

réalités

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

→ Mensuel # 248 • Janvier 2016
Cahier 1

LE DOSSIER : Cuir chevelu



**Analyse de l'étude LIBERE
dans le traitement des dermatoses inflammatoires**

Androcur : les inquiétudes des patientes

**Neuropathies des petites fibres : implications
pour le dermatologue**

Staphylocoques et dermatite atopique

Laser et carcinome basocellulaire



réalités

THÉRAPEUTIQUES
EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE

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. Moraillon, Dr N. Scharzt

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Rybojad

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, A. Le Fur

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

J. Delorme

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 : 0117 T 81119
ISSN : 1155-2492
Dépôt légal : 1^{er} trimestre 2016



Janvier 2016
Cahier 1

#248

↳ LE DOSSIER

Cuir chevelu

- 7** **Éditorial:**
Ça bouge dans les cheveux!
Ph. Assouly
- 8** **En pratique, on retiendra**
- 9** **L'alopecie frontale fibrosante**
P. Reygagne
- 15** **La folliculite décalvante ou folliculite épilante de Quinquaud**
B. Matard
- 19** **Comment réaliser une "bonne" biopsie du cuir chevelu?**
Ph. Assouly
- 20** **Que cherche-t-on dans une biopsie du cuir chevelu?**
B. Cavelier-Balloy
- 23** **Traitements d'avenir dans la pelade**
O. Dereure

↳ ÉTUDE CLINIQUE

- 29** **Analyse de l'étude LIBERE dans le traitement des dermatoses inflammatoires**
S. Ly

↳ REVUES GÉNÉRALES

- 32** **Androcur®: les inquiétudes des patientes**
F. Ballanger-Desolneux
- 37** **Neuropathies des petites fibres: implications pour le dermatologue**
L. Misery
- 40** **Staphylocoques et dermatite atopique: faut-il s'en préoccuper?**
A. Toulon

↳ LASERS

- 42** **Laser et carcinome basocellulaire**
B. Pusel, H. Cartier, T. Fusade

Un cahier 2 "L'acné, le microbiome et l'immunité innée" est routé avec ce numéro.

Un bulletin d'abonnement est en page 18.

Photo de couverture:
©Subbotina Anna@Shutterstock.

LE DOSSIER

Cuir chevelu

Éditorial

Ça bouge dans les cheveux!

Non, il ne s'agit pas de poux, mais de recherche, de clinique, d'exploration et de thérapeutique.

Tout d'abord, avouons-le, il est impossible de ne pas s'émerveiller devant un follicule pileux, cette entité complexe où tous les mécanismes physiologiques semblent se donner rendez-vous et s'impliquer. Là où jadis on pouvait supposer une fonction simple et indépendante (la fabrication continue de poils ou de cheveux) se concentrent, sous l'influence de la génétique, une structure spécifique – qui varie selon la topographie, le sexe et l'origine ethnique –, des mécanismes immunologiques complexes et remarquables, une dépendance hormonale déterminante, une flore particulière et très mal connue...



→ **PH. ASSOULY**
Centre Sabouraud,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Comment ne pas s'étonner que, sous l'effet d'une dysfonction ou de changements environnementaux, le cheveu en ressent des modifications? Cette petite usine hyperactive a besoin de sérénité pour fabriquer sa tige pilaire. Perdant son privilège immunitaire, sa fabrication cesse, le cheveu "tombe" et donne progressivement naissance à une plaque de pelade. Sous d'autres influences auto-immunes, et pour une raison inconnue, l'alopécie frontale fibrosante – maladie qui semble si jeune (la première description de cette forme de lichen plan pileux date de 1994) – flambe dans la population et détruit les follicules pileux comme un feu de prairie. Sous d'autres influences également inconnues, la flore du cuir chevelu peut se modifier, l'hypothèse d'une dysbiose étant mise en avant pour donner place à la folliculite décalvante de Quinquaud, pathologie bien difficile à traiter.

Nous savons que la clinique est souveraine pour porter un diagnostic dans de nombreuses pathologies du cuir chevelu. Mais comment se passer de l'examen anatomopathologique dans tant d'autres? Il faut alors lui donner toutes ses chances avec un prélèvement bien fait, ce qui est simple. Puis, il nous faut un bon anatomopathologiste qui connaisse son sujet et, si possible, coupe les cheveux en long et en large, c'est-à-dire les blocs de paraffine des *punch*, où il observe les follicules pileux à l'aide de coupes verticales et horizontales.

Enfin, peut-on envisager l'avenir de nos patients présentant une pelade avec sérénité? Nous serions tentés de le penser, car se profilent à l'horizon de nouveaux traitements, fondés sur de nouvelles connaissances physiopathologiques. Toutefois, gardons-nous d'envisager pour demain cet avenir radieux, car la pelade est une pathologie aussi capricieuse que tenace: il ne nous suffit pas de faire repousser les cheveux, il convient aussi de ne pas perdre de vue qu'il faudra les maintenir de nombreuses années, voire toute une vie, tant que pourra durer la pelade.

J'espère que ce dossier vous plaira. Il est destiné à être à la fois pratique, rigoureux et tourné vers l'avenir!

L'alopecie frontale fibrosante

RÉSUMÉ : L'alopecie frontale fibrosante (AFF) a été décrite en 1994. Elle est caractérisée par une alopecie cicatricielle en bande touchant la zone antérieure du cuir chevelu. Une alopecie des sourcils est fréquemment associée ainsi que des atteintes axillaires, pubiennes, des duvets du visage et des poils du corps. L'AFF est une forme topographique de lichen plan pilaire (LPP). L'histologie met en évidence un infiltrat lymphocytaire autour de l'isthme et de l'infundibulum associé à une diminution du nombre de follicules remplacés par des tractus fibreux.

L'AFF atteint des femmes après la ménopause, mais des cas chez l'homme et chez la femme jeune sont décrits. L'incidence de l'AFF augmente. La physiopathologie est inconnue. Son évolution se fait vers une stabilisation spontanée sur plusieurs années. Aucun traitement n'a fait la preuve formelle d'une efficacité durable, mais les corticoïdes locaux topiques ou intradermiques, ainsi que les cyclines et les inhibiteurs de 5-alpha-réductase *per os* semblent ralentir le processus.



→ P. REYGAGNE
Centre Sabouraud,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

L'alopecie frontale fibrosante (AFF) a été décrite par Kossard en Australie en 1994 [1]. C'est une variété topographique de lichen plan pilaire (LPP) responsable, le plus souvent chez la femme ménopausée, d'une alopecie cicatricielle fronto-temporale en bande associée à des signes d'inflammation périfolliculaire et, dans 80 % des cas, à une alopecie des sourcils. L'histologie montre un infiltrat lymphocytaire autour de l'isthme et de l'infundibulum, associé à une diminution du nombre de follicules, qui sont remplacés par des tractus fibreux. La description de l'AFF chez la femme jeune et chez l'homme est plus récente, tout comme la reconnaissance de cas familiaux.

Épidémiologie

L'incidence de l'AFF augmente en Europe, aux États-Unis et au Japon [2, 3]. En 2003, la plus large série publiée comportait 20 cas [4]. En 2012, une série de 60 patients montre que l'incidence de l'AFF a été multipliée par 10 entre 1999 et 2011 dans une clinique du cuir chevelu

en Angleterre [5]. En 2014, les Canadiens ont publié une série de 62 cas [6] et les Espagnols une série de 355 cas [7]. En 1 an, entre octobre 2013 et octobre 2014, nous avons diagnostiqué 145 nouveaux cas sur le Centre Sabouraud (140 femmes et 5 hommes). 127 femmes étaient ménopausées. Un antécédent familial d'AFF était noté chez 6 % des patients (9/145). De plus en plus de cas familiaux sont décrits sur une ou plusieurs générations, avec possibilité d'atteinte alors plus fréquentes chez les hommes [8-10]. Chez deux sœurs, une positivité de HLA-DR1 (associée à des lichens plans familiaux) a été recherchée, sans succès [11]. Des facteurs environnementaux et des substances "dioxin-like" ingérées dans l'alimentation d'origine animale, des médicaments, le soleil, les crèmes solaires, des infections virales ont été recherchés comme déclencheurs sur un terrain génétiquement prédisposé, mais actuellement aucune étiologie certaine n'a été démontrée.

L'AFF touche essentiellement les femmes après la ménopause, autour de 60 ans [4, 5]. Quelques cas ont été rappor-

LE DOSSIER

Cuir chevelu

tés chez des femmes non ménopausées, les plus jeunes ayant 18 et 21 ans [6, 12], mais rarement chez des hommes [6, 9, 13, 14]. Les hommes sont plus fréquemment atteints lorsqu'il existe des cas familiaux. Dans la série de Sabouraud, les hommes représentent 3,4 % des observations (4/145). Chez les femmes africaines, l'affection survient volontiers avant la ménopause: 73 % dans une série de 44 cas [15]. L'AFF y est souvent associée à une alopecie de traction qui aggrave la progression de la maladie, expliquant peut-être le plus jeune âge de survenue chez les femmes noires. L'alopecie de traction est un diagnostic différentiel et la persistance d'une bande antérieure de cheveux fins est un argument contre l'AFF. Les Japonaises auraient des formes moins sévères que les Européennes [16].

