

réalités

n° 263

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

Le dossier: Hépatite C



Stratégies spécifiques ou communes
pour influencer le microbiote cutané

Enquête observationnelle sur la MAL-PDT
en lumière du jour dans les KA

Prise en charge des maladies rares de la peau

Excoriations psychogènes ou pathomimie ?

Lasers, lampes et appareils à usage domestique



BepanthenSensiderm[®]

BAUME ÉMOLLIENT

Un bénéfice patient unique :
AU MOINS 3 MOIS SANS CRISES^{*(1)}

**EFFICACITÉ
CLINIQUEMENT
TESTÉE**

- 5 ÉTUDES CLINIQUES
- 2 PUBLICATIONS^(2,3)

***96% des enfants**
n'ont pas présenté de signe
clinique de la dermatite
atopique durant 3 mois.

**Hydratation profonde
& durable 24h⁽²⁾**



POUR TOUTE LA FAMILLE
Nourrissons, enfants, adultes



Derma-cosmétique

L.FR.MKT.CC.02.2017.1017

⁽¹⁾ Étude clinique Bayer. IMPACT 17534 - Multicenter, two-phase exploratory clinical trial to examine efficacy and safety after openlabel topical administration of a medical device (Bepanthen[®] Itch Relief Cream) for treatment of acute flare-ups followed by topical administration of a new cosmetic Bepanthen[®] product or a cosmetic comparator in a parallelgroup, randomized, investigator-blinded care phase for skin care in the remission phase in infants with mild Atopic - Dermatitis - 2016.

⁽²⁾ Stettler H et al. A new topical panthenol-containing emollient: skin-moisturizing effect following single and prolonged usage in healthy adults, and tolerability in healthy infants. J Dermatolog Treat. 2016 Aug 22:1-7.

⁽³⁾ Stettler H et al. A new topical panthenol-containing emollient: Results from two randomized controlled studies assessing its skin moisturization and barrier restoration potential, and the effect on skin microflora. J Dermatolog Treat. 2016 Aug 2:1-8.





13^{es} JOURNÉES INTERACTIVES DE **RÉALITÉS** THÉRAPEUTIQUES EN **DERMATOLOGIE**

Jeudi 19 et vendredi 20 octobre 2017

Palais des Congrès – Versailles

Jeudi 19 octobre 2017

Peau de l'enfant : actualités et référentiels

**Peau noire : difficultés diagnostiques
et référentiels**

Vendredi 20 octobre 2017

**Thérapeutiques en dermatologie :
une révolution en marche.**

Référentiels et bonnes pratiques

PROGRAMME SCIENTIFIQUE

Possibilité d'inscription sur www.jird.info



JEUDI 19 OCTOBRE 2017

PEAU DE L'ENFANT : ACTUALITÉS ET RÉFÉRENTIELS

Sous la présidence du Dr Michel Rybojad

(8 h 00 – 12 h 30)

DPC 1
52491700132

Allocution d'ouverture (8 h 55)

Mises au point interactives (9 h 00 - 10 h 15)

- Psoriasis de l'enfant : vers une attitude proactive E. MAHÉ
- Quand s'inquiéter devant un exanthème fébrile chez l'enfant au retour d'un voyage tropical? J.-J. MORAND

Questions flash (10 h 45 - 12 h 30)

- Le diagnostic sous la couche : éviter les pièges M. RYBOJAD
- Pathologie génitale de l'enfant J.-N. DAUENDORFFER
- Pathologies unguéales de l'enfant S. GOETTMANN
- Syndrome de Raynaud de l'enfant N. BODAK
- Les interféronopathies I. MELKI
- Urticaire de l'enfant N. BODAK

Échanges interactifs

JEUDI 19 OCTOBRE 2017

PEAU NOIRE : DIFFICULTÉS DIAGNOSTIQUES ET RÉFÉRENTIELS

Sous la présidence du Dr Antoine Petit

(14 h 00 – 18 h 30)

DPC 2
52491700133

Mises au point interactives (14 h 00 - 15 h 15)

- Cancers cutanés sur peau foncée C. DERANCOURT
- Pathologie du cheveu africain PH. ASSOULY

Questions flash (15 h 15 - 17 h 45)

- Photodermatoses sur peau foncée : ça existe! C. DERANCOURT
- Comment ne pas passer à côté d'une lèpre M. JACHIE
- L'acné sur peau noire, pour de vrai C. FITOUSSI
- Les lasers sur peau foncée TH. FUSADE
- Kératose acrale africaine E. BOURRAT
- Injecter les chéloïdes, c'est facile! O. COGREL
- Peau sèche, prurit, grattage : que dit la littérature? J. GOTTLIEB
- Troubles pigmentaires sur peau noire : pièges diagnostiques A. PETIT

Échanges interactifs

Cas cliniques (17 h 45 - 18 h 30)

- Une image, un diagnostic... M. RYBOJAD

VENDREDI 20 OCTOBRE 2017
**THÉRAPEUTIQUES EN DERMATOLOGIE :
UNE RÉVOLUTION EN MARCHÉ.
RÉFÉRENTIELS ET BONNES PRATIQUES**

Sous la présidence des Prs Martine Bagot
et Jean-David Bouaziz
(8 h 30 – 18 h 30)

DPC 3
52491700131

Allocutions d'ouverture (9 h 00)

Mises au point interactives (9 h 05 - 12 h 30)

- | | |
|---|---------------|
| → Bases immunologiques incontournables pour comprendre les nouveaux traitements | J.-D. BOUAZIZ |
| → Prescription et surveillance des biothérapies en milieu libéral en 2017 | E. BEGON |
| → La révolution thérapeutique dans la dermatite atopique | D. STAUMONT |
| → Actualités dans le traitement du mélanome | B. BAROUDJIAN |

Échanges interactifs

Questions flash (14 h 00 - 17 h 45)

- | | |
|--|---------------|
| → Quand arrêter les biothérapies dans le psoriasis ? | Z. REGUIAI |
| → Actualités dans la prise en charge de la maladie de Verneuil | Z. REGUIAI |
| → Réactions paradoxales sous biothérapie : une conduite à tenir mieux codifiée | V. DESCAMPS |
| → Effets secondaires des biothérapies | V. DESCAMPS |
| → Actualités dans le traitement du vitiligo | K. EZZEDINE |
| → Actualités dans le traitement de la pelade | PH. ASSOULY |
| → Rituximab et pemphigus | M. ALEXANDRE |
| → Actualités dans le traitement de la pemphigoïde bulleuse | M. ALEXANDRE |
| → Les anti-interférons alfa dans le traitement des connectivites | J.-D. BOUAZIZ |
| → Effets secondaires des immunothérapies du mélanome | B. BAROUDJIAN |
| → Nouveaux traitements des lymphomes cutanés | M. BAGOT |
| → Actualités dans la prise en charge du prurit | E. BRENAUT |
| → Bêtabloquants et angiomes | E. BOURRAT |
| → Sirolimus et syndrome de Kasabach-Merritt | E. BOURRAT |

Questions aux experts (17 h 45 - 18 h 30)

Une table ronde réunira les intervenants de la journée.

Un site dédié aux 13^{es} JIRD

Pour nous retrouver, vous pouvez :

- soit entrer l'adresse suivante dans votre navigateur: www.jird.info
- soit utiliser, à partir de votre smartphone, le flashcode* imprimé sur la page d'ouverture de ce pré-programme et ci-contre.



* Pour utiliser le flashcode, il vous faut télécharger une application flashcode sur votre smartphone, puis tout simplement photographier notre flashcode. L'accès au site est immédiat.

Sourire à la vie

ça, c'est Cosentyx®

Cosentyx®
(150 mg en solution injectable)
est indiqué dans le traitement
du psoriasis en plaques modéré
à sévère chez l'adulte qui nécessite
un traitement systémique.

Place dans la stratégie thérapeutique :
Cosentyx® 150 mg est à réserver
au traitement du psoriasis en plaques
de l'adulte, chez les patients ayant
un psoriasis en plaques chronique sévère,
défini par :

- un échec (réponse insuffisante,
contre-indication ou intolérance)
à au moins deux traitements parmi
les traitements systémiques
non biologiques et la photothérapie
- et une forme étendue et/ou
un retentissement psychosocial important.*

Médicament d'exception :
prescription dans le respect des termes de la FIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance
supplémentaire qui permettra l'identification rapide
de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Les mentions légales sont disponibles sur la base
de données publique des médicaments :
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

* Avis de la Commission de la Transparence du produit
Cosentyx® du 5 octobre 2016.



COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr S. Aractingi, Pr H. Bachelez, Dr R. Baran,
Pr N. Basset-Seguin, Dr P. Beaulieu,
Pr C. Bedane, Pr P. Berbis, Pr C. Bodemer,
Dr P. Bouhanna, Pr F. Cambazard,
Pr E. Caumes, Pr A. Claudy, Pr B. Cribier,
Pr Y. De Prost, Pr V. Descamps,
Pr L. Dubertret, Pr N. Dupin, Dr S. Fraitag,
Pr C. Francès, Pr J.J. Grob, Pr J.P. Lacour,
Pr C. Lebbé, Pr D. Lipsker, Pr J.P. Marty,
Pr J. Meynadier, Pr M. Mokni, Dr S. Mordon,
Pr J.P. Ortonne, Pr P. Morel, Dr G. Rousselet,
Dr M.D. Vignon-Pennamen

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr G. Abirached, Dr S. Barbarot,
Dr O. Bayrou, Dr E. Bourrat, Dr S. Dahan,
Pr O. Dereure, Dr A. Dupuy, Dr D. Kerob,
Dr I. Lazareth, Dr J.M. Mazer, Dr I. Morailon,
Dr N. Scharz

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Rybojad

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRETARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, J. Laurain

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. : 01 47 00 67 14
Fax : 01 47 00 69 99
E-mail : info@performances-medicales.com

IMPRIMERIE

Imprimerie Trulli – Vence
Commission Paritaire : 0122 T 81119
ISSN : 1155-2492
Dépôt légal : 2^e trimestre 2017

Sommaire

Juin 2017

Cahier 1

n° 263



LE DOSSIER

Hépatite C

8 En pratique, on retiendra

9 Éditorial
V. Canva

11 Place des marqueurs non invasifs
de fibrose après l'éradication du VHC
D. Lucidarme

16 Hépatite C, actualités
thérapeutiques
J. Foucher

20 Guérison de l'hépatite C,
quelle prise en charge après ?
I. Rosa

REVUES GÉNÉRALES

24 Stratégies spécifiques ou communes
pour influencer le microbiote cutané
S. Seite, R. Martin

30 Prise en charge des maladies rares
de la peau
J. Mazereeuw-Hautier, N. Jonca,
A.-M. Tranier, E. May, I. Dreyfus

36 Patients présentant des excorsions
cutanées auto-provoquées :
excorsions "psychogènes"
ou trouble factice ("pathomimie") ?
N. Feton-Danou, R. Malet

PEAU ET LASERS

41 Lasers, lampes en "home device"
ou appareils à usage domestique
B. Pusel, H. Cartier, T. Fusade

ENQUÊTE

43 Enquête observationnelle
sur la MAL-PDT en lumière du jour
dans les kératoses actiniques
D. Farhi

Un bulletin d'abonnement est en page 10.

Un cahier 2 "Dermatologie Esthétique"
est routé avec ce numéro.

Image de couverture :
©Chinnapong@shutterstock.

Le dossier – Hépatite C

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Place des marqueurs non invasifs de fibrose après l'éradication du VHC

- Chez les patients ayant une hépatite C, la fibrose hépatique est un facteur pronostique majeur de l'évolution. Son évaluation doit faire partie de la prise en charge des patients.
- Après l'éradication virale au stade de cirrhose, bien que nettement diminué, le risque de carcinome hépatocellulaire persiste. Ce risque justifie la poursuite du dépistage par échographie semestrielle pendant une durée indéfinie.
- Dans l'hépatite C chronique, plusieurs tests sanguins (FibroTest, FibroMètre, Hépascore) et la mesure de l'élasticité du foie (FibroScan) ont été validés en 2008 par la HAS pour estimer le degré de fibrose et la présence d'une cirrhose.
- À l'heure actuelle, il n'est pas possible d'évaluer la régression de la cirrhose ou de la fibrose et de prédire le risque résiduel de carcinome hépatocellulaire après guérison virologique par un test non invasif de fibrose réalisé après le traitement antiviral.
- Une surveillance de la fibrose par les tests non invasifs est nécessaire chez les patients ayant des facteurs associés de progression de la fibrose, tels qu'un alcoolisme ou un syndrome métabolique.

Hépatite C, actualités thérapeutiques

- L'hépatite C est une maladie silencieuse qui doit être dépistée au moins une fois dans la vie de chaque personne dans la population générale.
- Les nouvelles molécules anti-VHC s'administrent par voie orale et n'ont pas d'effets secondaires importants. L'interféron n'est plus utilisé.
- Les durées de traitement sont courtes, de 8 à 12 semaines le plus souvent.
- Le taux de guérison est supérieur à 90 %, quels que soient le génotype ou la fibrose hépatique.

Guérison de l'hépatite C, quelle prise en charge après ?

- Après la guérison virologique, il est primordial d'instaurer un suivi chez les patients ayant un stade de fibrose sévère. Ce suivi doit être semestriel et repose sur une consultation, une biologie et sur la réalisation d'une échographie hépatique en raison du risque de survenue du carcinome hépatocellulaire.
- Les patients ayant une fibrose minimale à modérée et qui présentent des comorbidités telles que le diabète, le surpoids ou une consommation d'alcool doivent continuer à être suivis de façon semestrielle.
- La correction des facteurs de risque d'aggravation de la maladie du foie doit être réalisée, éventuellement en mettant en place des programmes d'éducation thérapeutique.
- Chez les patients guéris présentant des facteurs de risque de réinfection (toxicomanie, HSH), une surveillance virologique par PCR sérique doit être réalisée de façon régulière et des programmes de prévention de la réinfection mis en place.
- Les patients ayant une fibrose minimale à modérée et sans facteur de risque, chez lesquels une réponse virologique soutenue est atteinte, ne nécessitent pas de surveillance.

Le dossier – Hépatite C

Éditorial



V. CANVA
CHRU de LILLE.

Quel plus beau rêve en médecine que celui de voir disparaître une maladie ! Rarement, telle situation a été vécue. Ce fut le cas, grâce à la vaccination, pour la variole et la poliomyélite devrait suivre le même chemin... Inimaginable il y a encore 3 ans, la mise à disposition depuis 2014 de nouvelles molécules permet de toucher du doigt le rêve de l'éradication du virus de l'hépatite C (VHC). Ce qui fait toute l'originalité de cette possible éradication, c'est qu'il s'agit là de traitements curatifs et non préventifs. En effet, l'arrivée de nouveaux antiviraux d'action directe (AADs) permet de guérir plus de 95 % des patients. C'est la première fois dans l'histoire de la médecine qu'une maladie chronique est guérie grâce à un traitement médical et peut, de ce fait, à terme disparaître.

En vertu d'une prise de conscience précoce du réel problème de santé publique représenté par l'hépatite C, professionnels de santé, patients et autorités de tutelle se sont très tôt mobilisés, faisant aujourd'hui de la France l'un des premiers pays en termes de dépistage et d'accès aux traitements. Véritable révolution thérapeutique de par les taux de guérison, les AADs ont permis un raccourcissement significatif des durées de traitement (8 ou 12 semaines *versus* 24 ou 48 historiquement) et apporté aux patients une excellente tolérance.

Changement de paradigme désormais, celui de l'universalité. Universalité de la guérison, universalité depuis avril 2017 de l'accès aux traitements, quel que soit le stade de fibrose, supposant désormais l'universalité du dépistage. Les recommandations du rapport Dhumeaux 2016 [1] sont, en population générale, en faveur d'un dépistage au moins une fois dans la vie de tout individu et pour les populations à risque vis-à-vis du VHC (usagers de drogues et personnes incarcérées notamment) plaident pour un dépistage idéalement semestriel.

Les enjeux désormais sont donc doubles. Certes, celui d'un dépistage du VHC nécessairement élargi et optimisé afin d'identifier tous les porteurs d'hépatite C mais également celui du suivi des patients guéris. Les traitements actuels permettent, outre la guérison virologique, d'améliorer la qualité de vie, la fibrose intra-hépatique et le pronostic des patients. Le fait d'être guéri de l'hépatite C diminue la mortalité et le risque de complications hépatiques (cirrhose et carcinome hépatocellulaire) et extra-hépatiques.

Le dossier – Hépatite C

Place des marqueurs non invasifs de fibrose après l'éradication du VHC

RÉSUMÉ : Chez les patients ayant une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC), la fibrose hépatique est un facteur pronostique majeur de l'évolution. Depuis 2015, grâce à l'association d'anti-viraux directs de deuxième génération, l'éradication du VHC après traitement est désormais la règle. Après éradication virale au stade de cirrhose, bien que nettement diminué, le risque de carcinome hépatocellulaire persiste et représente l'enjeu essentiel de la surveillance.

Dans l'hépatite C chronique, plusieurs tests sanguins (FibroTest, FibroMètre, Hépascore) et la mesure de l'élasticité du foie (FibroScan) ont été validés en 2008 par la Haute Autorité de Santé (HAS) pour estimer le degré de fibrose et la présence d'une cirrhose avant traitement. Toutefois, à l'heure actuelle, il n'est pas possible d'évaluer la régression de la cirrhose ou de la fibrose et de prédire le risque résiduel de carcinome hépatocellulaire après guérison virologique par un test non invasif de fibrose réalisé après le traitement antiviral. Une surveillance de la fibrose par les tests non invasifs est néanmoins nécessaire chez les patients ayant des facteurs associés de progression de la fibrose, tels qu'un alcoolisme ou un syndrome métabolique.



D. LUCIDARME

Faculté Libre de Médecine de LILLE,
Service de Pathologie digestive du Groupe
Hospitalier de l'Institut Catholique de LILLE.

L'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) est une maladie à la fois virale et fibrosante. La morbidité et la mortalité sont essentiellement la conséquence non pas d'une toxicité directe du virus mais d'une évolution vers la cirrhose et ses complications comme l'ascite, les hémorragies digestives et le carcinome hépatocellulaire (CHC). Chez les patients atteints de cirrhose, la fréquence des complications liées à l'insuffisance hépatocellulaire et à l'hypertension portale est de 15 à 20 % à 4 ans [1]. Ces complications étaient responsables de plus de 3 000 décès par an en France avant l'arrivée des antiviraux directs [2].

Si l'évaluation avant traitement du degré de fibrose est par conséquent un enjeu important, la place de l'évaluation de la fibrose après éradication du VHC reste débattue. Appréhender cette évaluation nécessite de préciser les risques évolutifs de l'hépatite C éradiquée et les progrès

enregistrés dans l'évolution de la mesure du degré de fibrose hépatique ces 20 dernières années, avec en particulier l'apport désormais incontournable des tests non invasifs.

