pour lequel cette association est possible, il est constaté que le stress est évoqué aussi parmi 88 % des patients. Cliniquement, il s'agit d'un psoriasis en goutte. Il est cependant rappelé que 50% des patients, pour lequel le lien n'a pas été évoqué, étaient aussi porteur d'un psoriasis en gouttes.

En conclusion, cette étude montre bien que l'aggravation de psoriasis par une infection est limitée à une sous population de 18% de psoriasis ; ce sous groupe est caractérisé par la survenue d'un psoriasis en gouttes lors de sa survenue initiale chez des sujets moins âgés de 9 ans en moyenne. Dans ce groupe le psoriasis semble 4 fois plus sévère et semble aussi sensible à d'autres facteurs déclenchants comme le stress.

Des études antérieures avaient montré l'existence de sous-groupes de psoriasis définis ainsi :

- Type 1 : survenue précoce, inférieure à 40 ans, antécédents familiaux de psoriasis.
- Type 2 : absence de HLA Cw6, B13 et B57.

Auparavant il avait été montré que le groupe HLA B13 prédisposait à des infections streptococciques.

Les infections microbiennes ont été explorées par prélèvements nasopharyngiens et méthode standard d'isolation bactérienne et mesure des titres d'anticorps antibactériens chez les patients psoriasiques type 1 et type 2.

Les patients appartenant au groupe 1 expriment de manière significative les marqueurs des infections streptococciques en opposition aux sujets appartenant au type 2. Toutefois il ne semble pas que les sujets sains porteurs des marqueurs HLA Cw6, B13 et B57 expriment une augmentation des indicateurs d'infection streptococcique.

Il est hautement probable qu'il existe sous la forme de trait génétique une population prédéterminée à l'exacerbation du psoriasis à la suite d'une infection..

Traitement du vitiligo par tacrolimus : résultats thérapeutiques et expression cutanée de l'ARN messenger des cytokines proinflammatoires.

Grimes P, Morris R, Avaniiss-Aghajani E, Soriano T, Meraz M, Metzger A.

Topical tacrolimus therapy for vitiligo : therapeutic responses and skin messenger RNA expression of proinflammatory cytokines.

J Am Acad Dermatol 2004; 51: 52-61.

Au cours de cette étude est abordé un nouveau traitement du vitiligo, le tacrolimus dont on attend une grande efficacité. L'application de ce traitement conduit à discuter les

hypothèses physiopathologiques les plus récentes concernant cette affection invalidante encore très mal connue.

Vingt-trois patients ont été recrutés, mais seulement 19 d'entre eux, 8 hommes et 11 femmes, ont pu poursuivre le traitement jusqu'à son terme. Quinze sujets ont été recrutés comme témoins. Le tacrolimus a été appliqué deux fois par jour. Les sujets ont été examinés et évalués à 4, 8, 12, 18 et 24 semaines. Des examens histologiques ont été effectués au punch biopsie de 3 mm avant tout traitement, puis au 24ième mois, sur trois sites chez le sujet atteint : peau lésionnelle, peau normale non exposée et peau adjacente normale ; dans le groupe témoin les biopsies ont été effectuées en peau non exposée. L'expression de l'ARN messenger a été évaluée pour IL2, IL4, IL10, TNF α et INF γ .

Les résultats sont présentés après 24 semaines de traitement : 17 sur 19 patients ont obtenu une repigmentation à des niveaux variables : ils ont constaté une diminution globale, statistiquement significative, du score de sévérité à la 24^e semaine. Treize patients (68 %) ont eu plus de 75 % de repigmentation pour des lésions de la face et du cou. Les effets secondaires (irritation, brûlure, prurit) ont toujours été bénins et n'ont jamais conduit à la suspension du traitement ; il n'a pas été décrit d'atrophie et sur un plan plus général d'effet systémique. Les examens biologiques n'ont subi aucune perturbation.

Les mesures de l'expression des cytokines chez le sujet atteint de vitiligo ont donné les résultats suivants comparés aux témoins sains :

Au temps 0 :

- Augmentation de l'expression de l'INF γ en peau pathologique et adjacente
- Augmentation de l'expression du TNF α en peau pathologique et saine
- Augmentation de l'expression de l'IL10 en peau pathologique et saine.

À la 24^e semaine :

- Diminution de l'expression du TNF α en peau pathologique et adjacente
- Pas de modifications pour l'IL10 et l'INF γ

En conclusion, il apparaît que le tacrolimus à 1 % soit actif et sans effet secondaire chez le sujet atteint de vitiligo ; d'autre part la réduction de l'expression du TNF α , certainement liée à l'action anti TNF α du tacrolimus, semble associée à une repigmentation du vitiligo.

Aucun effet phototoxique n'est observé lorsque l'acide azélaïque, le peroxyde de benzoyle ou l'adapalène sont appliqués sur la peau normale avant exposition aux rayons UVB.

Cetiner S, Ilknur T, Ozkan S.

Phototoxic effects of topical azelaic acid, benzoyl peroxide and adapalene were not detected when applied immediately before UVB to normal skin.

Eur J Dermatol 2004;14: 235-7.

Certaines molécules chimiques appliquées sur la peau peuvent modifier la réaction de la peau à la suite d'exposition solaire. Certaines peuvent, comme par exemple l'acide salicylique, absorber les rayonnements ultraviolets B et empêcher qu'ils n'exercent leurs effets ; en revanche d'autres molécules au contraire peuvent s'accompagner de réaction de photosensibilisation et être responsables d'importantes réactions non souhaitées.

Il était important de vérifier que des substances régulière-

ment prescrites sur le visage ne s'accompagnent pas d'effet secondaire ou que leur activité ne soit pas réduite à la suite d'expositions aux rayons solaires.