Clinique

L'AFF se traduit par un recul de la ligne d'implantation frontale du cuir chevelu (**fig. 1**). L'alopecie cicatricielle en bande touche la ligne frontale et peut s'étendre aux régions pré- et rétro-auriculaires. Dans les formes évoluées, le contraste est évident entre la zone alopecique, où la peau est pâle, dépourvue d'orifices folliculaires, et le reste du front, hyperpigmenté avec des signes d'élastose solaire. La ligne d'implantation a un aspect très net du fait de la disparition des cheveux duvets (**fig. 2**). Il persiste souvent un ou plusieurs cheveux isolés en avant de la zone de recul [17]: c'est le signe du cheveu solitaire (**fig. 3**). Il y a parfois un érythème ou des papules périfolliculaires à la base des cheveux qui bordent la zone alopecique (**fig. 4**). L'alopecie peut toucher la ligne d'implantation occipitale, voire pariétale, et être alors circulaire (**fig. 5**) [19]. On peut même observer un lichen plan pileaire diffus de tout le cuir chevelu associé. Le prurit est rare dans l'AFF, à la différence du lichen plan pileaire. Brûlures et douleurs sont exceptionnelles.

L'alopecie des sourcils, totale ou partielle, d'allure non cicatricielle et non inflammatoire, concerne 80 % des cas dans la plupart des séries [1, 4, 6, 9] et parfois 100 % des cas (**fig. 6**) [19]. Histologiquement,



FIG. 1: Forme typique: alopecie cicatricielle en bande et atteinte des sourcils.



FIG. 2: Disparition des cheveux duvets sur la ligne frontale.



FIG. 3: Signe du cheveu solitaire.



FIG. 4: Papules périfolliculaires.

cette atteinte des sourcils est cicatricielle et peut précéder l'alopecie frontale. Une atteinte des cils, des poils axillaires, pubiens et des membres est possible [9, 20]. L'atteinte des duvets du visage est responsable de micro-papules folliculaires non inflammatoires, visibles surtout sur les tempes (**fig. 7**) [21]. Les biopsies mettent alors en évidence une atteinte lichénienne cicatricielle des duvets du visage [22]. L'AFF est une affection pileaire généralisée [23, 24] proche du syndrome de Graham-Little-Lassueur, qui associe une alopecie cicatricielle du cuir chevelu et une alopecie axillaire et pubienne initialement décrite comme non cicatricielle mais en fait cicatricielle également.



FIG. 5: Atteinte postérieure.



FIG. 6: Atteinte des sourcils.

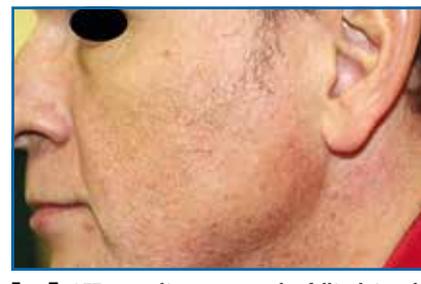


FIG. 7: AFF masculine avec papules folliculaires du visage (B. Matard).

Dermoscopie

La dermoscopie permet d'observer les signes suivants : disparition des orifices folliculaires et discrète desquamation périfolliculaire [25] ; hyperkératose périlulaire marquée, plus visible sans immersion (**fig. 8**) ; érythème périfolliculaire plus visible sans compression ou en dermoscopie sans contact, avec épiluminescence, pour ne pas écraser le réseau vasculaire ; disparition des orifices folliculaires, pas toujours facile à mettre en évidence ; disparition de cheveux duvets sur la ligne frontale, qui est un bon signe d'AFF débutante [26]. Des points rouges de la glabelle ont été récemment décrits, correspondant à une atteinte inflammatoire périfolliculaire débutante.



FIG. 8 : Dermoscopie : disparition des orifices folliculaires, érythème et desquamation périfolliculaire.

Évolution

Le recul de la ligne frontale peut atteindre la moitié du cuir chevelu (alopécie "en clown") (**fig. 9**). La vitesse et l'import-



FIG. 9 : Forme évoluée "en clown" (Ph. Assouly).

tance du recul sont très variables d'une patiente à l'autre : 0,2 à 2 cm/an sans traitement, ou en moyenne 0,9 mm/mois [4]. Le degré final d'alopécie avant stabilisation est impossible à prédire. Des signes de sévérité ont été rapportés : atteinte des sourcils, papules faciales, atteinte de la pilosité corporelle [9].

Examens biologiques

Aucun bilan particulier n'est nécessaire. Le diagnostic d'AFF est un diagnostic clinique. La survenue de l'AFF en période post-ménopausique aurait pu faire intervenir les androgènes, mais aucune anomalie hormonale n'a été mise en évidence [27]. Le traitement hormonal substitutif ne joue aucun rôle dans le déclenchement ou l'évolution de l'AFF. Les anticorps antinucléaires et les anti-TPO sont parfois positifs, dans 19 et 16 cas sur 145 dans la série de Sabouraud, mais leur dosage n'est pas nécessaire.

Affections associées

L'AFF est le plus souvent isolée, mais elle peut aussi être associée à un lichen plan pileux (LPP) du cuir chevelu, un lichen plan (LP) cutané ou muqueux [28], un lichen plan pigmentogène chez les sujets noirs, indiens et hispaniques [29, 30], un vitiligo [31], un syndrome de Sjögren [32] ou un lichen scléreux vulvaire.

Diagnostic différentiel

L'alopécie androgénique respecte le plus souvent la ligne frontale antérieure ; des cheveux intermédiaires et des cheveux duvets persistent sur cette bordure antérieure. Il n'y a pas d'atteinte cicatricielle ni d'inflammation périfolliculaire. Les sourcils sont épargnés. La biopsie, si elle est réalisée, met en évidence la miniaturisation des follicules.

Une chute brutale des cheveux de topographie ophiasique associée à une atteinte des sourcils peut faire évoquer à tort **une pelade**. Le caractère cicatriciel oriente vers l'AFF. En cas de pelade, la dermoscopie met en évidence des cheveux peladiques, des points noirs, des points jaunes et des cheveux duvets.

Le **lupus érythémateux chronique** peut aboutir à une alopécie cicatricielle frontale en plaque, mais il existe des troubles pigmentaires que l'on n'a pas dans l'AFF, une hyperkératose diffuse et un érythème diffus. Par ailleurs, l'histologie et l'immunofluorescence directe (IFD) sont évocatrices.

La **mucinosé folliculaire** peut induire une alopécie des sourcils et des papules folliculaires. Suspectée par une discrète infiltration, elle sera diagnostiquée par la biopsie.

Certaines femmes ont **une implantation frontale haute d'origine familiale** [27] : début précoce, non cicatriciel, sourcils normaux et pas d'érythème périfolliculaire.

L'**alopécie de traction** est fréquente chez les femmes noires [15] : respect des cheveux duvets en dermoscopie et persistance d'une bande frontale antérieure sont en faveur de ce diagnostic [26].

Histologie

Quand elle est pratiquée, la biopsie peut mettre en évidence un infiltrat lymphocytaire périlulaire, isthmique et infundibulaire ; des cellules apoptotiques dans la gaine épithéliale externe ; une fibrose périfolliculaire, puis la destruction du follicule, remplacé par une bande fibreuse verticale non spécifique. Il y a davantage d'apoptose et moins d'infiltrat inflammatoire dans l'AFF que dans le LPP [18]. L'infiltrat inflammatoire atteint de façon simultanée les follicules terminaux, intermédiaires et duvets, qu'ils

LE DOSSIER

Cuir chevelu

soient anagènes, catagènes ou télogènes [33]. Les duvets sont peu nombreux au niveau du cuir chevelu. À des stades tardifs ou peu évolutifs, l'aspect histologique est peu spécifique. Dans les cas difficiles, les coupes horizontales permettent de mieux observer l'infiltrat péripilaire lichénoïde. Le tableau est le même au niveau des sourcils et des poils du corps : l'atteinte est histologiquement cicatricielle sur toutes les zones touchées [19, 22].

L'immunofluorescence cutanée directe est le plus souvent négative dans l'AFF, alors qu'elle peut montrer des corps colloïdes positifs en IgM, plus rarement en IgA ou C3 dans 40 % des LPP [34]. Dans la série de Sabouraud, sur 44 patientes ayant eu une IFD, celle-ci était positive 4 fois seulement, mettant en évidence des corps ronds en IgA, IgG, IgM et C3.

Physiopathologie

L'AFF est une forme particulière de LPP. Les follicules atteints pourraient exprimer un antigène spécifique capable d'induire une réaction immune lymphocytaire T. Normalement, le follicule a un privilège immun qui le met à l'abri des attaques auto-immunes. Le privilège immun semble défaillant dans le LPP et l'AFF. La survenue après la ménopause plaide en faveur d'un facteur hormonal. L'efficacité des anti-androgènes, rapportée par certains auteurs [9, 35-37] va également dans ce sens. Cependant, l'affection touche des femmes avant l'âge de la ménopause et aussi des hommes, les bilans hormonaux sont normaux, et la prise ou non d'un traitement hormonal substitutif ne modifie pas l'évolution.

Il existe des LP médicamenteux (bêta-bloquants, anti-inflammatoires non stéroïdiens), alors que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion auraient un rôle protecteur vis-à-vis du LP muqueux [38]. Un LPP a été rapporté chez un patient traité par étanercept [39]. Aucun médi-

cament n'a été décrit jusqu'à présent comme pouvant être responsable d'une AFF. Plusieurs cas d'AFF ont été rapportés après chirurgie (greffes de cheveux ou *lifting* facial) [40]. Un phénomène de Koëbner ou la perte du privilège immun du follicule pourraient les expliquer.

Deux grandes études épidémiologiques avec constitution de registre sont en cours aux États-Unis et en Europe. Elles permettront peut-être d'isoler des facteurs de risque ou de causalité actuellement inconnus.