La fibrose, un facteur pronostique majeur

Le traitement de l'hépatite C a connu ces 25 dernières années des avancées spectaculaires. Le taux de réponse virologique prolongée correspondant à l'éradication du VHC était globalement de moins de 10 % au début des années 1990. Depuis 2015, il est globalement supérieur à 90 %. L'éradication du VHC après traitement est désormais la règle. Déterminer le pronostic du sujet guéri de l'hépatite C, quel que soit le degré de fibrose initial, est devenu un enjeu important de la prise en charge de ces patients. Ainsi, l'éradication au stade d'hépatite chro-

Le dossier – Hépatite C

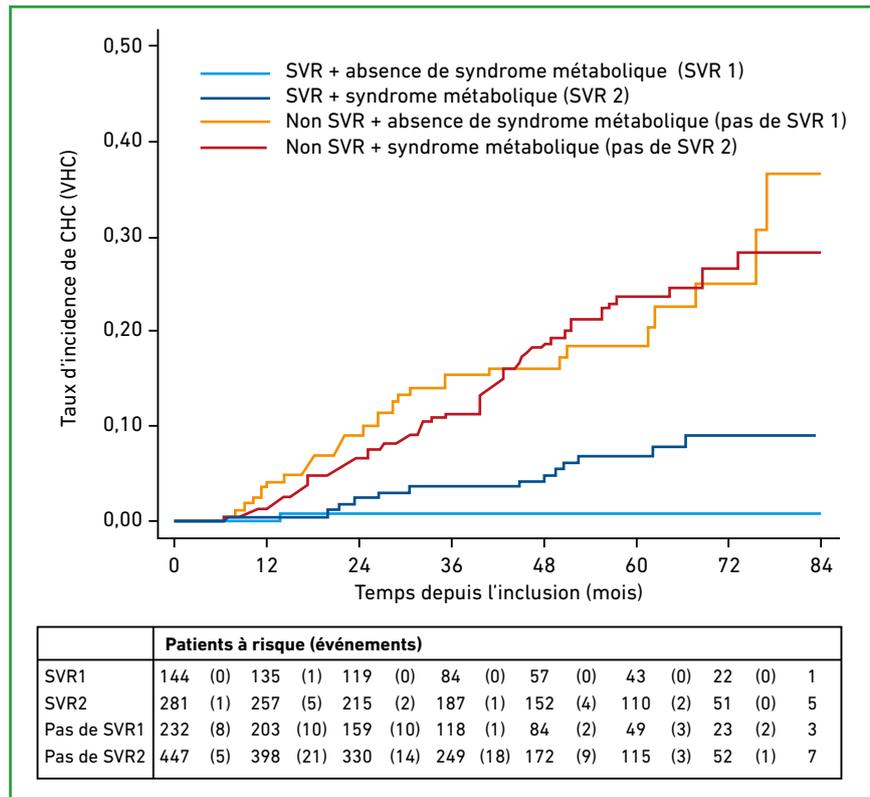


Fig. 1 : Risque de CHC en fonction de l'éradication du VHC et du syndrome métabolique (d'après [3]). SVR: réponse virale soutenue.

nique permet d'améliorer la qualité de vie des patients, de prévenir l'évolution vers la cirrhose et ses complications et de diminuer la mortalité liée au VHC.

Toutefois, même en cas de guérison virologique de l'hépatite C, des facteurs associés tels qu'un alcoolisme ou un syndrome métabolique peuvent aggraver la maladie hépatique et augmenter le risque de CHC même en l'absence de cirrhose initiale. Dans un tel contexte, le maintien d'une surveillance reste justifié. Au stade de cirrhose, bien que l'éradication virale soit associée à un risque de CHC nettement diminué, ce risque persiste (fig. 1) [3]. Le dépistage du CHC, pierre angulaire de la surveillance après traitement, doit donc être poursuivi chez les patients ayant une cirrhose même en cas d'éradication virale.

L'évaluation de la fibrose après éradication peut-elle moduler ou modifier les

modalités d'un tel dépistage ? La biopsie hépatique et l'analyse histologique du parenchyme hépatique sont apparues en pratique clinique à la fin des années 1950. Dans le contexte des maladies hépatiques virales chroniques, les lésions histologiques se répartissent en deux catégories principales :

- les lésions de nécrose et d'inflammation qui définissent l'activité d'une hépatite (ou grade) ;
- les dépôts de tissu fibreux associés aux remaniements architecturaux (ou stade) qui sont les conséquences des lésions nécrotico-inflammatoires.

La fibrose est généralement évaluée selon des scores semi-quantitatifs non linéaires. Le score le plus couramment utilisé en France dans les hépatites virales est le score METAVIR [4]. Celui-ci comporte 5 stades :

- F0 : foie normal ;
- F1 : fibrose périportale sans *septa* ;

- F2 : fibrose périportale avec quelques *septa* ;
- F3 : fibrose septale sans cirrhose ;
- F4 : cirrhose.

La fibrose sévère (ou extensive) correspond à un score de fibrose F3 selon METAVIR. À ce stade, la probabilité d'évoluer vers la cirrhose est considérée comme élevée à court terme [5]. De plus, le risque de CHC serait présent dès ce stade F3 en cas d'hépatite C chronique [6].

Après éradication du VHC, l'activité des lésions hépatiques liées au VHC s'interrompt, ce qui ralentit, voire peut permettre la régression de la fibrose. Toutefois, la régression de la fibrose peut être incomplète et des lésions de fibrose persistante ont été observées à l'examen histologique. Inversement, la réversibilité de la cirrhose a été documentée dans plusieurs études cliniques et confirmée de façon formelle par des biopsies chirurgicales. La constatation histologique d'une régression de la cirrhose définie par une diminution d'au moins deux stades de fibrose entre la biopsie initiale et la biopsie post-traitement, observée chez 18 malades guéris de l'infection par le VHC, était associée à l'absence de risque résiduel de CHC à long terme [7].

Malgré tout, la prudence reste de mise. En effet, la biopsie hépatique, longtemps considérée comme le *gold standard* pour l'évaluation de la fibrose hépatique, présente certaines limites. Une taille de prélèvement inférieure à 20 mm ou un diamètre inférieur à 1 mm exposent à une erreur d'échantillonnage, liée à l'hétérogénéité de la distribution de la fibrose dans le parenchyme hépatique qui fait, notamment, que les stades proches de fibrose puissent être difficiles à différencier. Par conséquent, ces résultats très encourageants ne sont toutefois pas considérés comme suffisants dans un tel cas de figure pour dispenser les patients d'un dépistage ultérieur du CHC.

NOUVEAU

taltz®
(ixékizumab)
injectable

REDÉCOUVRIR MA PEAU.

INDICATION : psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique⁽¹⁾.

PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE RECOMMANDÉE PAR LA HAS⁽²⁾ : TALTZ® est à réserver au traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie
- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

TALTZ® est un médicament d'exception (Article R. 163-2 2° alinéa du code de la Sécurité Sociale) et sa prescription doit se faire dans le respect de la Fiche d'Information Thérapeutique (FIT).

▼ **Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité⁽¹⁾.**

POUR UNE INFORMATION COMPLÈTE SUR LE PRODUIT, VOUS POUVEZ CONSULTER
LA BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS ([HTTP://BASE-DONNEES-PUBLIQUE.MEDICAMENTS.GOUV.FR](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr))
OU LA SECTION « MÉDICAMENTS ET DM » SUR LE SITE INTERNET DU LABORATOIRE LILLY ([LILLY.FR](http://lilly.fr))

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit TALTZ®.

(2) TALTZ® : Avis de la Commission de la Transparence du 5 Octobre 2016.

Lilly

Le dossier – Hépatite C

L'apport des tests non invasifs

En raison de son caractère invasif limitant son utilisation, des alternatives à la biopsie hépatique ont commencé à être mises au point dès le début des années 1990. En effet, la biopsie hépatique est un geste dont le taux de complication sévère (hématome intra-hépatique ou sous-capsulaire, hémorragie intrapéritonéale) est de l'ordre de 0,5 % [8]. À partir du début des années 2000, ces alternatives ont pris la forme de tests sanguins composites soit protégés par un brevet (FibroTest, FibroMètre...), soit libres d'utilisation (Hépascore, APRI, FIB-4...). Ces différents tests ont été étalonnés par rapport à la biopsie hépatique considérée comme l'examen de référence.

Parallèlement, une autre approche, physique cette fois – l'élastographie impulsométrique ou élastométrie assimilant l'élasticité ou dureté du foie au degré de fibrose hépatique – a été commercialisée en 2005 sous le nom de FibroScan. Les résultats du FibroScan doivent toutefois être interprétés en fonction du contexte clinique et en prenant en compte les facteurs confondants qui peuvent être source de surestimation comme l'hypertransaminasémie [9], la cholestase [10] et l'insuffisance cardiaque. Les tests sanguins non invasifs (Fibrotest, FibroMètre et Hépascore) et l'élastométrie ont été officiellement validés par les autorités de santé dans un nombre restreint d'indications, en particulier dans l'hépatite C chronique non traitée et sans comorbidités chez l'adulte. Ces différents tests se sont néanmoins imposés en pratique quotidienne en quelques années en raison de leur simplicité d'utilisation et de l'existence de nouvelles données scientifiques dans des indications qui dépassent le cadre officiel.

Le score METAVIR a été établi en 1995. À cette époque, la biopsie hépatique était un préalable indispensable dans l'évaluation préthérapeutique des hépatites virales B et C. En raison d'un taux

d'échec très élevé du traitement à cette époque, l'évaluation de la fibrose par la réalisation d'une nouvelle biopsie hépatique après un premier traitement était fréquente, car considérée comme un prérequis nécessaire avant l'inclusion dans un protocole de recherche clinique volontiers proposé aux patients en échec d'un premier traitement. Le développement des tests non invasifs d'évaluation de la fibrose mais aussi les puissants traitements antiviraux ont limité les indications de la biopsie dans les hépatites virales chroniques. La biopsie reste indiquée en cas de comorbidités, en cas de discordances entre les résultats des tests non invasifs d'évaluation de la fibrose ou lorsque le tableau clinique est atypique. Désormais, l'évaluation de la fibrose hépatique avant traitement repose, dans la grande majorité des cas, sur les tests non invasifs.

L'apport des tests non invasifs est-il décisionnel après éradication du VHC en pratique quotidienne ? Plusieurs études ont évalué l'évolution de tests non invasifs de fibrose (FibroTest et FibroScan) à distance du traitement et en fonction du type de réponse virologique [11-14]. Une diminution des valeurs des tests est globalement constatée parmi les patients chez qui le VHC a été éradiqué, en cohérence avec les données histologiques montrant qu'il existe une régression lente et au moins partielle de la fibrose chez la majorité des malades. Cette diminution était quantitativement plus importante pour le FibroScan que pour le FibroTest [14]. Le FibroScan pourrait surestimer l'amélioration de la fibrose puisque les lésions nécrotico-inflammatoires susceptibles d'influencer les valeurs de l'élasticité du foie s'améliorent également en cas d'éradication. À l'heure actuelle, il

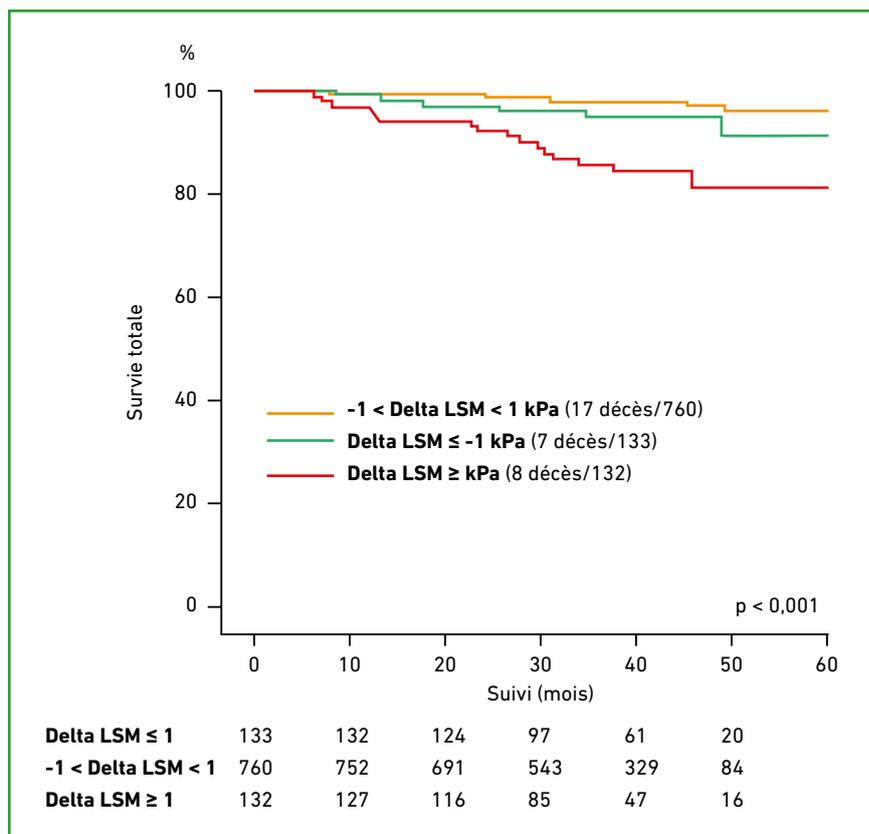


Fig. 2 : Courbes de Kaplan-Meier de survie globale en fonction du delta LSM (kPa/année) dans l'ensemble de la cohorte (d'après [15]).

n'est par conséquent pas possible d'évaluer la régression de la cirrhose ou de la fibrose ni de prédire le risque résiduel de CHC après guérison virologique par un test non invasif de fibrose réalisé après le traitement antiviral.

Un suivi longitudinal des tests non invasifs a-t-il néanmoins un intérêt pronostique? Un travail récent a montré en analyse multivariée, dans une cohorte de 975 patients inclus entre 2004 et 2008, que la survie globale était fonction de l'obtention d'une éradication virale, de la valeur initiale du degré d'élasticité hépatique et de la variation du degré d'élasticité hépatique entre l'inclusion et la fin du suivi (**fig. 2**) [15]. Dans ce travail toutefois, seule une minorité (16 %) de patients avait obtenu une éradication par le traitement antiviral et le recul médian n'était que de 3 ans. Ces résultats suggèrent néanmoins qu'un suivi longitudinal des tests non invasifs aurait un intérêt pronostique.

En conclusion, le pronostic individuel de l'hépatite C après éradication, dominé par le risque de CHC, semble davantage lié au degré de fibrose évalué avant traitement et à la persistance ou non de facteurs de comorbidité qu'à l'évaluation du degré de fibrose après traitement. À ce jour, la possibilité de régression de la cirrhose après éradication n'a été documentée que sur des données histologiques. Le recul semble encore très insuffisant pour utiliser les tests non invasifs dans cette indication. La poursuite d'une sur-

veillance de la fibrose par les tests non invasifs est néanmoins nécessaire chez les patients ayant des facteurs associés de progression de la fibrose, tels qu'un alcoolisme ou un syndrome métabolique.

BIBLIOGRAPHIE

1. FARTOUX-HEYMANN L, SERFATY L. Prise en charge de la cirrhose virale C. In Pawlotsky JM, Dhumeaux D, eds. Hépatite C. *EDK*, 2004:241-252.
2. MARCELLIN P, PEQUIGNOT F, DELAROCQUE-ASTAGNEAU E *et al.* Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J Hepatol*, 2008;48:200-207.
3. NAHON P, BOURCIER V, LAYSSE R *et al.* Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications. *Gastroenterology*, 2017;152:142-156.e2.
4. BEDOSSA P, POYNARD T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR cooperative study group. *Hepatology*, 1996;24:289-293.
5. ZARSKI JP, MC HUTCHISON J, BRONOWICKI JP *et al.* Rate of natural disease progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 2003;38:307-314.
6. LOK AS, SEEFF LB, MORGAN TR *et al.* Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology*, 2009;136:138-148.
7. MALLET V, GILGENKRANTZ H, SERPAGGI J *et al.* Brief communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med*, 2008;149:399-403.
8. CADRANEL JF, RUFAT P, DEGOS F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the group of epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEF). *Hepatology*, 2000;32:477-481.
9. ARENA U, VIZZUTI F, CORTI G *et al.* Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology*, 2008;47:380-384.
10. MILLONIG G, REIMANN FM, FRIEDRICH S *et al.* Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan). *Hepatology*, 2008;48:1718-1723.
11. POYNARD T, AFDHAL NH. Perspectives on fibrosis progression in hepatitis C: an a la carte approach to risk factors and staging of fibrosis. *ANTIVIR THER*, 2010;15:281-291.
12. MARTINEZ SM, FOUCHER J, COMBIS JM *et al.* Longitudinal liver stiffness assessment in patients with chronic hepatitis C undergoing antiviral therapy. *PLoS One*, 2012;7:e47715.
13. D'AMBROSIO R, AGHEMO A, FRAQUELLI M *et al.* The diagnostic accuracy of Fibroscan for cirrhosis is influenced by liver morphometry in HCV patients with a sustained virological response. *J Hepatol*, 2013;59:251-256.
14. POYNARD T, MOUSSALI J, MUNTEANU M *et al.* Slow regression of liver fibrosis by repeated biomarkers after virological cure in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 2013;59:675-683.
15. VERGNIOL J, BOURSIER J, COUTZAC C *et al.* Evolution of noninvasive tests of liver fibrosis is associated with prognosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2014 ;60:65-76.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

I Le dossier – Hépatite C

Hépatite C, actualités thérapeutiques

RÉSUMÉ : L'hépatite virale C est une pathologie fréquente et potentiellement grave. 20 % des sujets atteints peuvent développer une cirrhose avec complications.

Le traitement antiviral de l'hépatite C, auparavant basé sur l'interféron, a été largement amélioré par l'utilisation d'antiviraux directs utilisés uniquement par voie orale. Ces molécules permettent une guérison de l'hépatite C dans plus de 90 % des cas avec un traitement d'une durée de 8 à 12 semaines. Alors que les effets secondaires des traitements précédents pouvaient être majeurs et limitaient leur utilisation, ces nouveaux traitements sont particulièrement bien tolérés. La grande majorité des patients peuvent dès à présent bénéficier de ces traitements quel que soit leur stade de fibrose.

Une éradication de l'hépatite C peut donc être envisagée dans les années à venir si l'accent est mis sur le dépistage des patients porteurs du VHC et qui l'ignorent.



J. FOUCHER

Service d'Hépatologie, CHU de Bordeaux, PESSAC.

Le virus de l'hépatite C (VHC) est responsable d'une infection transmise par le sang contaminé (transmission directe ou par le biais d'un objet contaminé). La prévalence de l'hépatite C en France est faible (0,84 % selon les chiffres de l'InVS de 2004); 360 000 personnes ont été en contact avec le VHC et les 2/3 d'entre elles sont porteuses du virus (ARN VHC positif) [1].

L'hépatite C peut évoluer vers une cirrhose hépatique avec possible carcinome hépatocellulaire (CHC). L'infection par le VHC peut également induire des manifestations extra-hépatiques, avec notamment la présence de cryoglobulinémies mixtes [1].

Pendant de nombreuses années, le traitement de l'hépatite C a consisté en l'association de l'interféron (ou sa forme retard le peginterféron) avec la ribavirine. L'efficacité de ce traitement était faible et les effets secondaires majeurs pendant 1 an. Les premiers antiviraux à action directe (AAD), le télaprévir et le bocéprévir, ont fait leur apparition en

2011 associés à l'interféron retard et à la ribavirine, permettant une augmentation du taux de guérison mais s'accompagnant d'effets secondaires très importants (toxicité cutanée avec éruptions érythémateuses allant jusqu'à des toxi-dermies, DRESS [syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse] ou syndrome de Stevens-Johnson) [2].

Depuis 2013, de nouvelles classes d'AAD ont été mises au point, révolutionnant la prise en charge de l'hépatite C. Ces nouveaux traitements permettent d'obtenir une guérison dans plus de 90 % des cas en 8 à 12 semaines d'un traitement par voie orale, sans effet secondaire important et efficace sur tous les génotypes du VHC (fig. 1).

■ Objectifs du traitement

Contrairement à d'autres pathologies virales (VHB, VIH), l'hépatite C est une maladie curable car il n'y a pas d'intégration du virus dans le génome de l'hôte. Il ne s'agit pas d'une simple rémission

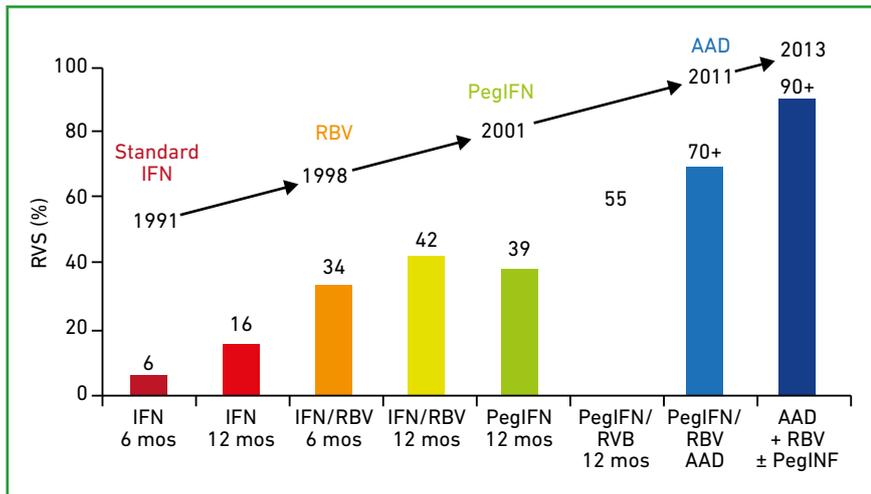


Fig. 1 : Historique des traitements anti-VHC. D'après US Food and Drug Administration, Antiviral Drugs Advisory Committee Meeting, avril 2011, Silver Spring. IFN : interféron ; RBV : ribavirine, AAD : antiviraux à action directe ; RVS : réponse virologique soutenue.

mais d'une guérison complète. La définition actuelle de la réponse virologique soutenue (RVS) est une indétectabilité de l'ARN VHC 12 semaines après l'arrêt du traitement [1]. Outre la guérison, le traitement va permettre une amélioration, voire une régression, de la fibrose hépatique. En cas de cirrhose, la régression est plus aléatoire mais il existe dans ce cas une diminution du risque de survenue des complications (cancer hépatocellulaire ou insuffisance hépatocellulaire) même si ce risque reste toujours présent [3].