L'acide azélaïque à 10 %, en crème, le peroxyde de benzoyle à 5 % en gel ou l'adapalène à 0.1 % en gel sont très régulièrement appliqués sur le visage de sujets atteints d'acné vulgaire ; la dose érythémateuse minimale (DEM (UVB)) a été mesurée avant puis immédiatement après application successivement de ces trois topiques pour évaluer les modifications éventuelles de la DEM.

Trente sujets volontaires ont été testés pour chacun de ces trois produits à deux reprises après application une première fois d'une couche fine (0.1cc/25cm²) et une deuxième fois d'une couche épaisse (0.3cc/25cm²).

Les effets ont été contrôlés à 24 heures : la DEM UVB n'a jamais été modifiée par les applications de chacun de ces produits quelle que soit la concentration testée.

Une étude identique n'a jamais été réalisée auparavant avec l'acide azélaïque ni avec l'adapalène ; des travaux ont été réalisés avec la trétinoïne et le tazarotène : les résultats sont différents selon les molécules testées, leur concentration et la fréquence des applications avant l'exposition aux rayons UV. En ce qui concerne le peroxyde de benzoyle au cours d'une précédente étude, à la suite d'applications répétées de peroxyde de benzoyle à 10 % chez 8 patients sur 18, il avait été mis en évidence une réaction phototoxique ; une telle réaction n'a pas été reproduite après une seule application de peroxyde de benzoyle à 5 %.

Traitement du vitiligo par transplantation de mélanocytes.

Chen Y, Yang P, Hu D, Juo F, Hung C., Hung C.

Treatment of vitiligo by transplantation of cultured pure melanocyte suspension : analysis of 120 cases.

J Am Acad Dermatol 2004; 51: 68-74

Les traitements du vitiligo sont restés jusqu'à maintenant fort décevant ; depuis peu il semble que de nouvelles voies plus favorables se sont ouvertes : il s'agit de la photothérapie UVB 311 ou 308nm, de l'application d'imiquimod, et maintenant de greffes de mélanocytes. Pour ces dernières, la technique présentée par les auteurs de ce travail est particulièrement originale puisque il s'agit de greffes autologues de mélanocytes qui ont été isolés puis cultivés, la suspension obtenue ayant pu être considérablement enrichie en mélanocytes.

Cent vingt patients, 56 hommes et 64 femmes, âgés de 7 à 72 ans ont été traités au cours de ces cinq dernières années puis suivis de 6 à 66 mois. Pour 80 d'entre eux, le vitiligo apparaissait stable depuis au moins six mois, dont 64 vitiligo segmentaires et 16 focal, 26 ayant un vitiligo généralisé mais stable depuis six mois au moins aussi. Parmi ce groupe, 14 avaient un vitiligo actif en progression dans les trois mois avec phénomène de Koebner. Tous les sujets traités avaient déjà reçu de multiples traitements médicaux sans efficacité. Le point le plus important concerne le recueil des mélanocytes et leur mise en culture pour obtenir des solutions enrichies en mélanocytes.

Le prélèvement d'épiderme a été effectué après réalisation de bulle de succion au niveau de la région sus ombilicale ; selon les dimensions de la zone à traiter une à quatre bulles sont préparées. Les auteurs décrivent avec précision les différentes étapes qui conduisent à l'isolement des mélanocytes après avoir éliminé les kératinocytes et l'obtention de

solutions enrichies en mélanocytes : il pourra être disposé sur la zone de greffe une suspension de mélanocytes de densité allant de 60.000 à 100.000 mélanocytes par cm².

La zone receveuse a été traitée par dermabrasion au laser CO² (4.5 W, durée de l'impulsion 0.2 seconde). La suspension est alors déposée sur la zone préparée, recouverte ensuite de gaze siliconée et de gaze imbibée de milieu de culture, puis de Tegaderm. Le patient doit ensuite observer un repos strict couché d'une durée d'une heure. Les pansements sont revus tous les huit jours.

Les résultats sont considérés comme excellents pour 84 % des vitiligos localisés stables, 54 % pour le groupe généralisé stable, et 0 % pour le groupe généralisé actif (14 % pour des résultats évalués moins bons). Dans les cas favorables la repigmentation semble apparaître dans les deux mois suivant la greffe. Une hyperpigmentation peut apparaître, mais régressera avec le temps. L'âge, le sexe des patients n'influencent pas les résultats. La localisation des territoires greffés a une influence sur les résultats thérapeutiques : les meilleurs résultats sont observés sur le visage et le cou, les plus mauvais sur les doigts et les coudes. Le tronc, les membres sont généralement « bons répondeurs ».

Les auteurs soulignent l'intérêt de cette technique :

- 1) la mise en culture des mélanocytes permet d'obtenir des suspensions très riches en mélanocytes, même à partir d'un prélèvement minime.
- 2) une coloration homogène de la zone traitée peut être obtenue.
- 3) la suspension de mélanocytes peut être aisément appliquée sur les zones à traiter.

Les auteurs indiquent que cette technique nécessite la parfaite maîtrise de la culture des mélanocytes pour obtenir des suspensions très riches et pures.

Paris July 3-5, 2005

IVth WORLD CONGRESS

ABSTRACTS DEADLINE
JANUARY 10, 2005

www.iacd-paris2005.com

INTERNATIONAL
ACADEMY
OF
COSMETIC
DERMATOLOGY

IACD 2005 Mci France 11, rue de Solferino 75007 Paris - France
Tel : +33 (0)1 53 85 82 51 - Fax : +33 (0)1 53 85 82 83 - email : iacd2005@mci-group.com

KERATIN

actualités en recherche dermatologique