Traitement

Aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité dans l'AFF [41]. L'absence d'essai contrôlé et le fait que l'AFF puisse se stabiliser spontanément doivent inciter à la prudence avant d'affirmer l'efficacité d'un traitement. Il n'y a pas de critère standardisé de mesure de l'efficacité des traitements dans le LPP ni dans l'AFF. Les critères les plus objectifs seraient la mesure du compte de cheveux, une évaluation photographique ou la mesure de la distance entre la glabelle et la ligne fronto-temporale. V. Price a mis au point un score d'activité du LPP (LPPAI : *Lichen Planopilaris Activity Index*) [42], mais celui-ci accorde une place prépondérante à la douleur, aux brûlures et au prurit, qui sont souvent absents dans l'AFF. Le LPP se développant très lentement, deux ans de suivi avec des photographies standardisées et des comptes de cheveux sur des zones repérées sont nécessaires pour affirmer l'efficacité d'un traitement [43].

Une revue récente a fait le point sur les traitements [44]. La corticothérapie locale forte est insuffisante pour freiner la progression de l'alopecie dans 93 % des cas, même si quelques cas isolés font état d'une stabilisation, en association parfois avec le minoxidil à 2 ou 5 %. La corticothérapie intralésionnelle permet d'obtenir une amélioration chez

presque 60 % des patients avec des injections intralésionnelles d'acétonide de triamcinolone dilué à 10 mg/mL. Pour certains auteurs, une stabilisation serait obtenue chez 97 % des patientes [6]. Le risque est d'aggraver l'atrophie. L'efficacité est bien meilleure sur les sourcils (80 % de repousse partielle ou totale après injections intralésionnelles de triamcinolone dans les formes débutantes) [45]. Le minoxidil à 2 ou 5 % est inefficace [41], sauf en cas d'alopecie androgénique associée.

Les antipaludéens de synthèse (hydroxychloroquine ou chloroquine) sont inefficaces dans plusieurs séries [4, 41]. V. Price rapporte une amélioration du LPPAI dans 73 % des cas après 6 mois d'hydroxychloroquine chez 16 patients ayant une AFF, mais cette amélioration n'est jugée importante que chez 36 % des patients et il n'y a ni compte de cheveux ni surveillance photographique [2]. Dans la même série, 2 patientes sur 4 traitées par doxycycline ont été améliorées après 6 mois de traitement. Dans la série du centre Sabouraud, sur 65 patients traités par cyclines, 17 étaient améliorés et 24 stabilisés. Les meilleurs résultats sont obtenus avec les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase (5AR), le finastéride et le dutastéride [37] : stabilisation chez 4 patientes sur 8 traitées par l'association finastéride 2,5 mg/j et minoxidil à 2 % pendant 18 mois [35]; stabilisation chez 1 patiente traitée par dutastéride 0,5 mg/j pendant 6 mois associé à du pimécrolimus topique pendant 3 mois [36]; stabilisation chez 111 patientes traitées par finastéride ou dutastéride [9].

L'AFF est souvent associée à une alopecie androgénique (AAG). Les inhibiteurs de la 5AR et le minoxidil peuvent améliorer l'AAG et faire croire, à tort, à une amélioration de l'AFF. Le tacrolimus topique, utilisé seul 5 fois, n'est pas efficace [12] et sa galénique très grasse rend son emploi difficile sur le cuir chevelu. La ciclosporine orale [46] et le mycophénolate mofétil [47] ont été proposés dans

le lichen plan pileaire avec une certaine efficacité mais un taux élevé de récurrences à l'arrêt. Le nombre de cas d'AFF traités par ciclosporine ou mycophénolate mofétil rapportés dans la littérature est trop faible pour en tirer une conclusion et les effets secondaires limitent l'usage de ces traitements. Il n'y a aucune indication à faire commencer à la patiente un traitement hormonal substitutif dans le but d'améliorer son AFF. Il importe, dans tous les cas, de garder présent à l'esprit que l'AFF peut se stabiliser spontanément [41].

On considérerait que l'AFF était une bonne indication de greffe de cheveux du fait de sa lenteur d'évolution. Une publication récente [48] portant sur 3 cas greffés montre une bonne croissance des greffons 1,5 à 2 ans après la greffe, mais leur disparition progressive ensuite. En effet, 3 ans après la greffe, plus de 50 % des greffons avaient disparu et il existait des signes d'AFF sur les greffons restants. Les greffes peuvent être envisagées pour des patientes très demandeuses, mais il ne faut greffer qu'après avoir réalisé des greffons tests avec un suivi d'au moins 3 ans.

Conclusion

L'alopécie frontale fibrosante est une forme particulière de LPP touchant surtout les femmes après la ménopause. Son étiologie reste inconnue. Le diagnostic est clinique et aucun examen biologique n'est nécessaire. Si une biopsie est demandée, il faut privilégier les coupes horizontales. Les IFD sont inutiles. Actuellement, aucun traitement n'a fait formellement la preuve de son efficacité. L'affection est le plus souvent lentement progressive, avec une stabilisation spontanée devant rendre prudent dans l'interprétation des résultats thérapeutiques. La corticothérapie locale ou intralésionnelle, les cyclines et les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase (finastéride et dutastéride) semblent les

traitements médicaux actuels les plus efficaces. Les indications chirurgicales doivent être soigneusement posées et les patientes doivent être prévenues de la récurrence probable à terme de la maladie sur les greffons.

Bibliographie

1. KOSSARD S. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia. *Arch Dermatol*, 1994; 130:770-774.
2. SAMRAO A, CHEW AL, PRICE V. Frontal fibrosing alopecia: a clinical review of 36 patients. *Br J Dermatol*, 2010;163: 1296-1300.
3. JOUANIQUE C, REYGAGNE P. Frontal fibrosing alopecia. *Ann Dermatol Venereol*, 2014; 141:272-278.
4. VAISSE V, MATARD B, ASSOULY P *et al.* Alopecie frontale fibrosante post-ménopausique: 20 cas. *Ann Dermatol Venereol*, 2003;130:607-610.
5. MACDONALD A, CLARK C, HOLMES S. Frontal fibrosing alopecia: a review of 60 cases. *J Am Acad Dermatol*, 2012;67:955-961.
6. BANKA N, MUBKI T, BUNAGAN MJ *et al.* Frontal fibrosing alopecia: a retrospective clinical review of 62 patients with treatment outcome and long-term follow-up. *Int J Dermatol*, 2014;53:1324-1330.
7. RIVAS MM, ANTOLÍN SC, SAMBUCETY PS *et al.* Frontal fibrosing alopecia and lichen planopilaris in HLA-identical mother and daughter. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2011;81:162-165.
8. DLOVA N, GOH CL, TOSTI A. Familial frontal fibrosing alopecia. *Br J Dermatol*, 2013; 168:220-222.
9. VAÑÓ-GALVÁN S, MOLINA-RUIZ AM, SERRANO-FALCÓN C *et al.* Frontal fibrosing alopecia: a multicenter review of 355 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:670-678.
10. NAVARRO-BELMONTE MR, NAVARRO-LÓPEZ V, RAMÍREZ-BOSCA A *et al.* Case series of familial frontal fibrosing alopecia and a review of the literature. *J Cosmet Dermatol*, 2015; 14:64-69.
11. CHAN DV, KARTONO F, ZIEGLER R *et al.* Absence of HLA-DR1 positivity in 2 familial cases of frontal fibrosing alopecia. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:e208-210.
12. TAN KT, MESSENGER AG. Frontal fibrosing alopecia: clinical presentations and prognosis. *Br J Dermatol*, 2009;160:75-79.
13. RAMASWAMY P, MENDESE G, GOLDBERG LJ. Scarring alopecia of the sideburns: a unique presentation of frontal fibrosing alopecia in men. *Arch Dermatol*, 2012; 148:1095-1096.
14. CHEN W, KIGITSIDOU E, PRUCHA H *et al.* Male frontal fibrosing alopecia with generalised hair loss. *Australas J Dermatol*, 2014;55:e37-39.
15. DLOVA NC, JORDAAN HF, SKENJANE A *et al.* Frontal fibrosing alopecia: a clinical review of 20 black patients from South Africa. *Br J Dermatol*, 2013;169:939-941.
16. NAKAMURA M, TOKURA Y. Expression of Snail1 in the fibrotic dermis of post-menopausal frontal fibrosing alopecia: possible involvement of an epithelial-mesenchymal transition and a review of the Japanese patients. *Br J Dermatol*, 2010;162:1152-1154.
17. TOSTI A, MITEVA M, TORRES F. Lonely hair: a clue to the diagnosis of frontal fibrosing alopecia. *Arch Dermatol*, 2012;147:1240.
18. POBLET E, JIMÉNEZ F, PASCUAL A *et al.* Frontal fibrosing alopecia versus lichen planopilaris: a clinicopathological study. *Int J Dermatol*, 2006;45:375-380.
19. CHEW AL, BASHIR SJ, WAIN M *et al.* Expanding the spectrum of frontal fibrosing alopecia: a unifying concept. *J Am Acad Dermatol*, 2010;63:653-660.
20. MITEVA M, CAMACHO I, ROMANELLI P *et al.* Acute hair loss on the limbs in frontal fibrosing alopecia: a clinicopathological study of two cases. *Br J Dermatol*, 2010; 163:426-428.
21. DONATI A, MOLINA L, DOCHE I *et al.* Facial papules in frontal fibrosing alopecia. *Arch Dermatol*, 2011;147:1424-1427.
22. LÓPEZ-PESTAÑA A, TUNEU A, LOBO C *et al.* Facial lesions in frontal fibrosing alopecia (FFA): Clinicopathological features in a series of 12 cases. *J Am Acad Dermatol*, 2015;73:987.e1-6.
23. ARMENORES P, SHIRATO K, REID C *et al.* Frontal fibrosing alopecia associated with generalized hair loss. *Australas J Dermatol*, 2010;51:183-185.
24. CHEN W, KIGITSIDOU E, PRUCHA H *et al.* Male frontal fibrosing alopecia with generalised hair loss. *Australas J Dermatol*, 2014; 55:e37-39.
25. RUDNICKA L, OLSZEWSKA M, RAKOWSKA A *et al.* Trichoscopy update 2011. *J Dermatol Case Rep*, 2011;5:82-88.
26. LACARRUBBA F, MICALI G, TOSTI A. Absence of vellus hair in the hairline: a videodermatoscopic feature of frontal fibrosing alopecia. *Br J Dermatol*, 2013;169:473-474.
27. CONDE FERNANDES I, SELORES M, MACHADO S. Frontal fibrosing alopecia: a review of eleven patients. *Eur J Dermatol*, 2011; 21:750-752.
28. LADIZINSKI B, BAZAKAS A, SELIM MA *et al.* Frontal fibrosing alopecia: a retrospective review of 19 patients seen at Duke University. *J Am Acad Dermatol*, 2013; 68:749-755.
29. DLOVA NC. Frontal fibrosing alopecia and lichen planus pigmentosus: is there a link? *Br J Dermatol*, 2013;168:439-442.
30. BERLINER JG, MCCALMONT TH, PRICE VH *et al.* Frontal fibrosing alopecia and lichen planus pigmentosus. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:e26-27.