■ Les antiviraux à action directe

1. Les molécules

Comprendre la structure des différentes protéines virales non structurales impliquées dans le cycle de multiplication du VHC a permis de développer des AAD. Trois grandes classes thérapeutiques sont actuellement utilisées : les inhibiteurs de la polymérase NS5B, les inhibiteurs de la protéine NS5A et les inhibiteurs de la protéase NS3/NS4A (fig. 2). La base du traitement de l'hépatite C consiste à associer ces molécules antivirales entre elles de manière à obtenir une efficacité importante combinée à une barrière de

résistance élevée. On peut ainsi limiter la sélection de virus porteurs de mutation de résistance, susceptibles d'entraîner un échec au traitement.

>>> Les inhibiteurs de la protéase

Les nouveaux inhibiteurs de la protéase sont plus puissants que les précédents (télaprévir et bocéprévir). Ils sont également plurigénotypiques, avec un meilleur

leur profil de résistance et surtout une meilleure tolérance. Leurs noms génériques se terminent en -prévir. Les molécules actuellement disponibles sont le paritaprévir et le grazoprévir.

>>> Les inhibiteurs de la polymérase

Ils agissent au niveau de la polymérase NS5B. Les inhibiteurs nucléotidiques de la polymérase NS5B ont une très haute barrière de résistance et, pour cette raison, sont utilisés dans la grande majorité des combinaisons actuelles. Leurs noms génériques se terminent en -buvir. Les molécules disponibles début 2017 sont le sofosbuvir (inhibiteur nucléotidique) et le dasabuvir (inhibiteur non nucléosidique de moindre puissance et présentant une faible barrière génétique).

>>> Les inhibiteurs de la protéine NS5A

Ils ont également une activité antivirale puissante, plurigénotypique. Leur nom générique se termine par -asvir. Le daclatasvir, l'ombitasvir et l'elbasvir sont commercialisés et le velpatasvir vient d'obtenir l'AMM (autorisation de mise sur le marché).

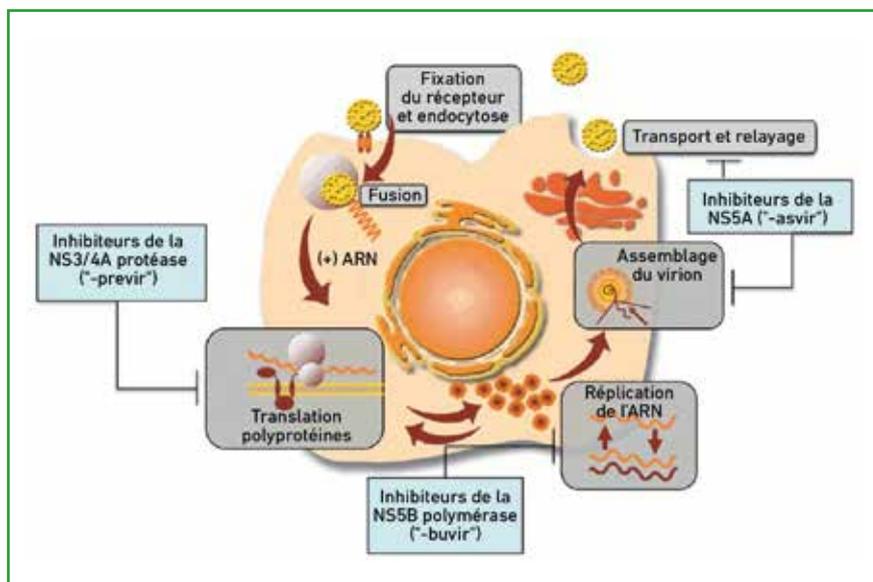


Fig. 2 : Le cycle réplcatif du virus de l'hépatite C et les modes d'action des antiviraux à action directe (d'après Zeuzem S. Treatment Options in Hepatitis C. Dtsch Arztebl Int, 2017;114:11-21).

I Le dossier – Hépatite C

2. Principe du traitement

Différentes combinaisons d'AAD ont été approuvées en fonction du génotype viral, du stade de fibrose et d'un échec à un traitement précédent. La durée du traitement varie entre 8 et 24 semaines [4]. Les combinaisons utilisées actuellement sont sofosbuvir/ledipasvir, grazoprévir/elbasvir, ombitasvir/paritaprévir boosté par le ritonavir/dasabuvir et enfin sofosbuvir/daclatasvir. Dans certains cas (patient en échec d'un précédent traitement par interféron, cirrhose compensée ou non), la ribavirine peut être ajoutée. Les modalités de traitement (type d'association, durée, indication selon le génotype) évoluent très rapidement en fonction des études publiées (**tableau I**). Des *guidelines* précises d'utilisation de ces traitements sont mises à jour régulièrement par l'AFEF, société savante pour l'étude du foie [5].

3. Résultats des traitements

Toutes les associations utilisées actuellement ont une efficacité supérieure à 90 % [4]. Les patients les plus difficiles à traiter sont actuellement les patients porteurs d'un VHC de génotype 3 présentant une maladie hépatique sévère. Leur traitement associe sofosbuvir/daclatasvir ± ribavirine pendant 24 semaines permettant d'obtenir une RVS de 89 % [6].

4. Effets secondaires et interactions médicamenteuses

Les AAD sont généralement bien tolérés. Les effets secondaires les plus fréquents sont une asthénie, des céphalées et des nausées. Ces effets secondaires sont d'intensité modérée et surviennent chez moins de 10 % des patients traités [4]. Les inhibiteurs de protéases de nouvelle génération (grazoprévir, paritaprévir) ne sont plus responsables de *rash* cutané.

Les interactions médicamenteuses restent nombreuses avec les AAD. Tout traitement pris pour une autre pathologie doit faire l'objet de la recherche de possibles interactions médicamenteuses, notamment les statines ou les molécules anti-VIH. L'attention est également attirée sur la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons qui modifient l'absorption des AAD et peuvent diminuer leur efficacité [7]. Des cas de bradycardie sévère ont été rapportés avec la prise de sofosbuvir associé à l'amiodarone [8].

■ Populations particulières

1. Patients cirrhotiques

L'ensemble des molécules actuellement disponibles sont utilisables chez les patients cirrhotiques compensés. Seule

la combinaison ombitasvir/paritaprévir/dasabuvir ne doit pas être utilisée chez les patients cirrhotiques décompensés [4].

Le taux de réponse chez les patients cirrhotiques naïfs de traitement avoisine celui des patients sans cirrhose. L'obtention de la guérison virale chez ces patients ne doit pas faire oublier la poursuite du dépistage des complications et notamment du carcinome hépatocellulaire par imagerie hépatique semestrielle.

2. Usagers de drogues

La prévalence de l'hépatite C dans la population des usagers de drogues est élevée. Les AAD sont aussi efficaces dans cette population que dans la population générale. Le taux de réinfection reste faible si les usagers sont pris en charge dans les structures spécialisées (centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie [CSAPA]) avec action de réduction des risques et traitements de substitution aux opiacés. Cette population particulière est actuellement une des populations à traiter en priorité pour limiter le réservoir de la maladie [9].

3. Patients insuffisants rénaux ou dialysés

Le traitement par AAD des patients insuffisants rénaux pose problème avec

Combinaisons possibles	Génotype 1	Génotype 2	Génotype 3	Génotype 4	Génotype 5/ 6
Sofosbuvir/ribavirine	non	sous-optimal	sous-optimal	non	non
Sofosbuvir/ledipasvir ± ribavirine	oui	non	non	oui	oui
Sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirine	oui	oui	oui	oui	oui
Ombitasvir/paritaprévir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirine	oui	non	non	non	non
Ombitasvir/paritaprévir/ritonavir ± ribavirine	non	non	non	oui	non
Grazoprévir/elbasvir ± ribavirine	oui	non	non	oui	non
Sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirine	oui	oui	oui	oui	oui
Sofosbuvir + simeprévir ± ribavirine	sous-optimal	non	non	oui	non

Tableau I: Combinaisons d'antiviraux à action directe disponibles en fonction des génotypes VHC (d'après [4]).

les associations contenant du sofosbuvir car la diminution du débit de filtration entraîne une augmentation importante de son métabolite. La posologie doit être réduite de manière assez empirique (1 comprimé 1 jour/2 ou le jour des dialyses). Pour les patients porteurs d'un VHC de génotype 1 ou 4, l'arrivée de l'association grazoprévir/elbasvir a constitué une avancée importante, permettant un traitement plus efficace. Il peut en effet être donné à dose pleine car il n'est pas éliminé par le rein.

4. Patients en échec d'AAD

Les échecs après un traitement par AAD se présentent, dans la très grande majorité des cas, sous la forme d'une rechute dans les 3 mois suivant l'arrêt du traitement. Cela peut être dû à un défaut d'observance. Il existe un risque important de sélection de substitutions associées à la résistance (RAS). Les RAS sur le gène NS5A persistent plus longtemps que les RAS NS3/4A. Chez ces patients, un nouveau traitement peut être proposé avec d'autres combinaisons d'AAD, dans les centres spécialisés et après étude virologique des mutations de résistance. Les futures molécules de génération suivante (pibrentasvir/glecaprévir) ont une grande efficacité sur ces virus résistants [4].

Modalités du traitement (en février 2017...)

Le traitement de l'hépatite C est en renouvellement constant, avec l'arrivée régulière de nouvelles molécules mais aussi en fonction des décrets ministériels régissant l'obtention et le remboursement de ces nouvelles molécules. À l'heure où cet article est écrit, les traitements du VHC sont en délivrance hos-

pitalière (rétrocession en établissement privé ou public). Certains traitements comme le grazoprévir/elbasvir ou la combinaison ombitasvir/dasubuvir/paritaprévir sont autorisés quel que soit le stade de fibrose. La combinaison sofosbuvir/ledipasvir ainsi que le daclatasvir doivent encore faire l'objet de discussion des dossiers en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) avant prescription sous peine de non-remboursement.

Le passage en RCP reste obligatoire quel que soit le traitement prescrit pour les patients greffés ou en attente de greffe, pour les patients en échec d'AAD, pour les patients cirrhotiques décompensés et pour les patients co-infectés par le VIH.

Il est également recommandé de proposer aux patients un programme d'éducation thérapeutique afin de faciliter l'observance et de limiter les échecs [9].

Pour tous les patients guéris, la surveillance de la maladie hépatique doit être poursuivie, notamment en cas de fibrose sévère ou de cirrhose avant le traitement.

Conclusion

Le traitement par AAD sans interféron permet de guérir plus de 90 % des patients atteints d'hépatite C avec 8 à 12 semaines de traitement et sans effets secondaires majeurs. Les prochaines molécules disponibles permettront probablement d'augmenter encore le taux de guérison en raccourcissant la durée. L'observance reste un enjeu important pour limiter les échecs au traitement. L'éradication du VHC devient donc envisageable d'ici quelques années sous réserve d'avoir dépisté tous les sujets atteints d'hépatite C.

BIBLIOGRAPHIE

1. DHUMEAUX D. Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Rapport de recommandations 2014.
2. BIESBROECK CK, SCOTT JD, TARASKA C *et al.* Direct-acting antiviral-associated dermatitis during chronic hepatitis C virus treatment. *Am J Clin Dermatol*, 2013;14:497-502.
3. NAHON P, BOURCIEV V, LAYESE R *et al.* Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non liver complications. *Gastroenterol*, 2017;152:142-156.e2.
4. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol*, 2016.
5. Recommandations AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C. www.AFEF.asso.fr
6. HÉZODE C, LEBRAY P, DE LEDINGHEN V *et al.* Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, for hepatitis C virus genotype 3 in a french early access programme. *Liver Int*, 2017. doi: 10.1111/liv.13383. [Epub ahead of print]
7. TAPPER EB, BACON BR, CURRY MP *et al.* Evaluation of proton pump inhibitor use on treatment outcomes with ledipasvir and sofosbuvir in a real-world cohort study. *Hepatology*, 2016;64:1893-1899.
8. FONTAINE H, LAZARUS A, POL S *et al.* Bradyarrhythmias associated with sofosbuvir treatment. *N Engl J Med*, 2015;373:1886-1888.
9. DHUMEAUX D. Prise en charge thérapeutique et suivi de l'ensemble des personnes infectées par le virus de l'hépatite C. Rapport de recommandations 2016.

L'auteur a déclaré des conflits d'intérêts avec les sociétés Abbvie, Gilead, Merck, Indivior, Intercept (participation à des exposés et boards).

I Le dossier – Hépatite C

Guérison de l'hépatite C, quelle prise en charge après ?

RÉSUMÉ : Le traitement de l'hépatite C avec les nouveaux agents antiviraux à action directe (AAD) permet maintenant la guérison dans 95 % des cas quel que soit le génotype. Cette avancée thérapeutique majeure permet une amélioration significative de la survie et la diminution des complications hépatiques en comparaison aux patients non guéris. Néanmoins, même significativement diminué, le risque de complications hépatiques persiste, notamment le risque de survenue d'un carcinome hépatocellulaire (CHC). La prise en charge du patient guéri va donc dépendre du stade de la fibrose hépatique et en particulier du fait qu'il existe ou non une cirrhose.

Il est par ailleurs primordial d'identifier les facteurs susceptibles de faire progresser la fibrose hépatique malgré la guérison virologique : ainsi, la consommation d'alcool, l'existence d'un diabète ou d'un surpoids dans le cadre d'un syndrome métabolique sont clairement des facteurs aggravant la fibrose. Leur contrôle est donc primordial dans le suivi du patient.



I. ROSA
Service d'Hépatogastroentérologie,
CHI de CRÉTEIL.

Le traitement de l'hépatite a considérablement évolué ces dernières années. Nous sommes passés d'un traitement long et difficile à supporter à un traitement court, d'une durée de 8 à 12 semaines, sans réels effets indésirables sévères. Ce traitement permet actuellement d'obtenir une réponse virologique soutenue dans 95 % des cas, tous stades de fibrose confondus.

Depuis le mois de mai 2016, ce traitement est devenu accessible à tous, quel que soit le stade de fibrose, et n'est donc plus réservé aux patients ayant un stade de fibrose significatif. Néanmoins, l'éradication du virus ne doit pas faire oublier la maladie hépatique et sa surveillance. En effet, le pronostic est principalement lié au stade de fibrose provoqué par le virus : la surveillance d'un patient est donc radicalement différente s'il existe une cirrhose ou une fibrose sévère, ou au contraire s'il existe une simple fibrose minime. Par ailleurs, lorsqu'il n'existe pas de fibrose significative, le but de la surveillance est également de prévenir

l'aggravation des lésions hépatiques en contrôlant les comorbidités hépatiques qui pourraient se développer après la guérison de l'hépatite C.

Surveillance d'un patient guéri avec une fibrose hépatique sévère

On définit la fibrose hépatique sévère comme correspondant aux stades F3 et F4 de la classification METAVIR, le stade F4 correspondant à la cirrhose avérée.

La survenue d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) est la complication majeure de la cirrhose. On estime que le risque de survenue de CHC sur cirrhose est de 3 à 5 % par an. Malgré les progrès thérapeutiques récents, notamment le meilleur accès aux traitements curatifs, le CHC est une des principales causes de décès des patients atteints de cirrhose et son pronostic reste parmi les plus mauvais de tous les cancers (survie médiane : 9 mois ; survie à 5 ans : 10-15 %).

S'agissant de la cirrhose liée à l'hépatite C, le risque de CHC est significativement plus élevé chez les patients n'ayant pas de réponse virologique soutenue en comparaison avec les patients ayant obtenu une réponse virologique soutenue. Dans le travail de Nahon *et al.* issu de la cohorte prospective de suivi de cirrhoses virales CirVir, le risque de CHC à 5 ans était de 21,8 % chez les patients ayant une cirrhose virale C non guérie *versus* 3,3 % chez les patients cirrhotiques avec réponse virologique soutenue. La survie globale à 5 ans des patients était également différente de façon significative : de 97 % chez les patients guéris *versus* seulement 83 % chez les patients non guéris [1].

Dans le but de détecter le CHC à un stade précoce accessible à un traitement curatif, un dépistage fondé sur la réalisation périodique d'un ou plusieurs tests de détection, principalement une échographie du foie, est recommandé chez les patients à risque : les sociétés savantes et instances nationales et internationales préconisent la mise en œuvre du dépistage périodique du CHC chez tous les malades :

- d'une part, à risque de CHC (cela s'applique essentiellement aux malades atteints de cirrhose quelle que soit son origine, aux patients atteints d'hépatite C avec fibrose hépatique mutilante F3);
- d'autre part, éligibles pour un traitement à visée curative en cas de diagnostic avéré de CHC. Les malades doivent avoir une cirrhose compensée (dans le cas contraire, le traitement de la cirrhose décompensée est prioritaire) et une absence de contre-indication aux traitements curatifs du CHC.

L'échographie est l'élément majeur du dépistage alors que le dosage sérique de l'alpha-fœtoprotéine est probablement peu utile. Celui-ci n'est actuellement plus recommandé en pratique. L'échographie doit être réalisée par un opérateur ayant l'expérience de cet examen chez les malades atteints de cirrhose. En l'absence d'argument scientifique objectif, une périodicité semestrielle est recommandée [2].

	Facteur étiologique	Rythme de surveillance endoscopique
Maladie compensée Pas de VO	Contrôlé Pas de comorbidité	3 ans
	Non contrôlé	2 ans
Maladie compensée Petite VO	Contrôlé Pas de comorbidité	2 ans
	Non contrôlé	1 ans

Tableau I : Rythme de surveillance du dépistage des VO. VO : varice œsophagienne.

Quelques travaux ont mis en évidence la possibilité de réversibilité à long terme de la cirrhose après la guérison virologique de l'hépatite C. Une régression de la fibrose était retrouvée chez la moitié des patients en moyenne 6 ans après la guérison. Néanmoins, ces travaux portent sur de faibles effectifs et il n'a pas été établi qu'une régression histologique de la cirrhose entraînait une diminution du risque de CHC.

De même, les résultats des tests de fibrose réalisés après la guérison sont d'interprétation difficile : la diminution des valeurs du FibroScan ou du FibroTest en dessous des valeurs seuils de cirrhose ne doivent pas conduire à un arrêt de la surveillance échographique.

Le délai de survenue du CHC sur cirrhose guérie peut être très long : d'après une étude récente rétrospective, le délai moyen de survenue du CHC était de 51 mois, les extrêmes allant de 13 mois à 11 ans. Dans cette étude, les comorbidités telles que l'obésité étaient le principal facteur associé à la survenue du CHC. Les résultats issus de la cohorte CirVir ont également montré que le risque de CHC était plus élevé lorsqu'un syndrome métabolique était présent, indépendamment de la réponse virologique [1].

Surveillance de l'hypertension portale

L'hypertension portale (HTP) est la 2^e complication la plus fréquente de la cirrhose. La mortalité par rupture

de varices œsophagiennes (VO) ou gastriques est élevée, de l'ordre de 15 % à 6 semaines. Le dépistage de l'hypertension portale est donc crucial pour le pronostic du patient. Ce dépistage consistait en la réalisation d'une endoscopie digestive haute à la recherche de varices œsophagiennes ou œsogastriques chez tous les patients ayant une cirrhose ou une fibrose sévère.