LE DOSSIER

Cuir chevelu

31. MITEVA M, ABER C, TORRES F *et al.* Frontal fibrosing alopecia occurring on scalp vitiligo: report of four cases. *Br J Dermatol*, 2011;165:445-447.
32. SATO M, SAGA K, TAKAHASHI H. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia in a Japanese woman with Sjögren's syndrome. *J Dermatol*, 2008;35:729-731.
33. MITEVA M, TOSTI A. The follicular triad: a pathological clue to the diagnosis of early frontal fibrosing alopecia. *Br J Dermatol*, 2012;166:440-442.
34. ASSOULY P, REYGAGNE P. Lichen planopilaris: update on diagnosis and treatment. *Semin Cutan Med Surg*, 2009;28:3-10.
35. TOSTI A, PIRACCINI BM, IORIZZO M *et al.* Frontal fibrosing alopecia in postmenopausal women. *J Am Acad Dermatol*, 2005;52:55-60.
36. KATOULIS A, GEORGALA S, BOZI E *et al.* Frontal fibrosing alopecia: treatment with oral dutasteride and topical pimecrolimus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009;23:580-582.
37. DANESH M, MURASE JE. Increasing utility of finasteride for frontal fibrosing alopecia. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:e157.
38. CLAYTON R, CHAUDHRY S, ALI I *et al.* Mucosal (oral and vulval) lichen planus in women: are angiotensin-converting enzyme inhibitors protective, and beta-blockers and non-steroidal anti-inflammatory drugs associated with the condition? *Clin Exp Dermatol*, 2009;35:384-387.
39. FERNÁNDEZ-TORRES R, PARADELA S *et al.* Infliximab-induced lichen planopilaris. *Ann Pharmacother*, 2010;44:1501-1503.
40. CHIANG YZ, TOSTI A, CHAUDHRY IH *et al.* Lichen planopilaris following hair transplantation and face-lift surgery. *Br J Dermatol*, 2012;166:666-670.
41. RALLIS E, GREGORIOU S, CHRISTOFIDOU E *et al.* Frontal fibrosing alopecia: to treat or not to treat? *J Cutan Med Surg*, 2010;14:161-166.
42. CHIANG C, SAH D, CHO BK *et al.* Hydroxychloroquine and lichen planopilaris: efficacy and introduction of Lichen Planopilaris Activity Index scoring system. *J Am Acad Dermatol*, 2010; 62:387-392.
43. DONATI A, ASSOULY P, MATARD B *et al.* Clinical and photographic assessment of lichen planopilaris treatment efficacy. *J Am Acad Dermatol*, 2011;64:597-598.
44. RACZ E, GHO C, MOORMAN PW *et al.* Treatment of frontal fibrosing alopecia and lichen planopilaris: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013;27:1461-1470.
45. DONOVAN JC, SAMRAO A, RUBEN BS *et al.* Eyebrow regrowth in patients with frontal fibrosing alopecia treated with intralésional triamcinolone acetonide. *Br J Dermatol*, 2010;163:1142-1144.
46. MIRMIRANI P, WILLEY A, PRICE VH. Short course of oral cyclosporine in lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol*, 2003; 49:667-671.
47. CHO BK, SAH D, CHWALEK J *et al.* Efficacy and safety of mycophenolate mofetil for lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol*, 2010;62:393-397.
48. JIMENEZ F, POBLET E. Is hair transplantation indicated in frontal fibrosing alopecia? The results of test grafting in three patients. *Dermatol Surg*, 2013;39:1115-1118.

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

AGENDA

Quinzième Journée de Sabouraud

Le samedi 18 juin 2016

Hotel Crowne Plaza – 11, Place de la république – 75011 PARIS

Programme détaillé et inscriptions sur www.centresabouraud.fr

Tous les ans, un samedi du mois de juin, la journée de Sabouraud réunit tous les dermatologues francophones intéressés par la pathologie du cheveu et du cuir chevelu.

Ce congrès, volontairement très clinique, permet d'analyser les progrès récents et de proposer des mises au point directement utilisables sur les principales pathologies rencontrées en consultation du cuir chevelu. Il peut intéresser des pédiatres, des dermatologues, et des médecins généralistes souhaitant acquérir une formation sur les chutes de cheveux et les pathologies du cuir chevelu.

La présentation de nombreux cas cliniques rend ce congrès très pratique.

Pauses et déjeuner permettent des échanges très conviviaux entre collègues des différentes régions et CHU de France, des différents pays francophones et de différentes spécialités.

LE DOSSIER

Cuir chevelu

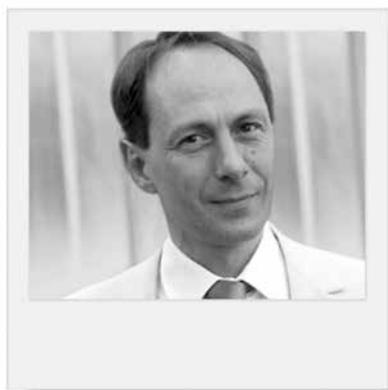
La folliculite décalvante ou folliculite épilante de Quinquaud

RÉSUMÉ : La folliculite décalvante (FD) est une maladie chronique rare du cuir chevelu qui concerne toujours des adultes et 4 fois plus souvent des hommes. La très grande majorité des patients n'a pas de déficit du système immunitaire adaptatif ni d'anomalie génétique connue. Le diagnostic est clinique dans la forme typique.

Le diagnostic différentiel doit systématiquement faire discuter les autres causes d'alopecie cicatricielle inflammatoire : lupus érythémateux cutané, lichen plan pilaire et teigne de l'adulte.

La cause de la FD est inconnue. Un staphylocoque doré (SD), en général sensible à la plupart des antibiotiques antistaphylococciques, est trouvé dans 80 % des cas en peau atteinte. Sa responsabilité est discutée.

Le traitement repose sur des antibiotiques topiques et/ou généraux ciblant le SD, utilisés de manière séquentielle. Leur efficacité est fréquente mais toujours transitoire, avec des périodes de rémission plus ou moins longues.



→ **B. MATARD**
Centre Sabouraud,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

La folliculite décalvante (FD) est une maladie chronique rare du cuir chevelu pourtant régulièrement rencontrée en pratique courante. Son diagnostic est clinique dans la forme typique, mais le diagnostic différentiel est parfois difficile à établir avec les autres alopecies cicatricielles du cuir chevelu. La chronicité indéfinie de cette maladie – dans laquelle coexistent parfois, sur des surfaces importantes du cuir chevelu, croûtes purulentes, pustules, saignements et douleurs – peut altérer gravement la qualité de vie. En l'absence de traitement curateur actuellement connu, sa prise en charge thérapeutique est difficile.

Clinique

La lésion élémentaire est formée d'une pustule folliculaire qui va évoluer vers une croûte sur un mode épilant. À la phase d'état, l'aspect caractéristique laisse apparaître une ou plusieurs plaques d'alopecie cicatricielle, volontiers situées au vertex, dont les bordures

sont constituées de manière variable par des pustules folliculaires (**fig. 1**), des croûtes, des zones érythémateuses et de l'hyperkératose principalement périfolliculaire (**fig. 1 et 2**). L'extension des plaques est centrifuge, d'importance



FIG. 1 : Aspect blanc nacré, pustules folliculaires et polytrichie.

LE DOSSIER

Cuir chevelu



FIG. 2 : Polytrichie et hyperkératose folliculaire. Aspect dermatoscopique.



FIG. 3 : Capillaires disposés parallèlement les uns aux autres dans le sens d'implantation des cheveux. Aspect vidéomicroscopique $\times 70$.

et de rapidité variables. Un aspect blanc nacré de la zone alopecique est évocateur (**fig. 1**), de même que la présence, après un certain temps d'évolution, d'une polytrichie (**fig. 1 et 2**), encore appelée folliculite en touffe. Ce signe, qui correspond à la sortie par un même *ostium* folliculaire de plusieurs cheveux (plus de 5, parfois plusieurs dizaines), est aussi très évocateur. Il est aujourd'hui consensuel de considérer que la folliculite en touffe n'est pas une entité autonome, mais la conséquence d'un remaniement cicatriciel folliculaire observable dans d'autres dermatoses inflammatoires du cuir chevelu telles que le lichen plan pileux, le lupus érythémateux cutané, la cellulite disséquante et la folliculite chéloïdienne. La polytrichie est cependant rare dans ces maladies alors qu'elle est fréquente dans la FD après un certain temps d'évolution. L'examen au dermatoscope des zones inflammatoires est évocateur lorsqu'il montre les capillaires disposés parallèlement les uns aux autres dans le sens d'implantation des cheveux qu'ils entourent (**fig. 3**) [1].

Même si de très rares cas (que nous n'avons jamais observés) d'atteintes de la pilosité en dehors du cuir chevelu (barbe, aisselles, pubis) ont été rapportés dans la littérature, l'atteinte exclusive du cuir chevelu est une des caractéristiques remarquables de cette maladie, de même que l'absence habituelle d'adénopathie cervicale malgré des tableaux parfois très évolués. Le diagnostic différentiel

est parfois difficile avec certaines formes frustes de cellulite disséquante du cuir chevelu. Il faudra systématiquement discuter les autres causes d'alopecie cicatricielle inflammatoire que sont le lupus érythémateux cutané et le lichen plan pileux, lesquels pourront le plus souvent être écartés cliniquement. Dans le cas contraire, une biopsie sera réalisée. Au moindre doute avec une teigne de l'adulte, un prélèvement mycologique sera demandé. Un prélèvement bactériologique des pustules ou des croûtes avec antibiogramme sera systématiquement réalisé.

Épidémiologie

Ni l'incidence ni la prévalence ne sont précisément connues. Nous suivons actuellement, au centre Sabouraud, une cohorte d'environ 300 patients. La FD représente 11 % des alopecies cicatricielles primaires dans les séries de Sperling et de Ross [2, 3]. Il s'agit donc de la deuxième cause la plus fréquente d'alopecie cicatricielle primaire après le lichen plan pileux. La maladie concerne toujours des adultes (un seul cas pédiatrique publié). Elle atteint plus souvent les hommes, avec un *sex ratio* homme/femme d'environ 4/1. Une prédominance des patients noirs est rapportée dans certaines séries [4]. Il n'y a pas d'antécédent familial ni de pathologie associée (en particulier de dysimmunité) dans l'immense majorité des cas.

Évolution

L'évolution est mal connue et les traitements actuels sont exclusivement suspensifs. Les durées d'évolution mentionnées dans les observations sont souvent longues : 2 à 10 ans, voire 20 ans [5, 6], respectivement 8 et 9 ans, en moyenne, dans les séries de Mirmirani [7] et Brooke [8]. Les rémissions après traitement peuvent être longues [4], mais l'existence de guérisons définitives, qui paraissent possibles [9] mais rares, sont impossibles à affirmer. Ces données de la littérature corroborent notre expérience d'une maladie actuellement non guérissable, d'évolution indéfinie en dépit de traitements antibiotiques suspensifs utilisés de manière séquentielle.

Histologie

Histologiquement, une hyperkératose avec présence de bouchons cornés est souvent présente. Le stade précoce, relativement fugace, est caractérisé par une folliculite et une périfolliculite superficielle (c'est-à-dire du premier tiers du follicule pileux) d'abord infundibulaire, où prédominent les polynucléaires neutrophiles, parfois organisés en véritables abcès. Cet aspect va évoluer progressivement vers le stade tardif, au cours duquel l'unité pilosébacée aura été détruite et où l'infiltrat sera majoritairement constitué de lymphocytes et de plasmocytes, avec parfois un aspect de granulome autour des débris pileux.

Physiopathologie

La cause de la FD est inconnue. Un staphylocoque doré (SD), en général sensible à la plupart des antibiotiques antistaphylococciques, est trouvé dans 80 % des cas en peau atteinte lors du prélèvement par écouvillonnage. Les controverses dans la littérature sur les hypothèses physiopathologiques peuvent se schématiser ainsi : la FD est-

elle une folliculite infectieuse où le SD joue un rôle direct (virulence particulière, rôle de superantigène, persistance anormale après phagocytose éventuellement favorisée par un défaut de protection immunitaire local)? Ou s'agit-il d'une pustulose inflammatoire de cause inconnue, dans laquelle le SD n'a pas de rôle direct mais n'est qu'un cofacteur, voire un simple germe de surinfection?

La chronicité indéfinie de la FD est un fait marquant auquel s'ajoute l'efficacité très fréquente mais toujours transitoire des antibiotiques ciblant les staphylocoques dorés, malgré le fait que la majorité des patients n'aient pas de déficit du système immunitaire adaptatif ni d'anomalie génétique connue. Le fait que les signes inflammatoires débutent au niveau des follicules pileux et qu'un des seuls moyens d'arrêter définitivement leur évolution soit de détruire l'ensemble des follicules pileux des régions concernées [10, 11] désigne le FP comme le lieu où chercher la cause de l'inflammation et de la chronicité.

L'hypothèse qu'un biofilm bactérien soit en cause dans la chronicité de la FD a conduit récemment à la réalisation de travaux qui ont, en effet, montré la présence de biofilms folliculaires à *P. acnes* dans la FD [12, 13]. Ces biofilms n'ont été trouvés que dans un petit nombre d'échantillons chez les patients mais ont été trouvés aussi dans les racines des cheveux des sujets sains contrôles [12] suggérant l'existence d'un biofilm commensal ainsi que sa possible transformation pathogène dans la FD. Ces données sont en concordance avec la mise en évidence récente de biofilm à *P. acnes* dans les follicules pilosébacés de patients acnéiques et de sujets sains [14, 15]. Elles suggèrent l'hypothèse selon laquelle la FD serait une dysbiose folliculaire [16], dans laquelle la flore commensale folliculaire (dont *P. acnes* est l'habitant privilégié) ne serait plus tolérée par le système immunitaire inné. L'inflammation et la rupture de

la barrière cutanée qui en résulteraient conduirait au remplacement de la flore commensale par une flore pathogène dominée par les SD.

Traitement

Aucun traitement actuel ne permet d'assurer la guérison. Aucun n'a fait l'objet d'étude contrôlée et la plupart des données thérapeutiques publiées ont un faible niveau de preuve. Ils visent pour la plupart la destruction des SD et, pour certains, la composante inflammatoire de la dermatose.

La doxycycline est souvent utilisée en première intention (200 mg/24 h pendant 2 semaines, puis 100 mg/24 h durant plusieurs mois), avec une assez bonne efficacité suspensive dans notre expérience. De nombreux autres antibiotiques *per os* (et/ou en forme topique lorsqu'elle existe) ont été essayés : acide fusidique, pristinamycine, oxacilline, érythromycine, clarithromycine, céphalosporine, ciprofloxacine, sulfaméthoxazole + triméthoprime, vancomycine, clindamycine. L'association de l'acide fusidique *per os* 1,5 g pendant 3 semaines, d'une crème à l'acide fusidique les 2 premières semaines et de 200 mg de sulfate de zinc *per os* aurait permis d'obtenir une rémission durable de plus de 1 an chez 3 patients [17].

L'association rifampicine 600 mg/24 h-clindamycine 600 mg/24 h pendant 10 semaines paraît être, selon notre expérience corroborée par la littérature, celle qui permet d'obtenir les rémissions les plus complètes et les plus durables [18]. Il semble raisonnable de ne l'utiliser qu'en 2^e ou 3^e intention.

L'isotrétinoïne utilisée seule dans une série récente ouverte [19], ou associée à une corticothérapie *per os* et à une antibiothérapie par clindamycine, aurait permis d'obtenir des améliorations, contrairement à notre expérience sur

plusieurs patients au centre Sabouraud qui s'est toujours soldée par un échec.

La dapsona, utilisée chez 2 patients à des doses quotidiennes de 75 à 100 mg pendant 6 mois, puis maintenue à une dose d'entretien de 25 mg, aurait permis de bloquer les récives pendant 1 à 3 ans [20].

Les dermocorticoïdes en crème ou en lotion peuvent être utilisés pour réduire l'inflammation.

Des traitements non médicamenteux ont fait l'objet de cas rapportés ou de courtes séries : rasage, laser épilatoire, radiothérapie, photothérapie dynamique.

Bibliographie

- ASSOULY P. Dermatoscopy of hair and scalp. *Ann Dermatol Venereol*, 2012;139:652-667.
- SPEERLING LC, SOLOMON AR, WHITING DA. A new look at scarring alopecia. *Arch Dermatol*, 2000 ; 136:235-242.
- ROSS EK, TAN E, SHAPIRO J. Update on primary cicatricial alopecias. *J Am Acad Dermatol*, 2005;53:1-37.
- BUNAGAN MJ, BANKA N, SHAPIRO J. Retrospective Review of Folliculitis Decalvans in 23 Patients with Course and Treatment Analysis of Long-standing Cases. *J Cutan Med Surg*, 2015;19:45-49.
- WALKER SL, SMITH HR, LUN K *et al*. Improvement of folliculitis decalvans following shaving of the scalp. *Br J Dermatol*, 2000;142:1245-1246.
- KARAKUZU A, ERDEM T, AKTAS A *et al*. A case of folliculitis decalvans involving the beard, face and nape. *Br J Dermatol*, 2001;28:329-331.
- MIRMIRANI P, WILLEY A, HEADINGTON JT *et al*. Primary cicatricial alopecia: histopathologic findings do not distinguish clinical variants. *J Am Acad Dermatol*, 2005;52:637-643.
- BROOKE RC, GRIFFITHS CE. Folliculitis decalvans. *Clin Exp Dermatol*, 2001;26:120-122.
- BOGG A. Folliculitis decalvans. *Acta Dermatovenerologica*, 1963;43:14-24.
- SMITH EP, HARDAWAY CA, GRAHAM BS *et al*. Folliculitis decalvans treated with radiation therapy. *Cutis*, 2006 ;78:162-164.
- PARLETTE EC, KROEGER N, ROSS EV. Nd:YAG laser treatment of recalcitrant folliculitis decalvans. *Dermatol Surg*, 2004;30: 1152-1154.
- MATARD B, MEYLHEUC T, BRIANDET R *et al*. First evidence of bacterial biofilms in the anaerobic part of scalp hair follicles: a pilot comparative study in folliculitis