Depuis la conférence de Baveno VI de 2015, la présence de signes d'HTP à l'imagerie (circulation collatérale) suffit pour affirmer la présence d'une HTP cliniquement significative. De même, les méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose permettent d'identifier un groupe de patients sans risque d'avoir une HTP cliniquement significative : si les mesures du FibroScan sont inférieures à 20 kPa et si le taux de plaquettes est supérieur à 150 g/L alors le risque de développer une hypertension portale cliniquement significative est nul et l'endoscopie peut être évitée. L'éradication du virus de l'hépatite C a clairement un rôle bénéfique sur l'hypertension portale, aussi le rythme de surveillance endoscopique diffère que le patient soit guéri ou non (**tableau I**).

Surveillance du patient avec fibrose minime ou modérée associée à des comorbidités

Il est clairement établi que les comorbidités telles que l'existence d'un diabète de type 2 et d'une obésité représentent un risque majeur d'aggravation de la mala-

■ Le dossier – Hépatite C

die hépatique chez les patients guéris de l'hépatite C. La stéatopathie métabolique associée à l'hépatite chronique C est responsable de lésions hépatiques plus sévères. La persistance de la stéatopathie métabolique après la guérison de l'hépatite C va être responsable d'une évolution vers une fibrose hépatique sévère et ses complications (CHC, HTP).

La persistance d'anomalies du bilan hépatique malgré la guérison virologique doit faire évoquer une autre cause telle qu'une stéatopathie métabolique et parfois même faire envisager une biopsie hépatique à visée diagnostique. Il a par ailleurs été suggéré que l'augmentation du taux de gamma-GT chez un patient guéri était associée à la survenue de CHC même en l'absence de cirrhose. La consultation de suivi doit donc permettre une surveillance de la prise de poids. Un travail récent portant sur 284 patients a montré qu'il existait une prise de poids chez 44 % des patients 1 an après la guérison. Cette prise de poids n'était pas différente selon le stade de fibrose : le seul facteur indépendant lié à la prise de poids était l'âge. En effet, la prise de poids était plus marquée chez les patients de moins de 60 ans [4].

Le dépistage des facteurs de survenue d'un syndrome métabolique va donc faire partie de la surveillance des patients guéris : surveillance de la prise de poids après la guérison, développement d'une obésité androïde, d'une hypertension artérielle ou d'un diabète, contrôle du bilan hépatique et de la glycémie.

De même, il existe un risque, chez certains patients guéris du VHC, de reprendre une consommation d'alcool qu'ils avaient souvent diminuée ou arrêtée avant le traitement. Dans la cohorte écossaise de suivi de patients ayant une hépatite C, il ressortait que la reprise d'une consommation d'alcool après la guérison virologique était responsable des surmortalité et morbidité hépatiques observées [5].

Dans le rapport Dhumeaux, il est ainsi clairement spécifié que la consultation de suivi devait permettre d'évaluer les modifications du comportement du patient après sa guérison vis-à-vis de sa consommation excessive d'alcool et d'une éventuelle prise de poids. Des consultations régulières personnalisées, au moins tous les 6 mois, sont nécessaires. L'éducation thérapeutique individuelle ou en groupe a un rôle important à jouer pour que le patient guéri puisse comprendre et contrôler les facteurs de risque d'aggravation de sa maladie hépatique, avec l'aide de professionnels de santé tels que des addictologues, diététiciens et kinésithérapeutes ou coachs sportifs [6].

■ Patients à haut risque de réinfection

Chez les patients à risque persistant de réinfection (usagers de drogues, personnes exposées au risque de transmission sexuelle), la recherche de la réinfection par le VHC doit être réalisée tous les 6 mois. Elle doit consister en la réalisation d'une PCR du VHC sérique et non d'une sérologie, celle-ci restant positive même après la guérison virologique et n'étant donc pas informative. Chez les patients usagers de drogues, le taux de réinfection par le VHC après traitement par les nouveaux agents antiviraux à action directe (AAD) est faible, de l'ordre de 8 % patients-années [7].

Dans un essai australien récent portant sur 120 patients VHC traités et guéris entre 2004 et 2015, le taux de réinfection était de 7,4 % patients-années. La moitié des patients était infectée par le VIH et avait des pratiques sexuelles à risque, l'autre moitié était constituée d'usagers de drogues. Les facteurs de risque de réinfection étaient la poursuite ou la reprise de la toxicomanie occasionnelle ou non après la fin du traitement, indépendamment du statut VIH (virus de l'immunodéficience humaine) [8].

Le risque de réinfection VHC semble plus important dans la population homosexuelle masculine (HSH), notamment lors de la pratique du *slam* (pratiques d'injection de drogues en contexte sexuel). Les patients sont, dans la grande majorité des cas, infectés par le VIH. La réinfection par le VHC se fait parfois de façon concomitante avec une autre infection sexuellement transmissible telle que la syphilis. Un 3^e voire un 4^e épisode de réinfection peut être observé chez certains patients, ce qui témoigne de l'échec des stratégies actuelles de prévention de la réinfection dans ce sous-groupe de patients.

■ Patients avec fibrose minime ou modérée sans comorbidités

Le patient ayant un stade de fibrose minime ou modéré et ne présentant pas de comorbidités ne relève pas d'une surveillance hépatologique particulière une fois la réponse virologique obtenue. En effet, le risque de survenue d'une complication hépatique dans ce sous-groupe de patients est très faible et un programme de dépistage des complications hépatiques n'est dans ce cas pas justifié.

■ Conclusion

Après la guérison virologique, il est primordial d'instaurer un suivi chez les patients ayant un stade de fibrose sévère. Ce suivi doit être semestriel et repose sur une consultation et sur la réalisation d'une échographie hépatique. Chez les patients ayant une fibrose minime à modérée et qui présentent des comorbidités telles que le diabète, une surveillance est également indiquée et la correction des facteurs de risque d'aggravation de la maladie du foie mise en œuvre : des programmes d'éducation thérapeutique pourraient dans ce cas se révéler très utiles.

Par ailleurs, il est primordial de dépister les réinfections dans les groupes à risque par la mise en place d'une surveillance virologique régulière.

Enfin, les patients ayant une fibrose minime à modérée et sans facteur de risque, chez lesquels une réponse virologique soutenue est atteinte, ne nécessitent pas de surveillance.

BIBLIOGRAPHIE

1. TRINCHET JC, BOURCIER V, CHAFFAUT C *et al.* Complications and competing risks of death in compensated viral cirrhosis (ANRS CO12 CirVir prospective cohort). *Hepatology*, 2015;62:737-750.
2. European Association For the Study of the Liver; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2012;56:908-943.
3. DE FRANCHIS R, BAVENO VI. Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*, 2015; 63:743-752.
4. SCHLEVOGT B, DETERDING K, PORT K *et al.* Weight gain after IFN-free cure of chronic hepatitis C: a potential concern? *J Hepatol*, 2016;64:S750.
5. INNES HA, HUTCHINSON SJ, ALLEN S *et al.* Excess liver-related morbidity of chronic hepatitis C patients, who achieve a sustained viral response, and are discharged from care. *Hepatology*, 2011;54:1547-1558.
6. DHUMEAUX D *et al.* Prise en charge thérapeutique et le suivi de l'ensemble des personnes infectées par le virus de l'hépatite C – Rapport et Recommandations 2016. http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_.pdf.
7. DORE GJ, ALTICE F, LITWIN AH *et al.* Elbasvir-Grazoprevir to Treat Hepatitis C Virus Infection in Persons Receiving Opioid Agonist Therapy: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*, 2016;165:625-634.
8. MARTINELLO M, GREBELY J, PETOUMENOS K *et al.* HCV reinfection incidence among individuals treated for recent infection. *J Viral Hepat*, 2017;24:359-370.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

FotoFinder Trichovision®: nouvelle technologie pour les consultations capillaires

FotoFinder Trichovision® élargit les consultations capillaires sur plusieurs axes. Les caméras **medicam 1 000** ou **leviacam** fournissent de superbes images trichoscopiques et cliniques qui permettent d'étudier le cuir chevelu et les unités folliculaires avec une très grande précision.

Grâce au service exclusif TrichoLAB, il est possible d'obtenir une évaluation trichoscopique sans rasage ni biopsie. D'un clic, les images sont transférées au laboratoire TrichoLAB où des experts les analysent et les évaluent. Le médecin reçoit un rapport détaillé incluant une recommandation de diagnostic émise par des médecins spécialistes du cuir chevelu.

Dans certains cas, il peut être nécessaire de réaliser un trichogramme numérique. Pour ce faire, le logiciel FotoFinder Trichoscale® pro permet de déterminer automatiquement le taux anagène-télogène ainsi que tous les paramètres trichologiques importants tels que la densité des cheveux, leur épaisseur, les unités folliculaires, etc.

Découvrez également la nouvelle édition Antonella Tosti de FotoFinder!

www.fotofinder.fr

J.N.

D'après un communiqué de presse de la société Fotofinder

I Revues générales

Stratégies spécifiques ou communes pour influencer le microbiote cutané

RÉSUMÉ : De nombreux micro-organismes colonisent la surface et l'intérieur de notre peau : il s'agit du microbiote cutané qui constitue une barrière protectrice. Pour tous ces micro-organismes, notre peau est un milieu de culture qui va contre-sélectionner ceux qui sont le plus adaptés à chaque zone anatomique selon le pH, la température, le taux d'humidité et la composition de chaque zone.

Les bactéries cutanées, par exemple, vont pouvoir s'organiser et se réguler entre elles *via* l'excrétion de molécules que nous pouvons reproduire. Elles peuvent aussi s'organiser au sein de biofilms que l'on peut déstabiliser.

Enfin, pour croître, les bactéries ont besoin de quatre composés essentiels : l'eau, une source de carbone, d'azote et des oligoéléments. Dans un avenir proche, il sera possible d'agir sur ces quatre éléments pour favoriser certaines bactéries aux dépens d'autres. Par ailleurs, l'apport de biomasses réalisées à partir de bactéries non pathogènes, stratégie qui a déjà fait ses preuves, permettra de rétablir une homéostasie de cette microflore.

Ces pistes se rapprochent des stratégies développées par l'industrie alimentaire, adaptées à une approche dermato-cosmétique.



S. SEITE¹, R. MARTIN²

¹ La Roche-Posay Laboratoire Dermatologique, ASNIÈRES.

² Mercurialis Biotech, ROCHECORBON.

Depuis une dizaine d'années, nous avons accès à de nouvelles technologies de séquençage de l'ADN à haut débit. Ces technologies ont révélé un univers insoupçonné chez l'homme : le microbiote humain. Le microbiote désigne l'ensemble du paysage microbien, un recensement de tous les acteurs présents, alors que le microbiome désigne l'ensemble des gènes actifs au sein de ce microbiote. Il est donc indispensable, dans un premier temps, de connaître les acteurs présents puis de déterminer la façon dont cette collectivité fonctionne. Les premiers travaux dans ce domaine ont été réalisés sur le tractus digestif, notamment pour étudier le comportement de probiotiques qui sont des micro-organismes vivants (bactérie ou levure, en particulier ferment lactique) lesquels, ingérés en quantité suffisante, ont un effet bénéfique sur la

santé en améliorant l'équilibre de la flore intestinale. Ils sont issus de l'industrie agroalimentaire.

Les résultats concernant la peau ont commencé à s'accumuler notamment depuis la création du *Human Microbiome Project* en 2008 par les *National Institutes of Health* (NIH) aux États-Unis [1]. L'objectif est clairement affiché : étudier le microbiote humain en lien avec la santé. Bien que le microbiote humain soit constitué de bactéries, de levures, de champignons et de virus, l'essentiel des études ont été menées sur le règne bactérien, appelé également règne des protistes procaryotes. Parmi ces quatre acteurs du microbiote humain, les bactéries sont majoritaires. Elles représentent 1,5 kg de bactéries pures pour un individu de 75 kg et représentent entre 1 et 10 fois le nombre de nos propres cellules humaines.

Le microbiote est organisé en une vaste chaîne alimentaire dans laquelle la bactérie est centrale : il faut entre 100 et 1 000 bactéries pour nourrir une levure comme les *Malassezia* ou les *Candida*, et la population virale – les phages (virus spécifiques des bactéries) – dépend directement de la population bactérienne présente – et obligatoirement vivante – qui lui sert de substrat. Actuellement, les articles concernant le microbiome parlent en fait du “bactériote”. Les bactéries qui colonisent l'être humain lui apportent une armure invisible sur la peau et le protègent d'invasions d'autres micro-organismes aux intentions peu pacifiques, éduquent son système immunitaire cutané, lui procurent des vitamines et d'autres composés, en contrepartie de quoi, celui-ci les nourrit.

■ Point technique

Toutes les bactéries, et seules les bactéries, possèdent un ARN ribosomal particulier qualifié de 16S (S pour Svedberg, unité de coefficient de sédimentation [1 Svedberg vaut exactement 10^{-13} secondes] en lien avec la masse molaire). Il existe donc une partie de l'ADN bactérien qui code pour cet ARNr 16S (**fig. 1**). Cet ARNr est divisé en neuf régions variables allant de V1 à V9. Actuellement, nous explorons les régions V1 et V3 pour la peau mais d'autres équipes explorent la région V4 [2]. Chacune de ces régions a été séquencée pour plusieurs milliers de bactéries et sert de référence pour identifier les séquences obtenues dans un échantillon.

Sur un plan pratique, on utilise un coton-tige stérile humidifié par une solution physiologique également stérile. On pratique un frottis de quelques secondes sur une surface standardisée de la zone à explorer. Le coton-tige est alors congelé. À la fin de l'étude, l'ensemble des cotons-tiges est décongelé, l'ADN est extrait (gDNA) et amplifié en utilisant un “amplicon” qui va cibler les régions V1-V3 ou V4 de

l'ADN codant pour l'ARNr 16S. Suivent alors une quarantaine de cycles d'amplification. Après traitement informatique, les brins d'ADN contenant généralement plus ou moins 400 paires de bases sont séquencés. Les séquences ainsi obtenues sont comparées aux séquences contenues dans les bases de données bactériennes. Chaque séquence lue est appelée un “read”. Plus il y a de “reads” identiques, plus le nombre de la bactérie concernant ce “read” est élevé.

Bien que la technique ne soit pas encore strictement quantitative, elle donne une bonne idée du paysage bactérien contenu dans l'échantillon. Dans un simple prélèvement effectué avec un coton-tige stérile, nous arrivons à voir aujourd'hui plus de 8 000 bactéries différentes avec une assez bonne idée de leur répartition en nombre, ou tout du moins de leur équilibre. Deux bactéries appartiennent à des espèces différentes si leurs ARNr 16S partagent moins de

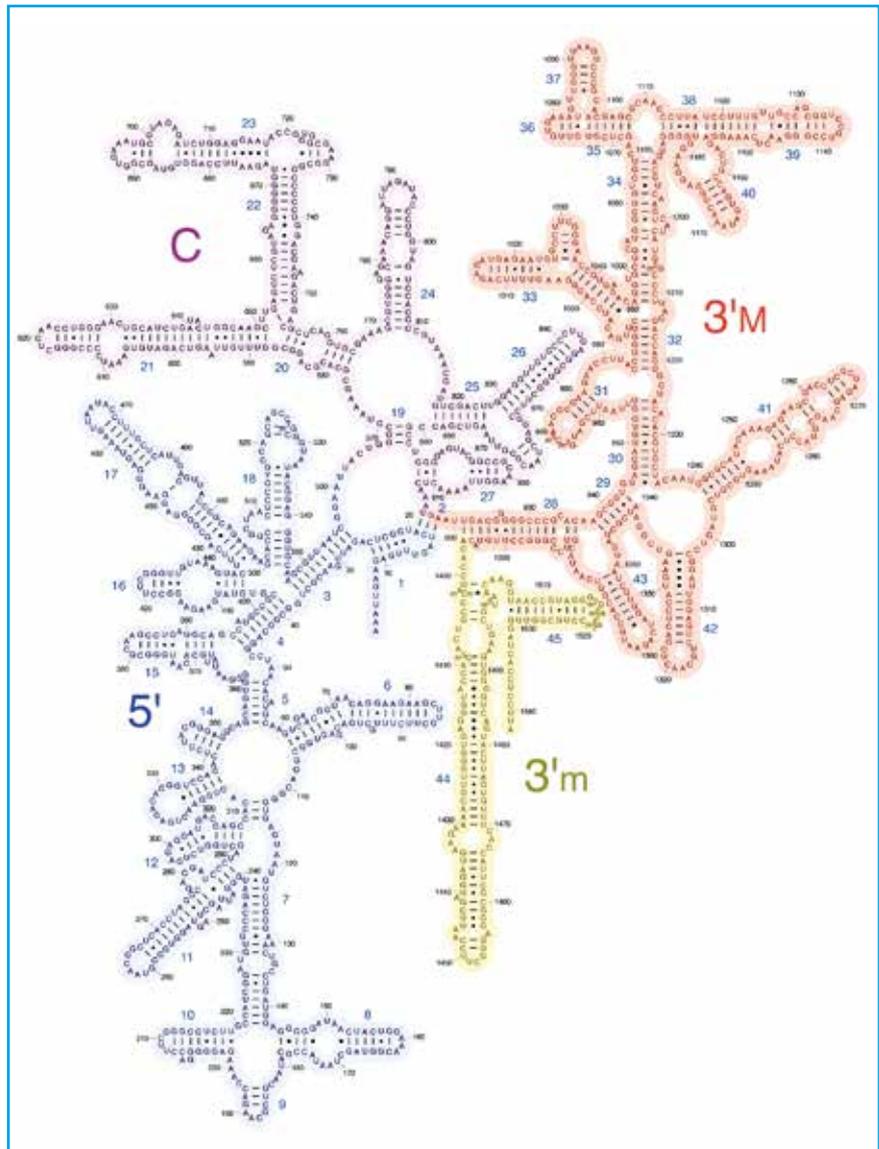


Fig. 1 : Structure secondaire de l'ARN ribosomique 16S d'*Escherichia coli*. Source: http://rna.ucsc.edu/rnacenter/ribosome_images.html

I Revues générales

97 % de similitude [3]. Cette définition s'appelle un OTU (Unité taxonomique opérationnelle) dans la classification moléculaire actuelle. Il y a aujourd'hui plus de 100 000 séquences bactériennes de référence dans les bases mondiales. Ces bases, gratuites pour l'essentiel, permettent de comparer les séquences obtenues avec celles qui ont été identifiées.

■ Les bactéries

Premiers acteurs du vivant, elles sont apparues il y a 3,8 milliards d'années et sont restées les seuls êtres vivants pendant 2 milliards d'années [4]. Elles ont colonisé l'ensemble de la planète et représentent la biomasse la plus importante sur notre terre. Avant l'arrivée de ces nouvelles technologies de séquençage, on ne voyait que les bactéries qui étaient cultivables. On sait aujourd'hui que nous étions aveugles à 99 % même si les bactéries recherchées alors étaient pathogènes. Une bactérie de taille génétique moyenne telle que *Escherichia coli* possède 4 500 gènes. L'homme est constitué de 23 000 gènes. Un cm² de peau porte entre 60 et 500 OTUs différents répartis sur un million de bactéries présentes. Si on fait la somme des gènes bactériens présents sur 1 cm² de peau, on dépasse donc déjà 3,5 millions de gènes face à nos 23 000 gènes. C'est dire la puissance métabolique portée par ces exo-gènes bactériens ! Par ailleurs et pour rappel, il n'existe aucun endroit sur terre qui ne soit pas colonisé par des bactéries, y compris les organismes vivants.

■ Les relations bactérie/bactérie et bactéries/homme

La peau est un organe ouvert sur l'extérieur contrairement au tube digestif. La première conséquence est qu'il y a un conflit de territoire entre les bactéries entre elles, d'une part, et compétition concernant la nourriture, d'autre part. Le tube digestif est plus proche d'un fer-

menteur alimenté par une diète très riche pour les bactéries présentes.