LE DOSSIER

Cuir chevelu

- decalvans. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013;27:853-860.
13. JAHNS AC, LUNDSKOG B, NOSEK D *et al*. Microbiology of folliculitis decalvans: a histological study of 37 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:1025-1026.
 14. JAHNS AC, LUNDSKOG B, GANCEVICIENE R *et al*. Acne An increased incidence of Propionibacterium acnes biofilms in acne vulgaris: a case-control study. *Br J Dermatol*, 2012;167:50-58.
 15. JAHNS AC, EILERS H, GANCEVICIENE R *et al*. Propionibacterium species and follicular keratinocyte activation in acneic and normal skin. *Br J Dermatol*, 2015;172:981-987.
 16. MATARD B. Scalp folliculitis: Dissequans or decalvans? *Ann Dermatol Venereol*, 2015;142:629-632.
 17. ABECK D, KORTING HC, BRAUN-FALCO O. Folliculitis decalvans. Long-lasting response to combined therapy with fusidic acid and zinc. *Acta Derm Venereol*, 1992; 72:143-145.
 18. POWELL JJ, DAWBER RP, GATTER K. Folliculitis decalvans including tufted folliculitis: clinical, histological and therapeutic findings. *Br J Dermatol*, 1999;140:328-333.
 19. TIETZE JK, HEPPT MV, VON PREUSSEN A *et al*. Oral isotretinoin as the most effective treatment in folliculitis decalvans: a retrospective comparison of different treatment regimens in 28 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:1816-1821.
 20. PAQUET P, PIÉRARD GE. Dapsone treatment of folliculitis decalvans. *Ann Dermatol Venereol*, 2004;131:195-197.

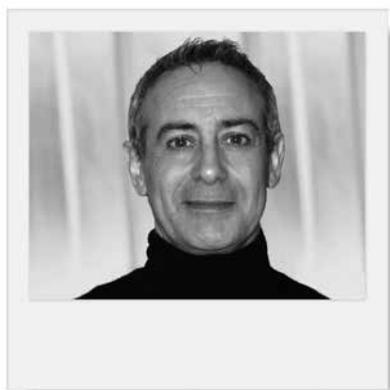
L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

LE DOSSIER

Cuir chevelu

Comment réaliser une “bonne” biopsie du cuir chevelu ?

“Une biopsie bien préparée est à moitié réalisée.”



→ PH. ASSOULY
Centre Sabouraud,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

La méthode

- Le plus souvent en bordure de plaque, à cheval sur la zone alopecique et la zone avec cheveux : il s'agit de la zone la plus logique pour un prélèvement dans un but diagnostique, en particulier face à une alopecie cicatricielle. Elle peut, en revanche, être réalisée au centre pour les alopecies cicatricielles secondaires, lorsque des lésions caractéristiques semblent présentes, et à titre pronostique, notamment pour une pelade ancienne. En bordure, elle a l'avantage de renseigner sur les deux parties, tout particulièrement devant un doute diagnostique : cicatriciel ou non ? Quel type d'alopecie cicatricielle ?

- Repérer la zone avec le dermatoscope : la dermatoscopie permettra de choisir au mieux la région la plus caractéristique (zone d'extension, inflammation, pustules...). Elle donnera aussi une meilleure idée de l'orientation des follicules pileux.



FIG. 1: Repérage en dermatoscopie: future position du punch.

- Parallèle à l'implantation des cheveux : certains follicules seront ainsi vus en coupes verticales sur toute leur hauteur jusqu'à l'émergence de la tige pileaire (plus difficile sur cheveux crépus).

Le matériel

- Punch 4 mm : cet instrument, de cette taille, permet d'examiner suffisamment de follicules pileux pour l'examen anatomopathologique. Si l'anatomopathologiste (et la personne chargée de la partie technique) est entraîné, ce punch de diamètre 4 mm permet l'association de coupes verticales et de coupes horizontales sur un même prélèvement. Il permet enfin une quantification folliculaire pronostique devant ce diamètre déterminé (12,52 mm²).

- + Punch 2 mm si un examen en immunofluorescence directe est envisagé.

- Pince à griffe.

- Ciseau.

- Porte-aiguille et fil nylon 3/0.

- Compresses (plusieurs).

- Sparadrap.

En pratique

- Patient si possible en position demi-assise (selon la zone à biopsier).

LE DOSSIER Cuir chevelu



FIG. 2 : Écarter les cheveux avec le spardrap.



FIG. 3 : Punch 4 mm pour l'anatomopathologie et punch 2 mm pour l'examen en immunofluorescence (noter l'angulation des cheveux par rapport à la peau).

- Repérer la (les) zone(s) à biopsier avec le dermatoscope.
- Tracer un cercle au crayon dermographique.
- Si besoin, couper quelques cheveux.
- Entourer la zone avec des morceaux de spardrap (de retrait facile et non douloureux).
- Injecter l'anesthésiant (adréaliné).
- Préparer les instruments et placer par avance l'aiguille du fil de suture dans le porte-aiguille.
- Réaliser la biopsie et suturer. Une compression finale si nécessaire est réalisée par le patient tandis que l'on range le matériel (pas de pansement).

Les problèmes

Le problème classique : le saignement. Il est évité par le montage préalable du fil sur le porte-aiguille, l'autre main comprimant la plaie.

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

Que cherche-t-on dans une biopsie du cuir chevelu ?



→ **B. CAVELIER-BALLOY**
Pathologiste-Dermatologue,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Dans certains cas, l'indication de biopsie du cuir chevelu répond à des attentes du dermatologue identiques à celles concernant d'autres zones de la peau, du point de vue de la pathologie inflammatoire ou tumorale. La technique histologique est commune, avec une inclusion verticale du fragment biopsié pour permettre l'analyse de tous les éléments cutanés (épiderme, jonction dermo-épidermique, derme, hypoderme, annexes).

La biopsie du cuir chevelu revêt un intérêt particulier dans la prise en charge des alopecies – classées en formes cica-

tricielles ou non cicatricielles selon le siège et le type d'atteinte du follicule (**tableaux I et II**) – car elle apporte des éléments diagnostiques et pronostiques. La classification actuelle distingue les alopecies non cicatricielles (ANC) des alopecies cicatricielles (AC), selon le type d'atteinte des follicules résultant du niveau de l'agression causale. Dans les ANC, l'agression porte tout particulièrement sur le segment inférieur du follicule (bulbe), non permanent au cours du cycle pileux, ce qui entraîne une altération transitoire du follicule à l'origine d'une chute réversible du cheveu. Dans les AC, l'agres-

AC primaires	AC lymphocytaires CH sur bordure inflammatoire de l'alopecie	<ul style="list-style-type: none"> ● Lichen plan pileaire ● Lupus érythémateux chronique ● Alopecie cicatricielle centrale centrifuge du vertex ● Pseudopelade de Brocq ● Alopecie mucineuse ● Kératose folliculaire spinulosique décalvante de Siemens
	AC neutrophiliques CV sur la lésion	<ul style="list-style-type: none"> ● Folliculite décalvante ou épilante (Quinquaud) ● Cellulite disséquante ● Nodule aseptique alopecique du scalp (NAAS)
	AC mixtes CV sur la lésion	<ul style="list-style-type: none"> ● Folliculite fibrosante/chéloïdienne ● Pustulose érosive du cuir chevelu ● Teigne
AC secondaires CV sur la lésion	Affections fibrosantes	<ul style="list-style-type: none"> ● Sclérodemie (morphée ou coup de sabre) ● Lichen scléreux ● Radiodermite ● Brûlure thermique ou physique
	Cicatrice	<ul style="list-style-type: none"> ● Post-infection bactérienne ou parasitaire ● Post-piqûre de tique (TIBOLA) ● Post-bulleuse (dermatoses bulleuses)
	Aplasie cutanée congénitale	<ul style="list-style-type: none"> ● Hamartome verruco-sébacé ● Hypoplasie dermique en aires
	Lésions infiltratives	<ul style="list-style-type: none"> ● Granulomes : sarcoïdose ● Infiltrats : lymphomes, mastocytoses ● Amylose ● Tumeurs primitives ou secondaires
Alopecies biphasiques CH centre de l'alopecie	Phase tardive des ANC	<ul style="list-style-type: none"> ● Pelade ● Alopecie androgénétique (AAG) ● Alopecie de traction

TABLEAU I : Alopecies cicatricielles.

ANC en plaques	Squameuse/inflammatoire : teigne (CV)
	Non squameuse/non inflammatoire (CH) : pelade, trichotillomanie, alopecie par traction ou par pression, alopecie triangulaire temporale Syndrome des cheveux anagènes caducs Syphilis : infiltrat avec plasmocytes et IHC anti-tréponème
ANC diffuse	Effluvium télogène (CH)
	Alopecie androgénétique (AAG) (CH)
	Maladies systémiques (ex. : lupus érythémateux systémique) (CV)
	Endocrinopathies (ex. : dysthyroïdie)

TABLEAU II : Alopecies non cicatricielles.

sion porte sur le segment supérieur du follicule, permanent au cours du cycle pileaire, ce qui peut entraîner une altération définitive du follicule, avec chute irréversible du cheveu et remplacement par une fibrose cicatricielle. Ces AC sont dites primaires ou secondaires, selon que le follicule est spécifiquement la cible du phénomène destruc-

teur (alopecie primaire) ou qu'il est détruit de manière non spécifique par une cicatrice d'origine variée (alopecie secondaire). Enfin, les AC primaires sont classées, suivant la composition de l'infiltrat, en AC lymphocytaires, AC neutrophiliques (souvent cliniquement pustuleuses) et AC mixtes (classification NAHRS 2001).

C'est en début d'évolution que la biopsie est la plus informative, car l'inflammation, plus marquée à ce stade, peut orienter le diagnostic. Le siège du prélèvement est également important pour apprécier au mieux les signes histologiques : centre de la zone alopecique dans la plupart des ANC et dans les AC secondaires, bord actif de la plaque (à cheval sur la zone alopecique et la zone avec cheveux persistants) dans les AC primaires et dans l'alopecie de traction. En cas d'évolution prolongée, dans tous les types d'alopecie, la fibrose cicatricielle devient prédominante, s'associant à une disparition de l'infiltrat et à une disparition progressive des follicules confirmée par la biopsie. Il s'agit alors d'un état pseudopeladique peu spécifique avec alopecie définitive, quelle que soit l'étiologie initiale. À ce stade, la biopsie apporte souvent peu

LE DOSSIER

Cuir chevelu

d'arguments permettant d'orienter la recherche étiologique.

La tâche du pathologiste, qui connaît la micro-anatomie des follicules, consiste à aider à classer l'alopecie en appréciant :

- leur morphologie (hyperkératose, atrophie, kystisation, destruction folliculaire, pustules...);

- leur nombre global et la proportion des follicules terminaux et à duvets (nombre de follicules miniaturisés augmenté dans la pelade et l'alopecie androgénétique), et celle des follicules en fonction de leur stade au cours du cycle pilaire (stade anagène, catagène ou télogène);

- la présence, l'intensité et le siège de la fibrose dermique et de l'infiltrat inflammatoire, ainsi que la composition de celui-ci (lymphocytaire, neutrophilique, granulomateux, mixte);

- la présence d'agents infectieux: filaments mycéliens (coloration de PAS systématique), Demodex...

La biopsie est généralement effectuée par un punch d'au moins 4 mm, fixé en formol. La technique d'inclusion (**fig. 1 et 2**) peut être :

- verticale (CV), montrant peu de follicules et indiquée pour les AC secondaires et les AC primaires neutrophiliques (folliculite épilante de Quinquaud, cellulite disséquante, folliculite fibrosante);

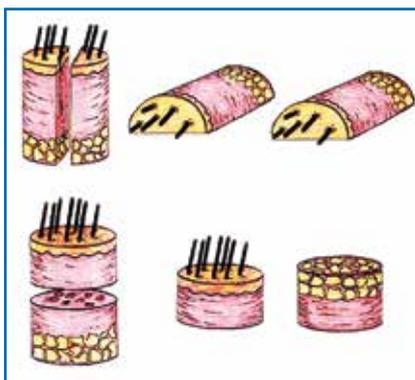


Fig. 1: Coupes verticales (CV) et horizontales (CH) sur biopsies au punch du cuir chevelu.

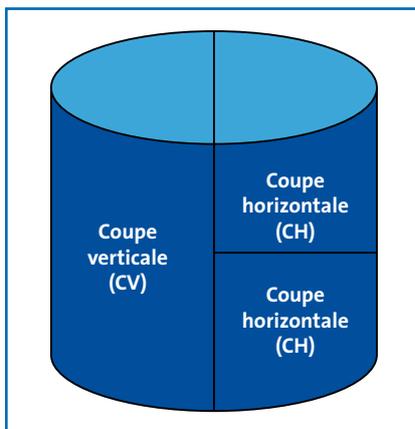


Fig. 2: Coupes verticale et horizontale (CV/CH) sur une seule biopsie au punch du cuir chevelu. (Technique Tyler/Elston D, *J Cutan Pathol*, 2012).

- horizontale (CH), qui tend à devenir un standard et est particulièrement indiquée pour les AC primaires lymphocytaires (lichen plan pilaire, alopecie cicatricielle centrale centrifuge du vertex, pseudopelade). Elle est également indiquée pour les ANC: intérêt diagnostique et pronostique, comptage des unités folliculo-sébacées et des follicules résiduels, importance de l'inflammation persistante (incidence thérapeutique, effet du traitement anti-inflammatoire, éventuelle contre-indication à la greffe).

Une biopsie pour examen en immunofluorescence directe (cryocongélation ou transport en liquide de Michel) peut être réalisée pour rechercher un lupus érythémateux. Elle peut être secondairement fixée en formol. Dans tous les cas, une confrontation anatomo-clinique précise est capitale pour optimiser le diagnostic.

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

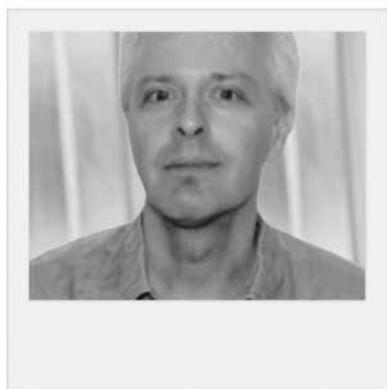
LE DOSSIER

Cuir chevelu

Traitements d'avenir dans la pelade

RÉSUMÉ : La pelade est une affection d'évolution prolongée bien souvent désespérante, tant pour le patient que pour le thérapeute. Son traitement est resté longtemps empirique, dominé par des mesures surtout anti-inflammatoires locales et/ou systémiques, dont l'évaluation ne conduisait pas à un niveau de preuve suffisant en raison d'une méthodologie parfois approximative. Plus récemment, les concepts physiopathologiques se sont affinés (notamment grâce au développement de modèles animaux) et ont permis de mettre en avant la théorie de la perte du "privilège immunitaire" du follicule pileux avec développement secondaire d'une auto-immunité à médiation essentiellement cellulaire. Cette hypothèse a permis de développer de nouveaux outils thérapeutiques plus conceptuels. Même si leur évaluation est encore balbutiante, certains d'entre eux semblent très prometteurs, en particulier l'interleukine 2 à faible dose, les statines, les inhibiteurs des kinases JAK1/2, les analogues des prostaglandines F2a, ainsi que (quoique probablement à un moindre degré) les inhibiteurs de phosphodiesterase et le plasma enrichi en plaquettes.

D'autres traitements, parfois plus anciens mais encore peu utilisés dans cette indication, peuvent également présenter un intérêt (laser excimer UVB311, ciclosporine, calcipotriol, etc). Dans tous les cas, les formes récentes et en plaques multiples demeurent plus facilement répondeuses, et ce plus longtemps que les formes diffuses et plus anciennes. L'enjeu principal sera méthodologique car le temps de l'empirisme est révolu, particulièrement pour des traitements coûteux et non dénués d'effets indésirables.



→ O. DEREURE
Département de Dermatologie,
Université de MONTPELLIER.

La pelade est une affection protéiforme, fréquente et particulièrement difficile à traiter, surtout si l'objectif est d'obtenir une réponse suffisante et stable à moyen et long terme, ce qui représente la demande principale de nos patient(e)s. Ces difficultés proviennent en grande partie des incertitudes concernant la physiopathologie de la chute pileuse, même si les choses se précisent très clairement depuis quelques années, avec une montée en puissance de la théorie immunologique – voire auto-immune – basée sur des arguments de plus en plus solides même si les ressorts initiaux de la perte du "privilège immunitaire" qui caractérise les follicules pileux ne sont pas encore très clairs (affection virale aiguë transitoire ? "orage" neuro-peptidique ?). Pour autant, il n'est pas certain que cette meilleure lecture physiopathologique s'accompagne dans l'immé-

diat de traitements plus actifs dans une affection pour laquelle, il faut bien le dire, les propositions thérapeutiques ont été aussi nombreuses que décevantes à moyen ou long terme, et pour laquelle la qualité méthodologique des publications n'a pas toujours été au rendez-vous.

Une autre difficulté est l'absence ou le très faible nombre – ce qui est très gênant pour émettre des recommandations – d'études méthodologiquement bien conduites, évitant au maximum les biais liés au caractère souvent fantasque et imprévisible de l'évolution naturelle de la maladie (avec notamment l'existence de rémissions spontanées). Cet état de fait a été très nettement pointé par une récente revue *Cochrane*, qui ne tire aucune conclusion précise mais invite fortement tous les acteurs à faire beaucoup mieux en ce domaine.

LE DOSSIER

Cuir chevelu

Néanmoins, un certain nombre de stratégies novatrices – souvent mieux évaluées que par le passé et surtout basées, dans certains cas au moins, sur des concepts plus précis et mieux étayés – ont vu le jour depuis quelques années. Des stratégies plus anciennes ont été également mieux évaluées. Un long chemin reste toutefois à parcourir avant de pouvoir émettre des recommandations pertinentes, et ce d'autant plus que la pelade, terme générique, n'est peut-être pas monolithique sur le plan de la physiopathologie comme on commence à s'en rendre compte. Des thérapies "ciblées" et personnalisées au cas par cas, en fonction des mécanismes en cause, seront peut-être la base de la prise en charge de demain... ou d'après-demain. Cette revue s'intéresse donc aux nouvelles pistes thérapeutiques offertes pour cette affection ainsi qu'à des traitements, peut-être moins novateurs, mais qui ont été l'objet de réévaluations récentes.

Pelade et corticothérapie

1. Injections intralésionnelles de triamcinolone

Ces injections ne constituent pas vraiment un traitement très "innovant" de la pelade. Une étude récente est cependant venue enrichir ce sujet avec la comparaison de différentes concentrations, chaque sujet étant son propre témoin. Il s'agit d'une étude côté contre côté, ce qui renforce la pertinence des résultats constatés en réduisant le rôle de l'évolution spontanée dans les constatations cliniques. Il apparaît qu'une faible concentration (2,5 mg/mL) ne fait pas moins bien que des concentrations plus élevées et génère moins d'effets indésirables cutanés (atrophie, télangiectasies, etc.). En outre, il devient possible d'utiliser des volumes plus importants et donc de traiter une plus large surface pour des quantités similaires de corticoïdes [1].

Par ailleurs, l'efficacité des injections intralésionnelles de triamcinolone dans l'obtention et/ou le maintien d'une repousse a fait l'objet d'une revue très exhaustive de toutes les publications correspondantes et conclut finalement que ce traitement peut, certes, être efficace, mais essentiellement dans les formes récentes de moins de 1 an et en plaques multiples, ce qui n'est pas très surprenant [2]. Là encore, les auteurs insistent sur le faible niveau de preuve obtenu en raison de la mauvaise qualité méthodologique des études, souvent très difficiles à comparer entre elles.