Pour s'adapter à leur environnement, les bactéries communiquent entre elles par l'intermédiaire de deux types de molécules : des homosérines lactones pour les bactéries à Gram négatif et des petits peptides pour les bactéries à Gram positif. Il existe donc un véritable langage, une sorte d'espéranto bactérien, que nous sommes en train de décrypter. Si on ajoute ces molécules à des colonies bactériennes, ou si elles les produisent d'elles-mêmes, les réponses des bactéries concernées sont immédiates : on parle de "quorum sensing" ou détection du quorum. Il est possible, par exemple, d'allumer ou d'éteindre instantanément des cultures bactériennes de *Vibrio fischeri* responsables de la luminescence de céphalopodes la nuit [5]. Ces bactéries permettent à l'hôte d'attirer les poissons la nuit grâce à la lumière émise, en retour elles peuvent se nourrir et se multiplier dans le chapeau de ceux-ci. La concentration efficace de ces molécules est extrêmement réduite : on parle de picomoles.

Il en est de même pour la pathogénicité bactérienne. Lorsque les bactéries potentiellement pathogènes sont présentes en faible quantité, elles n'expriment pas de pathogénicité. Ce faisant, elles passent inaperçues dans notre organisme. Lorsque le nombre de ces bactéries devient important, alors elles passent à l'attaque simultanément et peuvent arriver à vaincre des organismes beaucoup plus gros et complexes qu'elles. Les bactéries ont développé des stratégies collectives pour se défendre, résister ou attaquer.

Nous avons la possibilité d'interférer sur la communication bactérienne avec des composés chimiques simples maîtrisant l'espéranto bactérien.

Les bactéries qui vivent sur notre peau s'organisent à la façon d'un village avec une répartition des tâches afin que la col-

lectivité soit solide. Avec la découverte de l'opéron lactose, J. Monod a développé la notion de gènes inductibles. Ce faisant, il a montré que, chez un simple *Escherichia coli* contenant 4 500 gènes, certains gènes étaient toujours opérationnels (on les a appelés constitutifs) alors que d'autres étaient modulables (on les a appelés inductibles) comme l'opéron lactose. Dans ce contexte, une bactérie n'exprimerait que 50 % de ses gènes. Sa plasticité génétique lui permet alors de s'adapter aux changements du biotope sur et dans lequel elle vit.

Pour que la collectivité soit protégée, les bactéries élaborent des biofilms en utilisant le "quorum sensing" précédemment décrit. Ces biofilms sont de nature hétéro-polysaccharidique résultant de la collaboration de l'ensemble des bactéries présentes. Ils protègent la collectivité bactérienne en même temps qu'ils captent l'eau et qu'ils hydratent notre peau. Si la collectivité bactérienne ainsi protégée pose des problèmes en termes de pathogénicité, perturber le biofilm est une stratégie qui permet de détruire le collectif solidement établi. On comprend ici que les biofilms stabilisent les collectifs bactériens. Ainsi, ils limitent fortement toute agression par des bactéries ne faisant pas partie dudit collectif. Il semble donc difficile, *a priori*, de changer durablement le microbiote cutané par un apport exogène de bactéries. Enfin, les bactéries peuvent se faire la guerre et/ou se détruire en utilisant des missiles spécifiques contre des envahisseurs ou des compétiteurs : ce sont les bactériocines. Ces peptides sont très sélectifs, ils percent des trous dans les enveloppes cellulaires des indésirables qu'ils tuent.

Les micro-organismes qui vivent sur et grâce à notre épiderme en sont donc dépendants. À l'image des odeurs corporelles qui sont des signatures uniques pour chaque individu, les collectifs bactériens cutanés sont uniques pour chacun d'entre nous. En fait, du point de vue bactérien, notre peau n'est qu'un

milieu de culture qui peut être humide, gras, sec ou autre [6]. Ce qui détermine la nature de notre peau est à 50 % notre génétique, puis notre alimentation, notre style de vie, et enfin notre environnement incluant le climat de l'endroit où nous vivons. Pour les bactéries, chacun de nous est donc une planète originale, présentant diverses régions : arides, forêts tropicales, gisements de pétrole, etc. (fig. 2). Chacun de nous

contre-sélectionne les bactéries qui lui sont adaptées. Nous leur proposons des conditions de vie particulières selon le pH, la température, la quantité d'eau disponible (humidité) et/ou le type et la quantité de nourriture.

Chaque bactérie ayant son *preferendum* thermique, de pH, de besoin en eau ainsi que sa propre diète, on comprend mieux leur fidélité une fois qu'elles nous ont

colonisés. Nous les nourrissons essentiellement par nos squames et notre sueur. En retour, elles nous fournissent des vitamines comme la vitamine B12 (exemple de genres bactériens trouvés sur la peau et produisant de la vitamine B12: *Alcaligenes, Bacillus, Clostridium, Corynebacterium, Flavobacterium, Propionibacterium, Pseudomonas, Streptomyces, Streptococcus et Xanthomonas*), nous protègent des bactéries de l'environnement, éduquent notre système immunitaire et nous aident à maintenir notre hydratation cutanée.

Concernant notre système immunitaire, la présence des bactéries sur et dans notre peau révèle, dès notre naissance, les bactéries "amies" et évite l'emballement de notre système immunitaire face aux bactéries normales de notre peau. Les bactéries éduquent notre système immunitaire par l'intermédiaire des lipopolysaccharides (LPS) des bactéries à Gram négatif, des acides lipotéichoïques (LTA) des bactéries à Gram positif et pour les bactéries mobiles *via* leur flagelline (FL). Les LPS se lient aux récepteurs TLR4, les LTA aux récepteurs TLR3 et les FL aux récepteurs TLR5. Un excès de l'un de ces composés conduira à la synthèse par la peau de peptides antimicrobiens (ou PAMs), appelés aussi β -défensines, qui vont réguler la densité bactérienne cutanée. Ils constituent une méthode de régulation des naissances spécifique à chaque groupe bactérien. Il est à noter que la structure des PAMs est très proche voire superposable à celle des bactériocines citées plus haut. Il est donc possible de leurrer ce système de vigilance lorsqu'il sommeille par un apport exogène de bactéries de l'environnement judicieusement choisies ou de molécules imitant leurs PAMs. C'est ce qui a été réalisé avec succès avec une biomasse de la bactérie *Vitreoscilla filiformis* dans le domaine de la dermatite atopique [7].

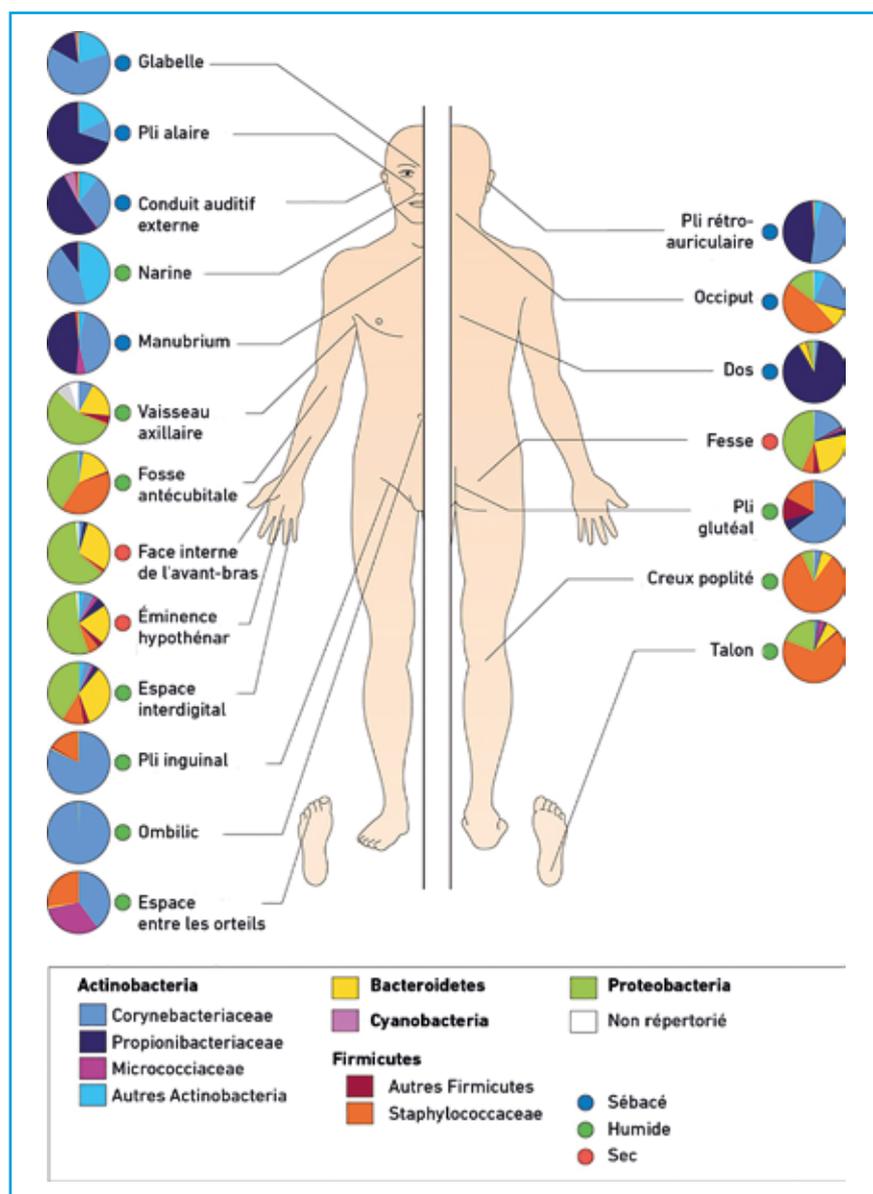


Fig. 2: D'après [6].

I Revues générales

culture. Les bactéries ont besoin de quatre composés essentiels pour pousser : de l'eau, une source de carbone, une source d'azote et des oligoéléments. L'eau est de loin le facteur le plus important. La quantité d'eau disponible détermine à la fois la viabilité et la fonctionnalité des systèmes vivants, et prédit la croissance des micro-organismes, car ceux-ci ne peuvent utiliser que l'eau "libre" (mesurée *via* le paramètre *Aw*, mesure de l'activité de l'eau), dont la quantité diffère considérablement selon les différents micro-environnements de la peau humaine (zones humides, sébacées ou sèches) [8].

Les *Staphylococcus epidermidis* poussent jusqu'à un *Aw* de 0,86 alors que les *Staphylococcus aureus* arrivent à pousser à des *Aw* de 0,83. Donc, sur une peau sèche, les *S. aureus* auront un avantage compétitif par rapport aux *S. epidermidis* dans la zone comprise entre un *Aw* de 0,86 et un *Aw* de 0,83. En hydratant la peau, on redonne un avantage à certaines bactéries comme *S. epidermidis* face aux *S. aureus* [8]. Le glycérol et l'urée utilisés comme hydratants peuvent avoir le même effet. On peut également promouvoir des bactéries favorables à une amélioration de la peau par ajout de sucres sélectifs tels que le mannose qui peut stimuler les bactéries appartenant à la famille des *Xanthomonadaceae* [9]. Ce sucre particulier est préférentiellement assimilé par cette famille bactérienne par rapport aux autres grandes familles.

La famille des *Xanthomonadaceae* est kératolytique et va donc permettre une meilleure desquamation des peaux sèches, voire atopiques [10]. Enfin, les oligoéléments sont indispensables comme cofacteurs de certaines enzymes bactériennes. Il est important de rappeler que certaines eaux thermales, en raison de leur richesse en oligoéléments spécifiques, peuvent participer à la croissance des espèces bactériennes, en particulier si ces bactéries se trouvent déjà dans leur contenu microbien naturel [11].

POINTS FORTS

- Au niveau de l'écologie cutanée, la signature bactérienne dépend de plusieurs facteurs impactant la qualité de la peau (pH, température, taux d'humidité, etc.)
- L'homéostasie bactérienne passe par la diversité bactérienne.
- Les prébiotiques, en tant que composés pouvant stimuler la croissance et/ou l'activité bactérienne, sont la clé principale pour modifier durablement le microbiote cutané.
- Les compositions minérales et bactériennes uniques des eaux thermales expliquent pour une grande part l'efficacité thérapeutique des cures *via* leur impact sur le microbiote.
- Plusieurs stratégies sont aujourd'hui possibles pour modifier un paysage bactérien déséquilibré : la communication bactérienne, l'ajout de biomasses bactériennes, la modification de la qualité de la peau.

L'eau thermale de La Roche-Posay, par exemple, qui contient de nombreux oligoéléments dont le sélénium et le strontium, peut induire une augmentation de la diversité bactérienne au cours d'une cure thermale chez des patients atteints de dermatite atopique ou de psoriasis en lien avec une amélioration de ces pathologies [11, 12]. Tous ces éléments (eau, oligoéléments, sources de carbone ou d'azote, biomasse...) peuvent être considérés comme des ingrédients "prébiotiques" puisqu'ils peuvent stimuler ou inhiber la croissance bactérienne et/ou être décomposés par des bactéries.

Une peau saine est une peau qui possède une diversité bactérienne élevée, laquelle est un gage de stabilité, à l'image d'une jachère fleurie opposable à un champ de colza très facile à contaminer.

Conclusion

De nouvelles technologies ont permis de découvrir un monde que nous ignorions et qui nous est indispensable pour vivre : le microbiote humain. La description et

la compréhension du fonctionnement du microbiote cutané nous permettent d'envisager des traitements "biocosmétiques" de la peau et une utilisation plus réduite de l'antibiothérapie dans les années à venir, simplement en rééquilibrant les populations bactériennes présentes ou en brouillant leur communication pour perturber leur cohésion.

L'ajout de composés sur la peau, tel que le pratiquent la cosmétique et la dermatologie depuis des siècles, modifie *de facto* le paysage bactérien en changeant la diète et les conditions de vie de ces dernières. Ainsi, l'eau, les oligoéléments, les sucres et les sources azotées impactent directement l'équilibre bactérien de notre peau. Il en est de même des bactéries de l'environnement qui font réagir nos défenses cutanées. Cette dernière possibilité constitue une stratégie générale d'action. L'application d'une biomasse, une bactérie tuée, venant de l'environnement qui va permettre à chaque peau de réagir afin de corriger certains déséquilibres bactériens en est un exemple. Des voies plus spécifiques sont également en train d'apparaître comme l'utilisation de

sucre ou d'oligoéléments particuliers, voire de composés pouvant perturber la communication bactérienne pour fragiliser la cohésion des biofilms.

L'intérêt et l'efficacité de ces voies d'action pourront être évalués en temps réel grâce à de nouvelles technologies de description du microbiote cutané en cours de développement utilisant soit des nanopores (MinION – Nanopore Technologies), soit des kits de mesure (µBiome, États-Unis). Cela nécessite au préalable la définition de marqueurs pertinents et sensibles qui pourront être mesurés rapidement et que nous pourrions éventuellement corriger en utilisant les stratégies décrites ci-avant.

Notre peau et notre microflore sont à l'image de la terre et des plantes que l'on souhaite cultiver : si l'on ne pratique pas certaines corrections, des amendements, les plantes souhaitées ne pousseront pas et les mauvaises herbes s'installeront, d'où la nécessité de "cultiver notre jardin" et celui de notre microflore cutanée n'y échappe pas.

BIBLIOGRAPHIE

1. <http://hmpdacc.org>
2. CLAESSON MJ, WANG Q, O'SULLIVAN O *et al.* Comparison of two next-generation sequencing technologies for resolving highly complex microbiota composition using tandem variable 16S rRNA gene regions. *Nucleic Acids Res*, 2010; 38:e200.
3. STACKEBRANDT E, GOEBEL BM. Taxonomic note: a place for DNA-DNA reassociation and 16S rRNA sequence analysis in the present species definition in bacteriology. *Int J Syst Bacteriol*, 1994;44:846-849.
4. <http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/full/nature19355.html>
5. BASSLER BL. How bacteria talk to each other: regulation of gene expression by quorum sensing. *Curr Opin Microbiol*, 1999;2:582-587.
6. GRICE EA, SEGRE JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*, 2011;9:244-253.
7. VOLZ T, SKABYTSKA Y, GUENOVA E *et al.* Nonpathogenic bacteria alleviating atopic dermatitis inflammation induce IL-10-producing dendritic cells and regulatory Tr1 cells. *J Invest Dermatol*, 2014;134:96-104.
8. STEVENSON A, CRAY JA, WILLIAMS JP *et al.* Is there a common water-activity limit

for the three domains of life? *ISME J*, 2015;9:1333-1335.

9. MARTIN R, HILAIRE P. Inventors. Preparation of cosmetic active principles by culturing vitreoscilla on thermal water and compositions comprising them. 2006.
10. DE TONI CH, RICHTER MF, CHAGAS JR *et al.* Purification and characterization of an alkaline serine endopeptidase from a feather-degrading *Xanthomonas maltophilia* strain. *Can J Microbiol*, 2002;48:342-348.
11. MARTIN R, HENLEY JB, SARRAZIN P *et al.* Skin microbiome in patients with psoriasis before and after balneotherapy at the Thermal Care Center of La Roche-Posay. *J Drugs Dermatol*, 2015;14: 1400-1405.
12. SEITE S, FLORES GE, HENLEY JB *et al.* Microbiome of affected and unaffected skin of patients with atopic dermatitis before and after emollient treatment. *J Drugs Dermatol*, 2014;13:1365-1372.

S. Seite et R. Martin sont employés par L'Oréal, mais n'ont aucun intérêt financier dans la société.

LA ROCHE-POSAY
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

LIPIKAR AP+

Peaux sèches, prurigineuses ou à tendance atopique

HYGIÈNE

Diminue le genre staphylococcus dès la douche.

Zones lésées

PROTOCOLE :
> 32 patients, 9 hommes et 23 femmes âgés de 18 à 61 ans.
> Durée de la dermatite atopique : de 6 mois à 47 ans, SCORAD moyen : 30
> LIPIKAR SYNDET AP+ : 1/jour, pendant 14 jours en monothérapie (sans aucun traitement ou émollient)
> Prélèvements de microbiome à J0 et J14

SOIN

Rééquilibre le microbiome pour espacer les crises.

Zones lésées

PROTOCOLE
> 60 patients atopiques
> De J0 à J28 : 2 applications/ jour de LIPIKAR BAUME AP+
> Analyse du microbiome cutané

I Revues générales

Prise en charge des maladies rares de la peau

RÉSUMÉ : Les maladies rares de la peau sont très nombreuses. La France est leader en Europe pour la prise en charge de ces pathologies grâce à un plan national et des centres de référence et de compétences. Celle-ci varie selon la maladie en cause mais présente des caractéristiques communes, comme une approche personnalisée, pluridisciplinaire et pluriprofessionnelle.

À la prise en charge classique, qui comprend l'établissement du diagnostic, la recherche de complications et la mise en place du traitement, il sera nécessaire d'ajouter, si cela est possible, un volet social, psychologique et de l'éducation thérapeutique. Cela se justifie par un impact fort de la maladie sur la qualité de vie et sur la vie au quotidien.

La prise en charge des ichtyoses héréditaires est un bon exemple de la conduite à tenir vis-à-vis d'une maladie rare de la peau.



J. MAZEREEUW-HAUTIER, N. JONCA, A.-M. TRANIER, E. MAY, I. DREYFUS
Centre de référence des Maladies rares de la peau,
Hôpital Larrey, Service de Dermatologie,
TOULOUSE.

■ Les maladies rares

Une maladie est considérée comme rare si sa prévalence est inférieure à 1/2 000 individus. En dermatologie comme dans d'autres spécialités, il existe de nombreuses maladies rares, probablement plus de 4 000. Il s'agit de maladies le plus souvent d'origine génétique, qui débutent habituellement dans l'enfance et entraînent des anomalies de la peau, des muqueuses et/ou des cheveux et des ongles.

La France est leader en Europe pour la prise en charge des maladies rares grâce à un plan national "maladies rares". Ce plan national a débuté en 2004 par le plan n° 1. Le plan n° 3 est en cours d'élaboration. Ces plans ont permis la labellisation de centres experts dits "centres de référence", regroupés en filière (filière dermatologique : FIMARAD) et travaillant avec des centres de compétences répartis sur le territoire français. Les missions de ces centres sont d'assurer

au patient une prise en charge experte et un accès au diagnostic. Les centres ont également des missions de recherche et d'enseignement. Ils travaillent en lien étroit avec les associations de patients.

La prise en charge d'un patient atteint de maladie rare varie en fonction de la maladie en question. Cependant, quelle que soit la maladie, la prise en charge doit répondre au même "cahier des charges" et présente de nombreux points communs. En particulier, cette prise en charge doit être personnalisée. La première étape consiste à établir le diagnostic de la maladie. La dermatologie est une spécialité dans laquelle les signes cliniques ont une grande importance pour établir le diagnostic. Des examens complémentaires sont cependant parfois nécessaires.

Si la maladie est génétique, l'analyse génétique est réalisée lorsque cela est possible. La prise en charge du patient est habituellement pluridisciplinaire

(plusieurs spécialistes sont nécessaires à la prise en charge car il y a souvent plusieurs organes atteints) et pluriprofessionnelle (infirmière, psychologue, assistante sociale, pharmacien, par exemple). Cela nécessite un effort important de coordination du parcours de soins, que le patient décrit comme “le parcours du combattant”. Un accompagnement personnalisé est nécessaire en raison d’un impact fort de la maladie sur la vie du patient, incluant l’évaluation de la qualité de vie ainsi qu’une prise en charge psychologique et sociale.

Nous ne pouvons pas, dans cet article, décrire les spécificités de la prise en charge de toutes les maladies rares de la peau. Nous avons donc choisi de prendre pour exemple la prise en charge des ichtyoses héréditaires, pour lesquelles notre centre a développé une expertise particulière.

■ Les ichtyoses

Les ichtyoses héréditaires forment un groupe d’affections génétiques rares (nombre de cas – hors formes légères – estimé à 850 sur le territoire français), pour lesquelles il existe un trouble de la différenciation épidermique conduisant à la présence de squames sur l’ensemble du corps (**fig. 1**), parfois associées

à d’autres signes cliniques comme une érythrodermie. Il s’agit de maladies monogéniques dues à des mutations de gènes impliqués dans la formation de la barrière épidermique (plus de 50 gènes identifiés à ce jour).

Les ichtyoses doivent être classées selon l’aspect clinique de la peau et sont subdivisées en deux grands groupes : les ichtyoses non syndromiques et les ichtyoses syndromiques (avec anomalies extra-cutanées) [1]. Les ichtyoses non syndromiques comprennent des formes communes, comme l’ichtyose vulgaire ou l’ichtyose liée à l’X, et des formes plus rares, comme les ichtyoses kératinopathiques et les ichtyoses congénitales autosomiques récessives (ARCI).

■ La prise en charge

1. Établissement du diagnostic

Le diagnostic d’une ichtyose est un diagnostic clinique qui ne nécessite aucun examen complémentaire. En revanche, le diagnostic étiologique requiert, après une orientation clinique spécialisée, la réalisation d’examens complémentaires de biologie et de génétique. Les analyses biologiques font appel à des techniques immunohistologiques et histo-enzymologiques, réalisées sur des

biopsies cutanées. Rapides à réaliser, elles donnent des indications sur l’identité du gène impliqué dans l’ichtyose d’un patient donné et permettent d’orienter le choix des mutations à rechercher en priorité. Par exemple, on connaît actuellement 9 gènes en cause dans les ARCI, parmi lesquels le gène *TGM1* (transglutaminase 1) qui est le plus souvent muté. Le résultat du test histo-enzymologique d’activité de la transglutaminase 1 permettra donc d’orienter l’analyse génétique vers le séquençage du gène correspondant ou vers le séquençage “en cascade” des autres gènes en cause dans les ARCI.

Les analyses génétiques sont réalisées par séquençage moléculaire selon la technique classique de Sanger, à partir d’ADN extrait de prélèvements sanguins. Cependant, on utilise actuellement de plus en plus couramment le séquençage de nouvelle génération (NGS). Particulièrement intéressant dans le cas des ichtyoses, ce dernier permet de couvrir simultanément un grand nombre de gènes et d’accélérer la procédure de diagnostic. La technique de Sanger reste alors utilisée pour le séquençage ciblé de gènes et la confirmation des mutations identifiées par NGS. Ces analyses biologiques et génétiques ne sont disponibles que dans certains centres spécialisés comme le nôtre [2].

2. Recherche et prise en charge des complications éventuelles

La présence de complications doit être recherchée lors du diagnostic, puis au cours du suivi. Elle fait appel à d’autres spécialistes d’organes, dans le cadre d’un parcours de soins coordonné. Il s’agit de complications ophtalmologiques (en particulier en cas d’ectropion), de carences en vitamine D ou de surdité (due à l’accumulation de squames formant des bouchons dans les conduits auditifs). Les complications des ichtyoses syndromiques varient selon la forme en cause (anomalie neurologique, ORL, etc.).



Fig. 1.

I Revues générales

3. La prise en charge thérapeutique

Le traitement des ichtyoses reste à ce jour uniquement symptomatique et vise à réduire l'épaisseur des squames, à améliorer l'aspect de la peau, à réduire les symptômes permanents à type d'inconfort cutané, de prurit et de douleurs de la peau.

Ce traitement consiste en la réalisation de bains puis en l'application d'émollients ou de kératolytiques, et ce au minimum 1 fois par jour, plus souvent dans les formes sévères. Il n'existe pas un émollient ou un kératolytique qui soit à recommander plus qu'un autre. Le choix dépend de l'aspect de la peau (les patients avec érythrodermie ont une peau sensible et utilisent des émollients simples, les patients avec squames épaisses utilisent des kératolytiques). Ces produits sont en général bien tolérés, à condition d'être bien choisis et d'être appliqués au bon endroit (pas de kératolytiques dans les plis ou sur les zones fragiles comme le visage, contre-indication à l'utilisation d'acide salicylique chez l'enfant, par exemple). Le choix dépend aussi de l'avis du patient qui, avec le temps, devient expert de sa maladie. Le coût intervient également dans le choix du traitement. En effet, il existe peu de produits remboursés. Sont remboursés en France les génériques du groupe Dexeryl appelés "Médicaments du groupe générique glycérol 15 % + vaseline 8 % + paraffine liquide 2 %" et les préparations magistrales dans la limite de leur composition (circulaire du 05/11/2008 – Caisse nationale d'Assurance maladie).

Dans notre centre, nous avons mis en place un entretien thérapeutique réalisé par le pharmacien du centre, en synergie avec la consultation médicale, et ce afin d'identifier les besoins du patient et d'optimiser la formule de la (ou des) préparation(s) magistrale(s) prescrite(s) (galénique de l'émollient, pourcentage de l'agent kératolytique, etc.). Nous avons également mis en place des enve-

loppements (comme réalisés dans certaines cures thermales) : après un bain, l'ensemble de la peau est recouverte de grandes quantités de crèmes émoullientes, puis enveloppée dans un film plastique laissé en place 1 heure sous une couverture. Ce soin permet d'obtenir une hydratation intense qui va procurer au patient un confort de plusieurs jours (voire plusieurs semaines) et lui permettre d'alléger les soins locaux. Il se déroule dans un contexte de détente. Il peut être couplé à une séance d'éducation thérapeutique. En cas de prurit intense, il est aussi possible de réaliser des *wet wraps* avec des émoullientes (application de bandages humides imbibés de crème hydratante).

Les formes sévères nécessitent habituellement d'ajouter à ce traitement local un traitement par voie orale par acitrétine (Soriatane®). Ce traitement nécessite un bilan préalable (incluant notamment un bilan hépatique, lipidique, un bilan radiologique osseux et un β -HCG chez la femme en âge de procréer). Le traitement ne peut être prescrit qu'avec un remplissage strict du carnet de suivi du patient et un suivi régulier est nécessaire. Il peut être utilisé dès l'enfance dans les formes sévères. Il existe peu d'études sur la tolérance à long terme mais elle semble bonne. Ce traitement est en revanche strictement contre-indiqué chez la femme en âge de procréer (contraception obligatoire), avec une grossesse "interdite" dans les 2 années qui suivent l'arrêt du traitement.

Dans le futur, la compréhension des mécanismes biologiques secondaires aux mutations génétiques et conduisant aux signes cliniques de l'ichtyose pourrait permettre d'identifier de nouvelles thérapies.

4. L'évaluation de la qualité de vie

Les patients atteints d'ichtyose présentent généralement une altération importante de leur qualité de vie (QDV) [3-7]. La QDV peut se définir comme étant "la satisfaction ressentie par un

sujet dans les différents domaines de la vie" [8]. Cette donnée n'est pas évaluée par les techniques d'évaluation médicales traditionnelles et n'est habituellement pas corrélée aux autres paramètres d'évaluation classiques comme la sévérité de la maladie. La QDV varie fortement entre les individus mais les ichtyoses sont invalidantes en raison de l'aspect de la peau, des symptômes permanents à type de prurit et de douleurs de la peau, des contraintes liées au traitement, des complications associées, de l'absence de reconnaissance de cette maladie orpheline et de la minimisation de son impact au quotidien.

Nous avons montré que les facteurs associés à une QDV altérée dans l'ichtyose étaient le sexe féminin, l'importance des squames et du prurit [5]. L'évaluation de la QDV permet de repérer les patients ayant besoin d'une aide et de définir le type d'aide : aide psychologique, prise en charge thérapeutique intensifiée, éducation thérapeutique, aide pratique dans la vie quotidienne, aide à l'orientation professionnelle, etc. Elle permet d'orienter notre pratique, notre discours et notre prise en charge. Idéalement, il convient d'utiliser un questionnaire spécifique de la maladie étudiée, comme celui créé dans l'ichtyose par notre équipe [9].

5. La prise en charge psychologique

Le suivi psychologique représente une part essentielle de la prise en charge du patient atteint de maladie rare et de sa cellule familiale. Les maladies rares de la peau, comme les ichtyoses, ont un impact psychologique très fort sur les patients, leur famille et parfois aussi également sur le personnel soignant. Il est lié à la fois au caractère chronique et orphelin de la maladie, à la douleur physique et psychologique et à l'image corporelle qu'ont les patients d'eux-mêmes et qu'ils renvoient à l'entourage.

La méconnaissance de l'ichtyose dans la population générale suscite questionnement, compassion mais aussi inquiétude

SORIATANE[®] 10 mg 25 mg gélules

acitrétine

Faire peau neuve



MODALITÉS DE PRESCRIPTION DE SORIATANE[®] (acitrétine) :

- prescription initiale annuelle réservée aux dermatologues ;
- renouvellement de la prescription par tout médecin dans la limite d'un an au terme duquel une nouvelle prescription par un dermatologue est requise.

Formes sévères de psoriasis en monothérapie ou associé à la puvathérapie.

Dermatoses liées à des troubles sévères de la kératinisation (telle que les ichtyoses graves, certaines kératodermies palmoplantaires, la maladie de Darier...).

Formes sévères de lichen-plan en cas d'échec des thérapeutiques habituelles.

Dans les formes sévères de psoriasis, SORIATANE[®] est un traitement par voie générale de 2^e intention, le méthotrexate restant le traitement de référence. Pour les dermatoses liées à des troubles sévères de la kératinisation, SORIATANE[®] est un traitement de 1^{re} intention en cas d'échec du traitement topique seul basé sur l'utilisation quotidienne des émoullients.⁽¹⁾

Médicament **TÉRATOGENE** : dans le cadre du Programme de Prévention de la Grossesse une contraception efficace est obligatoire.

Pour plus d'informations sur ce médicament, consulter la base de données publique des médicaments à l'adresse suivante : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

(1) Avis de la commission de transparence du 15 octobre 2014.



INSPIRÉ PAR VOUS, DÉVELOPPÉ PAR NOUS.

Revue générale

POINTS FORTS

- Les maladies rares sont nombreuses, leur prise en charge comprend des points communs.
- Elles ont habituellement un impact fort sur la qualité de vie.
- La prise en charge doit être personnalisée, pluridisciplinaire et pluriprofessionnelle.
- Elle doit comprendre un versant social et psychologique et être en lien avec les associations de patients.

et fréquemment rejet. Certaines périodes de la vie sont particulièrement sensibles sur le plan psychologique :

- la naissance et la période néonatale où le premier contact parents-enfants peut être affecté par la peau anormale du nouveau-né ;
- le début de la scolarisation ;
- l’adolescence avec toutes les difficultés inhérentes aux maladies chroniques et amplifiées par l’atteinte de l’image corporelle et de l’estime de soi.

Le soutien du patient et de sa famille est donc essentiel, et ce tout au long de la vie.

6. L'éducation thérapeutique du patient

L'éducation thérapeutique du patient (ETP), selon la définition de l'Organisation mondiale de la Santé, est un processus continu de soins médicaux centrés sur le patient, permettant aux personnes affectées par des maladies chroniques et à leurs familles de mieux connaître et gérer leur affection, ainsi que d'en prévenir autant que possible les complications afin d'acquiescer au quotidien une autonomie avec une amélioration de leur qualité de vie.

L'ETP dans les maladies a été mise en place dans quelques centres spécialisés comme le nôtre. Dans l'ichtyose, le programme d'ETP mis en place a pour objectif d'aider le patient à acquiescer les

connaissances (au sujet de la maladie et des traitements) et les compétences d'auto-soin qui lui sont nécessaires afin d'améliorer sa vie au quotidien avec la maladie. Après réalisation d'un diagnostic éducatif individuel et le choix conjoint de micro-objectifs, le programme personnalisé pour un patient sera réalisé par l'alternance d'entretiens individuels et d'ateliers collectifs, en utilisant des outils éducatifs adaptés (image du mur, chromosomes virtuels, atelier de préférence galénique, métaplan, *brainstorming*, théâtre forum, arbre de vie...). Une évaluation des acquis réalisés, ainsi que du bénéfice apporté en termes d'amélioration de la QDV du patient, est réalisée en fin de programme.

7. La prise en charge sociale

Elle est très souvent ressentie comme douloureuse par le patient. La méconnaissance de la maladie et la difficulté à remplir de manière adéquate les dossiers entraînent de nombreux refus de prestations. La nécessité d'effectuer des recours, de se confronter sans cesse à l'incompréhension est très mal vécue par les patients. Un entretien, puis un suivi par une assistante sociale connaissant les problématiques des maladies rares, est d'une grande aide pour les malades et leur famille. Cette prise en charge sociale, variable selon la maladie, peut comprendre une reconnaissance du handicap, des aides comme l'allocation

enfant ou adulte handicapé, la reconnaissance de travailleur handicapé, la carte d'invalidité, la prise en charge du coût des crèmes non remboursées par le régime général.

8. Évaluation du retentissement de la maladie sur l'école et la vie professionnelle

Le retentissement de la maladie sur la vie à l'école et la vie professionnelle doit être abordé avec les patients ou les familles. En effet, ce retentissement est habituellement important, comme montré dans une enquête récente [7]. Une aide peut être apportée aux patients sous la forme d'intervention en milieu scolaire pour expliquer la maladie. Sur le plan professionnel, les patients doivent être orientés de manière adéquate. Par exemple, dans l'ichtyose, il est difficile d'avoir un métier en contact avec le public, un métier dans l'alimentaire (perte de squames) ou en atmosphère trop chaude (malaises) ou trop froide.

9. Le réseau de soins

Il est important que les patients puissent être vus au moins une fois par an dans un centre de référence, et ce afin de pouvoir bénéficier d'une prise en charge globale et personnalisée, comme décrite ci-dessus. Cette prise en charge doit se faire en collaboration étroite avec les acteurs de proximité, comme les médecins traitants et spécialistes, mais aussi les infirmières. Ces dernières ont un rôle de formation de leurs collègues de ville, notamment pour les soins cutanés complexes.

10. Les associations de patients

Les associations de patients jouent un rôle très important dans la prise en charge des maladies rares. Elles contribuent à améliorer l'accès des patients aux informations, au réseau de centres de référence. Elles facilitent le partage d'expérience quant à la vie quotidienne et aux problèmes rencontrés.

I Revues générales

Patients présentant des excoriations cutanées auto-provoquées : excoriations “psychogènes” ou trouble factice (“pathomimie”) ?

RÉSUMÉ : Cette mise au point a pour but de nommer précisément les différentes lésions cutanées auto-provoquées, et en particulier de ne pas employer le terme “pathomimie”, actuellement remplacé dans la littérature par celui de “trouble factice”, pour tout tableau de lésions cutanées faites par le patient lui-même.

Le nom “d’excoriations” (du latin *ex-coriare* : s’enlever le cuir) s’applique à une simple description clinique : lésion résultant de l’attaque traumatique de la surface de la peau (traumatisme subi ou agi par le patient). Provoquée par le patient, cette lésion est en lien avec une souffrance psychique ou une maladie mentale.

Qu’il s’agisse d’excoriations psychogènes ou de trouble factice (et nous garderons donc ce terme à la place de pathomimie), le trouble psychiatrique sous-jacent et parfois premier est important à reconnaître, car il module la prise en charge par le dermatologue et conditionne des attitudes thérapeutiques différentes. Deux cas cliniques sont présentés ci-après.



N. FETON-DANOU¹, R. MALET²

¹ Service de Dermatologie, Hôpital Bichat, PARIS.

² Cabinet de Dermatologie, PARIS.

Le vaste cadre des lésions cutanées auto-provoquées regroupe, selon que le geste sur la peau est tenu secret ou non, d’une part la simulation et le trouble factice, d’autre part les excoriations psychogènes aux côtés de la trichotillomanie (et onychotillomanie), les scarifications et les automutilations.

L’étymologie parlante du terme ancien “pathomimie cutanée” – lésion artificielle qui mime une dermatose et qui est donc fabriquée par le patient lui-même – a de fait envahi confusément ce champ des dermatoses auto-provoquées. Ainsi, tout patient qui crée lui-même ses lésions, que le geste soit reconnu ou tenu secret, dans un contexte délirant ou non, est malheureusement souvent étiqueté

“pathomime”. Or, une lésion cutanée provoquée n’est pas forcément un trouble factice (“pathomimie”) qui correspond à une souffrance psychopathologique particulière, et donc n’est pas “pathomime” qui veut ! Mimer une dermatose requiert des connaissances médicales, qu’elles soient acquises professionnellement ou de plus en plus actuellement copiées sur Internet. Cette action de mimer peut être le support d’une tricherie délibérée comme dans les simulations. C’est pourquoi le terme “trouble factice” est préférable à celui de “pathomimie”, permettant de bien différencier ce tableau singulier des simulations.

L’ESDaP (Société Européenne de Dermatologie et Psychiatrie) a réalisé un

très beau travail de classification de ces lésions cutanées auto-provoquées [1]. Établir ces distinctions nosographiques, cliniques et psychopathologiques permet de mieux comprendre la souffrance psychique sous-jacente et d'adresser à bon escient, et au bon moment, à un confrère psychiatre ou psychologue, tout en gardant un lien patient-dermatologue indispensable.

Ainsi, des érosions ou ulcérations cutanées, encore une fois simples descriptions cliniques, peuvent se voir au cours de situations variées [2]: délire d'infestation parasitaire où le patient cherche à extraire par tout moyen le parasite allégué [3], trouble de la perception de l'image corporelle type "dysmorphophobie" où les obsessions idéatives sur la moindre anomalie cutanée entraînent une compulsion "à corriger cette anomalie perçue comme plus ou moins monstrueuse" et ainsi abîmer plus ou moins profondément la peau. Mais aussi ces érosions ou ces ulcérations peuvent se voir lors de l'arrachage répété et minutieux de lésions dermatologiques préexistantes ou de discrètes imperfections comme dans les excoriations dites "psychogènes", ou lors de la création *ex nihilo* de lésions cutanées plus souvent à type d'ulcérations du patient souffrant d'un trouble factice qui cherche inconsciemment à jouer le rôle de malade.

Alors, excoriations psychogènes ou trouble factice? Les deux cas présentés ici sont volontairement mis en parallèle pour relever les différences cliniques, psychopathologiques et thérapeutiques (en particulier pour adresser le patient à un confrère psychiatre ou psychologue). La spécificité des patients souffrant d'un trouble factice sera ainsi soulignée.

Cas n° 1: excoriations psychogènes

M. Y. est adressé à la consultation hospitalière de dermatologie par un collègue dermatologue pour une prise en

charge "psychosomatique" d'érosions et d'ulcérations cutanées des membres et du visage (**fig. 1**). Les soins dermatologiques adaptés, réitérés, utilisant cicatrisants, antibiotiques locaux lors de surinfections et pansements occlusifs entraînent la cicatrisation des lésions, mais le geste d'arrachage consciencieux, quotidien, que le patient ne peut retenir, apporte parfois de véritables lacérations dont il a honte et qui le handicapent dans sa vie affective et socio-professionnelle. L'arrachage est plus ou moins profond selon les périodes de plus ou moins grande tension dans sa vie, dit-il, et il n'arrive plus à sortir de ce cercle vicieux progressivement installé depuis 4 ans.

Cet ingénieur de 48 ans, qui parle facilement, reconnaît d'emblée être à l'origine du geste d'arrachage des croûtes qui se forment et dit qu'il ne peut s'arrêter que lorsqu'il a vraiment mal. Ce geste s'est installé, raconte-t-il, après une année sabbatique, au moment de la reprise du travail dans une entreprise de laquelle il avait souhaité s'éloigner en temps et en distance géographique (long voyage à plus de 10 000 km). Ce geste lui rappelle son antécédent de trichotillomanie (TTM) des sourcils à l'âge de 20 ans lorsqu'il préparait les concours d'ingénieur, TTM qui s'était résolue spontanément en même temps que ses premières rencontres amoureuses et son premier travail. Aujourd'hui, son épouse et sa famille lui disent d'arrêter de se gratter, sans succès... Ses collègues de travail ne lui



Fig. 1.

font pas de remarques, mais il s'isole de lui-même, travaillant chez lui lorsque les lésions deviennent trop visibles. Les différents médecins consultés ont tous conseillé une prise en charge psychothérapeutique, conseils qu'il n'a pas suivis, persuadé qu'il arriverait tout seul à stopper ce geste délétère et mettant un point d'honneur à cela.

Les consultations successives ont renouvelé les traitements dermatologiques antérieurs appropriés. Et je me suis attachée à sa motivation récente de demande à être aidé pour ce geste, réalisant la spirale dont il ne pouvait finalement pas sortir tout seul, et à son questionnement sur le lien souffrance psychique-lésions dermatologiques pour lequel il me réinterrogera à chaque consultation, abandonnant peu à peu ses doutes. Je lui ai souligné le caractère impérieux, ritualisé et répétitif matin et soir (ce qui définit le comportement compulsif) du geste dont il retire un soulagement dans les moments de tension, ainsi que son retentissement corporel important. J'ai aussi, lors des différentes consultations, recherché un trouble dépressif associé. Nous avons convenu de façon simple un "travail" sur le geste en mettant en place des alternatives au grattage (déplacement du geste sur un objet, manœuvres de massage plus qu'arrachage, choix d'une zone à laisser au repos). Reconnaisant des symptômes dépressifs, et réalisant progressivement le poids et la portée de ce geste ancien, ancré dans son histoire, retentissant sur son image corporelle et dans ses relations affectives et sociales, il accepte d'en parler et de consulter un confrère psychiatre.

Ce patient est traité par IRSS (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine). Il revient régulièrement en consultation dermatologique et me dit "*aller mieux, entrevoir le bout du tunnel*", même si de nombreuses lésions persistent. Elles sont toutefois nettement atténuées en profondeur, et pour lui, la profondeur des ulcérations est un baromètre de sa souffrance psychique. Il en est satisfait

I Revues générales

et regrette seulement de ne pas avoir été pris en charge plus tôt. Soulignons ses premières réticences à cette démarche.

■ Cas n° 2 : trouble factice

M^{me} X. est adressée à la consultation hospitalière de dermatologie par le service d'ORL, amené à prendre en charge cette patiente de 59 ans qui présente une ulcération de la région mentonnière droite suspecte de néoplasie. Le scanner objective l'ulcération venant au contact de l'os mandibulaire, avec augmentation des parties molles, sans atteinte osseuse associée. Il s'agit d'une récidive : quelques mois auparavant, elle a subi une exérèse pour suspicion de carcinome. L'histologie révèle une lésion scléreuse inflammatoire non spécifique, sans prolifération tumorale. Cette patiente, célibataire, est infirmière en service de soins pour personnes âgées. Elle est aussi, dit-elle, la mieux placée pour s'occuper de ses vieux parents, car la seule de sa fratrie, soignante, et sans charge de famille.

Au décours de multiples consultations dans le service ORL, puis en dermatologie, rapprochées dans le temps, devant cette lésion apparue semble-t-il assez brutalement, de début difficile à déterminer, d'emblée creusante et guérissant rapidement sous pansement occlusif, et devant l'interrogation perplexe des médecins qui l'écoutent patiemment, sans jugement, cherchant à comprendre l'installation de cette ulcération dans son contexte de vie, elle finira spontanément et avec beaucoup d'émotion par dire ce qu'elle cachait, qu'elle "*trituration profonde*" cette zone et qu'elle traverse depuis quelques mois une période de perte (changement de poste de travail) et de deuil (décès d'une tante qu'elle accompagne jusqu'à la mort). Elle est sidérée de réaliser qu'elle crée une telle lésion, et de le faire car elle est dans une grande souffrance psychique qu'elle n'a pu exprimer ni dans sa famille ni dans son entourage, n'ayant que quelques connaissances sans véritable amitié.



Fig. 2.

Après plusieurs mois de consultations et examens complémentaires, elle se livre ainsi dans sa solitude, émue, désarmée et gênée. Elle comprend l'importance capitale de débiter une psychothérapie et souhaite recontacter une psychologue thérapeute qui l'avait suivie quelque temps 10 ans auparavant. Je revois cette patiente une fois 3 ans plus tard pour discuter d'une reprise esthétique de la cicatrice déprimée, anfractueuse, et l'adresse à un plasticien qu'elle ne consultera pas. Cette patiente rechute après 6 années (fig. 2) suite, dit-elle, à l'AVC de son père l'obligeant à un placement en maison médicalisée de long séjour, maladie paternelle qui sera suivie de disputes familiales. Selon ses propres mots, se sentant déstituée par son frère de sa place de "*référént familial*", elle se met à distance de sa famille (mère, frères et sœurs) et s'efface sans rompre totalement les liens.

Elle consulte à nouveau à l'hôpital 6 mois plus tard dans le service ORL. Ayant une fois encore caché son geste, un scanner est réalisé qui objective une lésion fibrosante sans image tumorale. Les praticiens du service ORL stoppent les investigations et l'adressent à nouveau en dermatologie. Elle me consulte en énonçant "*je suis dans la répétition et je sais clairement ce qui se passe*". Après 2 mois de traitement local associant cicatrifiant et dermocorticoïde, l'ulcération est moins profonde, la zone fibreuse est plus souple. M^{me} X. souligne : "*Je me sens très soutenue par ce suivi dermatologique. Dire que je me fais ça ! Ce qui a été le plus important, c'est de pouvoir le dire et que vous l'entendiez.*"

■ Commentaires

Hormis la présence d'ulcérations et la nécessité d'une prise en charge psychiatrique, ces deux patients ne se ressemblent pas et la prise en charge dermatologique pour amener le patient à consulter en psychiatrie est différente. Toutes les dermatoses auto-provoquées ont en commun un geste délétère (gratage, morsure, brûlure...) sur la peau qui traduit une souffrance psychique souvent importante, parfois profonde et ancienne. La comorbidité psychiatrique, la personnalité sous-jacente et le sens de ce geste sont variables.

La première question à se poser est le caractère secret ou non du geste. Le geste reste caché de tous, soit dans les simulations où la recherche volontaire d'un bénéfice souvent matériel est mise en avant, soit dans les troubles factices où le patient n'attend aucun bénéfice matériel mais où la recherche d'un "certain profit de cette situation" est inconsciente et se résume vraisemblablement au fait de "jouer le rôle de malade" et d'être enfin regardé, objet d'attention.

1. Le trouble factice (cas n° 2)

Il est aujourd'hui classé dans le DSM-5 [4] dans la catégorie "Troubles à symptomatologie somatique et apparentés" aux côtés du trouble de conversion, de la crainte excessive d'avoir une maladie... Il s'agit d'un groupe caractérisé par la prééminence des symptômes somatiques. De façon schématique, sur le plan psychiatrique, tout se joue dans l'enfance, où l'enfant en situation de carence affective (mal aimé, abandonné...) ne va se sentir regardé et aimé que lorsqu'il est malade.

La présence d'une maladie est l'occasion de devenir enfin sujet d'attention des autres, et ce même sujet confronté à l'âge adulte à des moments de séparation ou de deuil, qui sont des moments de carence affective, désirera inconsciemment rejouer "cette scène médicale" où

POINTS FORTS

■ Excoriations psychogènes

- Repérer les situations émotionnelles.
- Proposer des alternatives au grattage.
- Rechercher un trouble dépressif.
- Susciter et proposer l'aide psychothérapeutique.

■ Trouble factice

- Valoriser le patient.
- Ne pas être intrusif.
- L'amener à parler, pas seulement de sa lésion mais aussi de lui.
- Ne pas abandonner le malade.
- Ne pas oublier le risque élevé de suicide.

il s'est senti reconnu et aimé, et à cette fin provoquera lui-même ses lésions. Dans ce même scénario infantile, à l'opposé du parent qui délaisse l'enfant, le médecin fait figure de personne attentionnée et bonne, et il n'est pas rare, en miroir, que ces sujets choisissent plus tard une profession de soignant où ils se dévoueront corps et âme.

Sur le plan psychopathologique, on retrouve les éléments suivants, bien illustrés par cette observation : masochisme (gravité des lésions auto-provoquées), pauvreté relationnelle (peu ou pas d'amis, solitude), faible estime de soi ("villain petit canard"), peur d'être mal jugé avec risque de dépression et tentative de suicide.

Sur le plan de la personnalité, il s'agit le plus souvent de sujets dits "borderline" caractérisés par l'instabilité affective, l'extrême vulnérabilité à la perte d'affection et l'impulsivité [5]. Il s'agit d'une souffrance particulièrement grave et ancienne (enfance) où le patient, avec ces lésions bizarres et rebelles aux traitements qui mettent les médecins en échec de guérison, a très peur d'être brutalement démasqué, ce qui risquerait de lui faire perdre la face et l'amener au suicide [6, 7].

Le challenge pour le dermatologue est donc d'amener progressivement

le patient à parler lui-même, comme M^{me} X., de son geste quand il se sentira soutenu, non jugé, sans rien forcer de l'aveu, mais en montrant aussi que le médecin devant cette lésion si particulière n'est pas dupe, en soulignant à demi-mots qu'il y a peut-être une part involontaire d'aggravation des lésions, ce qui laisse supposer une part de responsabilité du patient sans le culpabiliser. C'est une entreprise difficile qui partage réussites et échecs, et le patient peut s'échapper, emmuré dans son silence et sa détresse, dans l'errance médicale [8].

Quand une prise en charge psychiatrique peut être assurée, elle n'exclut pas la récurrence, le mode de fonctionnement étant profondément ancré, mais l'appel à l'aide du patient, lui, est plus rapide et aisé, et peut éviter l'effondrement. Comme traitements psychothérapeutiques, peuvent être indiqués : les psychothérapies de type entretiens avec des objectifs simples sur le plan socio-affectif du fait de la pauvreté relationnelle de ces patients, les approches corporelles (relaxation, massages) aidant à "une reconstruction" des limites corporelles fragiles. Des médicaments peuvent être associés en cas de trouble dépressif et/ou anxieux. Il s'agit de patients difficiles. Insistons sur l'importance d'intervenir à plusieurs, d'associer différents trai-

tements et de travailler ensemble de façon cohérente [9]. Le rôle du dermatologue est d'accompagner ces patients sans multiplier les examens agressifs, ce qui renforcerait leur masochisme, sans se décourager ni les laisser tomber, ce qui renforcerait leur sentiment d'abandon [10].

2. Les excoriations psychogènes (cas n° 1)

Elles sont classées aujourd'hui dans le DSM-5 [4] dans le chapitre "Troubles obsessionnels compulsifs et troubles connexes", aux côtés de la trichotillomanie, de l'onychotillomanie, du trouble dysmorphophobique (BDD, ou *Body dysmorphic disorder*) : c'est un groupe caractérisé par les obsessions persistantes et les comportements répétitifs. Le geste n'est pas tenu secret et rapidement, voire d'emblée, reconnu par le patient : "*C'est moi qui me fais ça.*" Et pourtant, la prise en charge est souvent tardive dans l'évolution de la pathologie car le patient, souvent honteux, hésite à consulter. La demande d'aide survient après plusieurs années, lorsque les lésions actives et cicatricielles ne peuvent plus être cachées.

Ce geste d'arrachage est un geste dit compulsif, c'est-à-dire ritualisé, répétitif et impérieux (que le patient ne peut réfréner sans angoisse). Il est différé dans l'action (souvent le soir au retour chez soi), chronophage (une heure voire plus). À noter que le BDD a été rapproché de ce groupe dans le DSM-5 du fait du geste compulsif résultant des obsessions sur l'image corporelle. Reconnaître la nature compulsive du geste permet de le différencier d'un geste impulsif, immédiat dans l'action, irréfléchi, tel un passage à l'acte comme dans les scarifications (voire parfois plus simplement machinal proche d'un tic) [11].

Il est généralement l'expression tout à fait consciente d'une comorbidité de type trouble dépressif et/ou trouble anxieux [12].

I Revues générales

La personnalité sous-jacente est habituellement dans le groupe dit des “personnalités anxieuses” et en particulier obsessionnelle-compulsive, caractérisée par l’ordre et le contrôle. M. Y veut y arriver tout seul et qu’il n’y ait aucune aspérité, “que tout soit lisse” (à noter que “anomalie” vient du grec *an-omalos*: “qui n’est pas égal, uni”). Ce geste permet de soulager un état de tension tel que l’anxiété, la colère, la tristesse, l’ennui... émotions souvent non exprimées spontanément ou non reconnues. Une autre patiente me dira: “Je n’ai pas d’émotions.” Il peut s’agir aussi d’angoisses multiples, diffuses, non centrées sur un objet particulier contre lequel le sujet pourrait lutter. Repérer avec le patient les situations émotionnelles déclenchantes peut permettre très progressivement de les anticiper et de contrôler le geste délétère.

Établir un lien au cours des consultations laisse le temps de rechercher un trouble dépressif, et de comprendre l’histoire de ce geste dans l’histoire de vie du patient. Établir un lien confiant permet également au patient d’envisager de faire confiance au psychothérapeute et de s’appuyer pour cela sur la motivation récente qui le pousse à consulter enfin. Les traitements font appel aux thérapies dites cognitives comportementales ainsi qu’aux antidépresseurs et/ou anxiolytiques en fonction de la comorbidité psychiatrique existante.

■ Conclusion

Mieux connaître ces pathologies permet d’accueillir sans crainte ces patients, et peut-être d’éviter des prises en charge tardives qui aggravent le risque dermatologique cicatriciel et ancrent le patient dans sa souffrance psychique et son isolement. S’appuyer sur le retentissement invalidant de ces lésions et sur l’existence de symptômes dépressifs peut aider le dermatologue à adresser le patient vers un psychiatre ou un psychothérapeute, tout en poursuivant le suivi dermatologique. Ce suivi, même s’il paraît difficile par manque d’expérience, n’est jamais improductif pour le patient.

Les auteurs remercient le Dr Sylvie Consoli pour sa relecture attentive et éclairée.

BIBLIOGRAPHIE

1. GIÉLER U, CONSOLI SG, TOMAS-ARAGONES L *et al*. Self-inflicted lesions in dermatology: terminology and classification--a position paper from the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP). *Acta Derm Venereol*, 2013;93:4-12
2. CONSOLI SG, CHASTAING M, MISERY L. Psychiatrie et dermatologie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Dermatologie*, 2010;98-874-A-10.
3. SCHOLLHAMMER M, CHASTAING M. Rôle du dermatologue dans la prise en charge d’une patiente souffrant d’un délire parasitaire. *Réalités thérapeutiques en Dermato-Vénérologie*, 2016;254:51-54.
4. DSM-5: Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. American Psychiatric Association, CROCQ MA, GUELFY JD pour la coordination de la traduction française. *Elsevier Masson SAS*, 2015.
5. GORDON DK, SANSONE RA. A relationship between factitious disorder and borderline personality disorder. *Innov Clin Neurosci*, 2013;10:11-13
6. YATES GP, FELDMAN MD. Factitious disorder: a systematic review of 455 cases in the professional literature. *Gen Hosp Psychiatry*, 2016;41:20-28.
7. MISERY L. Les pathomimies cutanées. *Ann Med Psychol*, 2010;168:297-300.
8. FEKIH-ROMDHANE F, HOMRI W, LABBANE R. Troubles factices en dermatologie: intérêt du concept d’état dissociatif. *Ann Dermatol Venereol*, 2016;143:210-214.
9. TOMAS-ARAGONES L, CONSOLI SM, CONSOLI SG *et al*. Self-inflicted lesions in dermatology: a management and therapeutic approach. A position paper from the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP). *Acta Derm Venereol*, 2017;97:159-172.
10. CONSOLI SG. Une histoire banale, un traitement exemplaire. *Ann Dermatol Venereol*, 2016;143:177-178.
11. GRANT JE, ODLAUG BL, CHAMBERLAIN SR *et al*. Skin Picking disorder. *Am J Psychiatry*, 2012;169:1143-1149.
12. MUTASIM DF, ADAMS BB. The psychiatric profile of patients with psychogenic excoriation. *J Am Acad Dermatol*, 2009;61:611-613.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d’intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Peau et lasers

Lasers, lampes en “home device” ou appareils à usage domestique



B. PUSEL¹, H. CARTIER², T. FUSADE³

¹ Cabinet de Dermatologie, SAINT-PAUL-DE-VENTE.

² Centre médical Saint-Jean, ARRAS.

³ Cabinet de Dermatologie, PARIS.

Si les lasers et autres lampes sont désormais bien présents dans nos cabinets médicaux, les médecins peuvent s'interroger sur l'existence et l'intérêt d'appareils de ce type en modèle réduit, principalement destinés à un usage domestique par le patient. Il s'agit des *Home use devices* (HUD).

Le marché mondial est déjà considérable, estimé en 2017 à 1,9 milliard de dollars, essentiellement en Asie et aux États-Unis (14 % en Europe), et il croît de façon significative chaque année.

Les allégations des HUD sont, par ordre de fréquence des appareils sur le marché : nettoyage cutané, épilation, prise en charge de l'acné vulgaire, photorajeunissement, repousse des cheveux et action anticellulite.

■ Efficacité

C'est dans le domaine de l'épilation laser avec des lasers diodes 810 nm et des lampes flash que plusieurs publi-

cations dans des revues indexées ont évalué ces appareils.

Adhoute *et al.* [1] démontrent l'efficacité supérieure d'un appareil HUD de type lampe flash pour l'épilation des aisselles en comparaison avec l'utilisation d'une cire dépilatoire, le minimum requis concernant l'efficacité de ces appareils.

Wheeland [2] évalue chez 13 patients de phototype I à IV une épilation laser de l'aisselle avec une diode 810 nm, une seule aisselle étant traitée, l'autre servant de témoin, avec un suivi de 1 an après 8 séances. Il démontre une diminution progressive du comptage des poils au fur et à mesure des séances. Pour 86 % des sujets à 1 an, il note une réduction du nombre de poils supérieure à 30 % (34 % au-dessus de 80 %), sans aucun effet secondaire à part des suites opératoires se résumant à un érythème et un œdème *a minima* durant quelques heures.

Les résultats sont moins spectaculaires dans l'étude de Thaysen-Petersen *et al.* [3] qui évalue chez 32 patientes l'efficacité d'une diode 810 nm HUD à raison d'une séance hebdomadaire pendant 8 semaines. Concernant la réduction pileuse, le maximum obtenu est de 59 % avec des poils devenant plus fins et plus clairs. Cependant, l'arrêt du traitement voit le nombre de poils revenir aux valeurs initiales, voire à des valeurs supérieures dans 7 % des cas. Cette étude démontre donc une efficacité relative de ces appareils HUD qui ne doit pas faire oublier la prise en compte de l'ergonomie des traitements. En effet, la surface du spot de traitement est de l'ordre de 2 à 3 mm en moyenne pour une diode et la fréquence d'un tir de toutes les

3 secondes pour une lampe flash HUD, ce qui donne en simulation un temps de traitement pour des demi-jambes pouvant parfois atteindre presque... 18 heures ! Il faut donc prévoir d'avoir du temps devant soi... Les médecins auront vite compris la justification de l'investissement dans leurs machines.

Par ailleurs, des experts ont analysé les caractéristiques techniques de certains HUD. Il en ressort que certaines lampes flash HUD n'ont pas le spectre d'émission annoncé. Les valeurs de fluences ne correspondent pas non plus [4].

■ Sécurité

Selon la législation actuellement en vigueur, le manuel d'utilisation (MU) régit à lui seul toutes les modalités de bon usage de ces appareils HUD, or celui-ci doit être compréhensible par une personne de niveau scolaire de 4^e (sans précision du pays européen dans lequel l'évaluation scolaire a été pratiquée). Autant dire que la lecture de ces manuels est largement hétéroclite, avec notamment des conseils de prudence en fonction des phototypes et même des conseils de non-utilisation des appareils au niveau du visage pour éviter tout risque oculaire. En dehors du MU, la plupart des appareils possèdent des niveaux de sécurité d'utilisation élevés, avec des sondes empêchant la délivrance de l'énergie en cas d'absence de contact adapté avec la peau. Aucun effet secondaire n'a été rapporté avec ce type d'appareil.

Mise à part l'épilation laser, une revue générale a essayé de faire le point sur les différents appareils existants pour permettre aux médecins de conseiller leurs

I Peau et lasers

patients de façon avisée [5]. La bibliographie concerne des indications allant de l'épilation laser au traitement de l'acné et du psoriasis, en passant par la repousse capillaire des alopecies chroniques du cuir chevelu et la prise en charge des cicatrices de tous ordres. La plupart des publications concernent des lampes flash et des leds HUD, avec toutefois un niveau de preuve insuffisant en raison du faible nombre de patients inclus dans l'étude ou d'un suivi insuffisant dans le temps. Elles aboutissent à la conclusion que certains appareils peuvent avoir une action modeste.

Place des HUD et concurrence éventuelle avec la pratique médicale

Des sondages ont été effectués auprès de professionnels qui ne considèrent pas que les HUD constituent une menace pour leur activité, bien au contraire. La plupart estiment que les HUD sont le prolongement de leurs actes techniques comme la prescription de cosmétiques dans les suites opératoires d'un acte esthétique ou médical. C'est encore dans l'épilation que l'exemple est facile à

comprendre, que ce soit comme complément de traitement après 8 ou 9 séances, ou en entretien entre 2 séances pour des patientes atteintes de SOPK (syndrome des ovaires polykystiques). Les HUD entraînent une valorisation de l'acte médical et représentent un attrait commercial pour les cabinets médicaux dans les pays où leur vente est autorisée (*dispensing*), ce qui n'est pas le cas en France.

Conclusion

Il est devenu impossible pour un médecin d'ignorer le développement des appareils lasers ou EBD (*Energy-based device*) à usage domestique. Le faible niveau de preuve actuel rend difficile un conseil pertinent pour les patients. Il existe néanmoins un engouement croissant du grand public pour ces appareils. Le législateur reste vigilant et de nouvelles normes, en Europe du moins, sont sur le point de paraître avec l'unique volonté de protéger le consommateur, ce qui est la moindre des choses.

Avec l'aimable participation du Dr Gérard Toubel (Rennes).

BIBLIOGRAPHIE

1. ADHOUTE H, HAMIDOU Z, HUMBERT P *et al.* Randomized study of tolerance and efficacy of a home-use intense pulsed light (IPL) source compared to the hot-wax method. *J Cosmet Dermatol*, 2010;9:287-290.
2. WHEELAND RG. Permanent hair reduction with a home-use diode laser: Safety and effectiveness 1 year after eight treatments. *Lasers Surg Med*, 2012;44:550-557.
3. THAYSEN-PETERSEN D, BARBET-PFEILSTICKER M, BEERWERTH F *et al.* Quantitative assessment of growing hair counts, thickness and colour during and after treatments with a low-fluence, home-device laser: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*, 2015;172:151-9.
4. THOMAS G, ASH C, HUGTENBURG RP *et al.* Investigation and development of a measurement technique for the spatial energy distribution of home-use intense pulsed light (IPL) systems. *J Med Eng Technol*, 2011;35:191-196.
5. HESSION MT, MARKOVA A, GRABER EM. A review of hand held, home-use cosmetic laser and light devices. *Dermatol Surg*, 2015;41:307-320.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

EPITHELIALE A.H
DUO

■ Enquête

Enquête observationnelle sur la MAL-PDT en lumière du jour dans les kératoses actiniques

D. FARHI

Cabinet de Dermatologie, PARIS.

En septembre 2006, l'aminolévulinate de méthyl (MAL, Metvixia®, Laboratoire Galderma) a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la thérapie photodynamique (PDT) pour trois indications :

- kératoses actiniques (KA) fines ou non hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu ;
- carcinomes basocellulaires (CBC) superficiels non récidivants du tronc, des membres et du cou, après confirmation par biopsie ;
- carcinomes intraépidermiques (maladie de Bowen) non pigmentés, lorsque la chirurgie est impossible, chez les sujets immunocompétents, après confirmation par biopsie.

Cette AMM était fondée sur la démonstration de l'efficacité et de la tolérance dans les trois indications ci-dessus en PDT dite "conventionnelle", c'est-à-dire avec une LED délivrant l'équivalent d'une lumière de spectre étroit d'environ 630 nm à une dose de 37 J/cm² [1-3].

En décembre 2015, le MAL a obtenu l'AMM pour les KA légères à modérées (grade 1/3 ou 2/3) en PDT dite "en lumière du jour", dont les modalités peuvent être résumées en quatre étapes successives :

- application d'une crème solaire d'indice de protection solaire 30 ou 50, sans

- filtres minéraux (afin de ne pas bloquer le visible et en particulier la lumière rouge) ;
- préparation de la surface lésionnelle (par curetage ou kératolytique) ;
- application de MAL ;
- exposition solaire de 2 heures.

L'efficacité et la tolérance de la MAL-PDT en lumière du jour dans les KA légères à modérées ont été démontrées par deux études pivotales de grandes dimensions [4-5]. Une conférence de consensus française a récemment permis de préciser les modalités de cette nouvelle thérapeutique [6].

L'objectif de la présente enquête observationnelle était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la MAL-PDT en lumière du jour dans les KA, dans le cadre de la pratique courante.

■ Méthodes

Il s'agissait d'une enquête prospective incluant, au second semestre 2016, en France, 154 dermatologues utilisant la MAL-PDT en lumière du jour. Chaque dermatologue pouvait inclure 1 à 7 patients traités par MAL-PDT en lumière du jour pour des KA.

Une évaluation par questionnaires standardisés était effectuée au moment de la MAL-PDT, puis à la visite de contrôle à environ 3 mois. Les critères de jugement incluaient : amélioration de l'aspect de la peau, qualité de vie, diminution des lésions, durée et intensité des effets indésirables, apparition de nouvelles lésions, facilité d'utilisation du traitement et évaluation globale du dermatologue.

Une analyse ancillaire en sous-groupes était menée pour comparer les patients n'ayant jamais été traités pour des KA (par PDT ou non) et les patients ayant déjà été traités pour des KA (par PDT ou non).

■ Résultats

1. Visite 1 (avant la MAL-PDT)

Au total, les 154 dermatologues inclus traitaient par MAL-PDT 1 108 patients, dont 1 083 avaient un questionnaire exploitable. À l'inclusion (visite 1, avant MAL-PDT), 60 % des patients présentaient des KA de grade 2 (palpables, de faible épaisseur) (**fig. 1**) et 78 % des patients avaient déjà été traités au moins une fois pour des KA. Lors de la visite 1, les KA étaient localisées sur le cuir chevelu chez 65 % des patients et sur le visage chez 61 % des patients (**tableau I**).

2. Visite 2 (3 mois après la MAL-PDT)

Le délai moyen entre les visites 1 et 2 était de 3,2 mois. Les patients se déclaraient au moins satisfaits de leur traitement par MAL-PDT dans 88 % des cas (**tableau II**). Plus particulièrement, plus de 60 % des patients étaient au moins satisfaits concernant les aspects suivants : aspect de la peau, qualité de vie, efficacité et simplicité d'utilisation.

Enquête

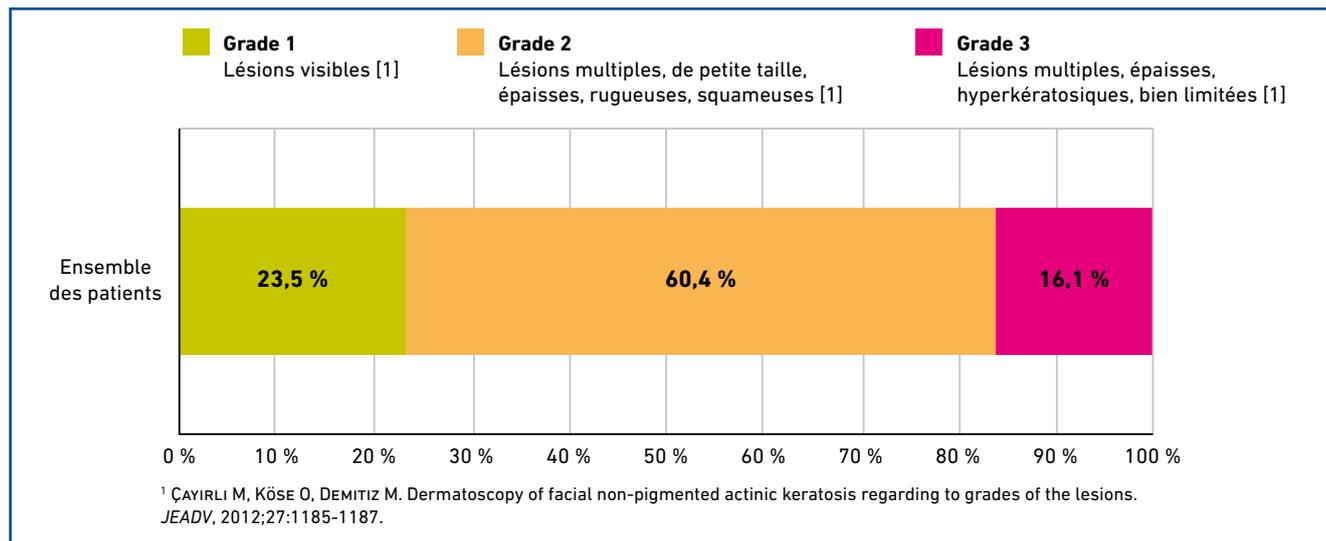


Fig. 1 : Répartition des grades des KA chez 1 083 patients traités par MAL-PDT en lumière du jour.

N = 1 083	%	n
Patients déjà traités pour KA	78	850
• Cryothérapie	72*	783
• Mébutate d'ingénol	28	303
• 5-fluorouracile	16	173
• Imiquimod	15	162
• Diclofénac gel	8	86
• Chirurgie	9	97
• PDT conventionnelle	5	54
• Curetage électrocoagulation	2	21
Localisation des KA à la visite 1		
• Cuir chevelu	65	704
• Visage	61	661
• Autres (mains, bras, dos)	8	87
Préparation de la zone traitée		
• Kératolytique	66	715
• Photoprotection SPF ≥ 30	83	899
Lieu d'illumination		
• Jardin	57	617
• Dans la rue	22	238
• Terrasse	15	162
• Balcon	3	32
• Autres	2	22
Météo		
• Soleil sans nuage	64	693
• Soleil avec nuages	29	314
• Totalement couvert	7	76

Tableau I : Caractéristiques des patients à la visite 1 (avant la MAL-PDT en lumière du jour).
* dont 30 % seule et 42 % combinée.

Parmi les patients ayant déjà été traités pour des KA, les dermatologues ont estimé que les résultats obtenus avec le traitement par Metvixia® en lumière du jour étaient au moins aussi bons (38 %) ou meilleurs (51 %) que ceux obtenus avec le(s) traitement(s) précédent(s). Les médecins estimaient que l'état du patient s'est au moins maintenu (18 %), amélioré (47 %), voire nettement amélioré (33 %) suite au traitement par Metvixia® en lumière du jour.

Discussion

La MAL-PDT en lumière du jour a montré son efficacité et sa tolérance dans la prise en charge des KA légères à modérées. Simple d'utilisation, réalisable même par temps nuageux et ne reposant que sur une seule session d'exposition à la lumière du jour, elle présente deux avantages par rapport à la MAL-PDT conventionnelle :

- l'absence de matériel spécifique nécessaire ;
- la minimisation de la douleur par l'allongement du temps d'illumination (environ 120 minutes à la lumière du jour *versus* 10 minutes avec la LED lors de la PDT conventionnelle).

Critères évalués	%	n/N
Appréciation des patients		
● Satisfait à très satisfait	88	953/1 083
● Pas vraiment satisfait	9	97/1 083
● Pas du tout satisfait	3	32/1 083
Par rapport au traitement précédent, le traitement par MAL-PDT était considéré par le patient comme		
● Meilleur	51	552/850
● Aussi bon	38	412/850
● Moins bon	11	119/850
Perception du médecin concernant l'évolution du patient suite à la MAL-PDT		
● Nettement amélioré	33	357/1 083
● Amélioré	47	509/1 083
● Maintenu	18	194/1 083
● Dégradé	2	22/1 083
● Nettement dégradé	0	0/1 083
Évaluation globale des médecins concernant la MAL-PDT		
● Souhait de prescrire de la MAL-PDT	90	975/1 083
● Dans un contexte de réponse complète	43	466
● Dans un contexte de réponse partielle mais satisfaisante	47	509
● Absence de souhait de refaire de la MAL-PDT	10	108/1 083

Tableau II : Caractéristiques des patients à la visite 2 (environ 3 mois après la MAL-PDT).

Par rapport aux autres traitements médicamenteux topiques des kératoses actiniques, la MAL-PDT présente l'avantage de traiter en une seule séance de larges champs tumoraux.

BIBLIOGRAPHIE

1. MORTON C, CAMPBELL S, GUPTA G *et al.* Intraindividual, right-left comparison of topical methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy and

cryotherapy in subjects with actinic keratoses: a multicentre, randomized controlled study. *Br J Dermatol*, 2006;155:1029-1036.

2. BASSET-SEGUIN N, IBBOTSON SH, EMTETAM L *et al.* Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy versus cryotherapy for superficial basal cell carcinoma: a 5 year randomized trial. *Eur J Dermatol*, 2008;18:547-553.
3. MORTON C, HORN M, LEMAN J *et al.* Comparison of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy with cryotherapy or fluorouracil for treatment of squamous cell carcinoma in situ. Results of a multicenter randomized trial. *Arch Dermatol*, 2006;142:729-735.
4. RUBEL DM, SPELMAN L, MURRELL DF *et al.* Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream as a convenient, similarly effective, nearly painless alternative to conventional photodynamic therapy in actinic keratosis treatment: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*, 2014;171:1164-1171.
5. LACOUR JP, ULRICH C, GILBERTE Y *et al.* Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream is effective and nearly painless in treating actinic keratoses: a randomised, investigator-blinded, controlled, phase III study throughout Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:2342-2348.
6. GIRARD C, ADAMSKI H, BASSET-SÉGUIN N *et al.* Modalités pratiques de traitement des kératoses actiniques par photothérapie dynamique topique en lumière du jour avec l'aminolévulinate de méthyle. *Ann Dermatol Venereol*, 2016;143:257-263.

L'auteur était conseiller médical pour Galderma International au moment de la rédaction de cet article.



DÉJEUNER-DÉBAT

12 h 45 – 14 h 00
Salle Lulli (niveau -1)

Psoriasis en plaques en 2017 : vers une évolution des objectifs de prise en charge ?

- **Avenir de la prise en charge de la dermatologie : vers une médecine plus personnalisée ?**
Auteur en attente
- **IL17 et anti-IL17 : un nouveau mécanisme pour un nouveau paradigme de prise en charge**
Dr Ziad Reguiat (Reims)
- **Anti-IL17 : quelles perspectives pour les patients ?**
Dr Marc Perrussel (Auray)

Avec le soutien de



Ce déjeuner-débat sera retransmis en direct *via* internet.

DÉJEUNER-DÉBAT

12 h 45 – 14 h 00
Salle Colbert-Montesquieu (niveau +2)

“Eczémas : partageons nos expériences pour améliorer nos pratiques” Déjeuner-débat autour de cas cliniques

- Dr Claire Bernier, Dermatologue hospitalier, CHU (Nantes)
- Dr Didier Coustou, Dermatologue libéral (Toulouse)
- Mme Florence Leandro, Pharmacien, Association Française de l'Eczéma

Avec le soutien de

DUCRAY
LABORATOIRES DERMATOLOGIQUES

DÉJEUNERS-DÉBATS 13^{es} JIRD

VENDREDI 20 OCTOBRE 2017



DÉJEUNER-DÉBAT

12 h 45 – 14 h 00

Salle Lulli (niveau -1)

Viser la modulation de l'inflammation pathogène, une révolution ?

- **Une dermatologie prédictive:** et si nous y étions pour le traitement du psoriasis en plaques ?
Pr Nadem Soufir (Paris)
- **Quand la cascade s'emballe...** Effets délétères de l'inflammation chronique en dermatologie
Pr Jean-David Bouaziz (Paris)
- **En pratique:** points communs et différences entre le patient traité en ville et le patient référé à l'hôpital.
Dr Emmanuel Mahé (Argenteuil)
- **Questions – réponses**

Avec le soutien de



DÉJEUNER-DÉBAT

12 h 45 – 14 h 00

Salle Colbert-Montesquieu (niveau +2)

Thème et auteurs en attente

Avec le soutien de



TRAITEMENT DES KÉRATOSES ACTINIQUES (KA) FINES OU NON-HYPERKÉRATOSIQUES ET NON PIGMENTÉES DU VISAGE ET DU CUIR CHEVELU CHEZ L'ADULTE

PLACE DE METVIXIA DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE : KÉRATOSES ACTINIQUES : TRAITEMENT DE PREMIÈRE INTENTION, EN ALTERNATIVE À LA CRYOTHÉRAPIE, DANS LES LÉSIONS MULTIPLES, FINES OU NON-HYPERKÉRATOSIQUES ET NON PIGMENTÉES DU VISAGE ET DU CUIR CHEVELU.

NOUVEAU MODE D'UTILISATION

Photothérapie dynamique
2 heures en lumière du jour

METVIXIA[®]
aminolevulinate de méthyle 168 mg/g Crème

TRAITEMENT TOPIQUE SÉLECTIF DES CHAMPS DE CANCÉRISATION

METVIXIA[®] est indiqué chez les adultes. Traitement des kératoses actiniques fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu. Traitement du carcinome basocellulaire superficiel non récidivant du tronc, des membres et du cou. Les lésions doivent être préalablement confirmées par biopsie. Traitement des carcinomes intraépidermiques (maladie de Bowen) non pigmentés, lorsque la chirurgie est impossible, chez les sujets immunocompétents. Les lésions doivent être préalablement confirmées par biopsie et le contrôle de la guérison doit être effectué. **Place de Metvixia dans la Stratégie Thérapeutique : Kératoses actiniques** : traitement de première intention, en alternative à la cryothérapie, dans les lésions multiples, fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu. **Carcinomes basocellulaires superficiels non récidivants du tronc, des membres et du cou** : traitement de seconde intention lorsque la chirurgie est impossible en cas de lésions étendues, multiples ou de localisation difficilement accessible à la chirurgie. Les lésions doivent être préalablement confirmées par biopsie. **Carcinomes intraépidermiques (maladie de Bowen) non pigmentés** : traitement de seconde intention, lorsque la chirurgie est impossible en cas de lésions étendues, multiples ou de localisation difficilement accessible à la chirurgie, chez les sujets immunocompétents. Les lésions doivent être préalablement confirmées par biopsie et le contrôle de la guérison doit être effectué.