2. Bolus de corticoïdes chez l'enfant

L'association d'un bolus oral mensuel de dexaméthasone (équivalent de 5 mg/kg, soit 6 à 12 bolus en tout) et d'une corticothérapie locale sous occlusion, sous un film plastique, par un produit de classe IV 6 jours/7, a permis d'obtenir de bons résultats dans les pelades de l'enfant, avec une repousse de plus de 50 % chez plus de 60 % des patients. Ces résultats ont notamment été obtenus dans les formes en plaques multifocales, dans les formes en plaques et ophiasiques, mais aussi, quoiqu'à un moindre degré, dans les formes diffuses [3]. Le résultat se maintient dans le temps, au cours d'un suivi médian de 96 mois, et le traitement est bien toléré, sans effets indésirables majeurs.

Un protocole un peu différent (méthylprednisolone IV 8 mg/kg, 3 jours consécutifs par mois) a confirmé cette efficacité sur une série de 24 patients, avec 2/3 de répondeurs mais un taux de rechute important après l'arrêt (80 % de rechutes dans un délai médian compris entre 9 et 12 mois après l'arrêt du traitement) [4]. Une autre étude montre enfin des résultats très comparables avec des doses plus importantes de corticoïdes, mais toujours avec un taux important de rechute à l'arrêt [5].

Méthotrexate

Le méthotrexate à 15-25 mg/semaine, seul ou en combinaison avec une corticothérapie générale par prednisone à 10-20 mg/jour, a globalement permis, selon les publications, une repousse complète dans 57 et 63 % des cas respectivement dans un délai médian de 3 mois. Le taux de rechute est néanmoins important (environ 80 % dans cette étude) et 21 % des patients ont été confrontés à des effets indésirables (élévation des transaminases, nausées prolongées, lymphopénie) [6].

Une étude brésilienne a confirmé, dans cette indication, une certaine efficacité du méthotrexate reçu à raison de 10 à 25 mg/semaine, avec globalement une repousse de plus de 50 % chez les 2/3 des patients, principalement de sexe masculin, âgés de plus de 40 ans et atteints de pelade en plaques multiples datant de moins de 5 ans. Les taux de réponse sont nettement plus favorables si une corticothérapie générale est reçue en même temps que le méthotrexate (repousse de plus de 50 % obtenue dans 77 % vs 44 % des cas) [7]. La tolérance est bonne, sans effet adverse majeur malgré une dose cumulée assez élevée (1 000 à 1 500 mg). Malheureusement, la rechute est assez fréquente à l'arrêt, voire en cours de traitement, puisqu'elle concerne 1/3 des patients ayant obtenu une repousse initiale d'au moins 50 %.

Par ailleurs, une série française multicentrique rétrospective a analysé l'intérêt du méthotrexate (15-25 mg/semaine pendant une durée moyenne de 14 mois) dans les pelades sévères de l'enfant. Le taux de réponse (plus de 50 % de repousse) était de 5/13, soit environ 40 % ; aucun effet indésirable grave n'a été noté [8]. Une analyse intégrant un suivi à long terme des répondeurs de la même série a montré une rechute à l'arrêt chez 3/5 patients, avec une repousse après reprise du traitement chez 2 d'entre eux. Cette repousse a tou-

tefois été compromise par une mauvaise tolérance et un arrêt du traitement chez l'un, et une nouvelle rechute à l'arrêt chez l'autre ne répondant pas cette fois à une troisième cure [9].

Analogues de la prostaglandine F2a

Les analogues de cette petite molécule (bimatoprost, latanoprost) utilisés en collyre dans le glaucome peuvent entraîner une trichomégalie des cils, ce qui a permis l'approbation par la FDA américaine de l'utilisation du bimatoprost à 0,03 % dans l'hypotrichose des cils, et ce dès 2008. Son utilisation dans les diverses formes d'hypotrichose, en particulier dans la pelade, reste encore largement basée sur de petites séries concernant jusqu'à présent presque exclusivement les localisations sur les cils et les sourcils, faute d'une forme galénique autorisant l'application sur de plus grandes surfaces que ce qui est permis actuellement par les collyres, seules formes disponibles. Les résultats sont assez inégaux dans cette indication précise et finalement difficiles à interpréter faute de méthodologie et de comparateurs adéquats. Ils sont en outre gênés par l'usage souvent conjoint de corticoïdes, notamment en injections intralésionnelles. Il semble toutefois que ces produits aient un intérêt, surtout dans les formes récentes et quand la chute pileuse n'est pas encore complète. Dans tous les cas, la tolérance est bonne, avec tout au plus un discret érythème [10].

Le bimatoprost topique a aussi très récemment fait l'objet d'une étude dans la pelade du cuir chevelu, par comparaison avec les dermocorticoïdes (ce qui n'est peut-être d'ailleurs pas le comparateur idéal) chez 30 patients adultes atteints de pelade en plaques. Pour ce faire, chaque patient était son propre comparateur, et 2 plaques étaient traitées de façon randomisée respectivement par bimatoprost topique 0,03 % (à raison de

2 fois/jour) ou par furoate de mométasone (à raison de 1 fois/jour pendant 3 mois). L'évaluation par le score validé *Severity of Alopecia Tool* (SALT) a montré une repousse plus rapide, de meilleure qualité cosmétique et avec moins d'effets indésirables sur les plaques traitées par le bimatoprost [11].

Il est donc tout à fait possible que l'intérêt de ces produits se dévoile progressivement avec le temps, au fil des essais cliniques. Toutefois, le développement de nouvelles formes galéniques permettant l'emploi de ces produits sur de grandes surfaces sera indispensable.

Plasma riche en plaquettes

L'utilisation de plasma riche en plaquettes (PRP) est conceptuellement intéressante dans les alopecies non cicatricielles en général, et dans la pelade en particulier, à l'instar d'autres affections pour lesquelles une augmentation de l'activité mitotique est recherchée. C'est ainsi le cas des troubles trophiques, en raison de la richesse des plaquettes en facteurs de croissance (au moins 5 d'entre eux). L'emploi de ces produits se heurte, bien entendu, à des obstacles techniques et réglementaires puisqu'ils sont élaborés par manipulation de dérivés sanguins, ce qui n'est autorisé dans la plupart des pays que sous couvert de procédures bien précises et dans certains établissements seulement (Établissement français du sang en France). C'est probablement pour cette raison que l'évaluation de ce traitement dans cette indication reste limitée à quelques publications.

Une étude indienne portant sur 20 patients jeunes affectés de pelade en plaques semble avoir obtenu de bons résultats, sans rechute à moyen terme, soulignant ainsi la bonne tolérance globale du traitement [12]. Une étude menée sur 45 patients atteints de pelade de tous types cliniques a utilisé une méthodologie

plus pointue, comparant après randomisation placebo et injections intralésionnelles de triamcinolone ou de PRP reçus sous la forme de 3 traitements successifs à intervalle de 1 mois sur un hémiscalp *versus* un autre hémiscalp non traité. Le PRP fait mieux que la triamcinolone ou le placebo, tant sur la repousse proprement dite que sur les signes fonctionnels. Il a en outre été bien toléré ([13]. Le marquage par Ki-67, témoin de prolifération cellulaire, atteste cet effet favorable sur l'activité mitotique. Mais là encore, la durée de l'effet favorable n'est pas spécifiquement explorée. L'usage de ces produits, et plus généralement de facteurs de croissance topiques ciblant spécifiquement les follicules pileux, reste donc une voie conceptuellement intéressante à titre d'aide à la repousse, probablement en association avec d'autres moyens permettant de lutter contre le développement de la réaction (auto) immunitaire. Celle-ci est, en effet, de plus en plus acceptée comme étant l'un des ressorts fondamentaux de la maladie.

Interleukine 2 à faible dose

Le rationnel de l'usage de cette cytokine bien connue est, là aussi, basé sur le concept physiopathologique d'une réponse immune aberrante dirigée contre les follicules pileux, avec une perte du "privilège immunitaire" des follicules pileux qui deviennent alors la cible d'une cytotoxicité (ou, au moins, d'une sidération liée à un infiltrat lymphocytaire péri-pilaire). Par conséquent, il est logique de tenter de lutter contre cette réponse induite par l'induction ou l'activation d'une catégorie particulière de lymphocytes T dits régulateurs (Treg, CD4+, CD25+), qui inhibent l'activité des cellules T auxiliaires et cytotoxiques, et donc empêchent notamment le développement de réponses auto-immunes. Un des moyens d'activer les Treg est de les exposer à de petites doses d'IL-2, lesquelles ne sont en principe pas suffisantes pour activer les autres catégories de lymphocytes T.

LE DOSSIER

Cuir chevelu

Une équipe niçoise emmenée par Th. Passeron a évalué l'intérêt de cet effet différentiel de l'IL-2 à petites doses dans une série ouverte de 5 patients atteints de pelade sévère et résistante aux traitements généraux "classiques", sous la forme d'injections sous-cutanées de 1,5 MU/j en sous-cutané pendant 5 jours suivies d'injections de 3 MU/j durant 3 cures de 5 jours chacune à 3, 6 et 9 semaines. L'analyse de l'efficacité a utilisé le SALT évalué par deux investigateurs indépendants sur photographies standardisées, l'ensemble étant associé à une étude des lymphocytes *in situ* et périphériques. L'amélioration du score SALT médian est nette (82 à 69 à 6 mois), et est à mettre en parallèle avec une augmentation importante (ou une apparition) des Treg, tant dans le cuir chevelu atteint que dans la peau chez 80 % des patients [14]. De façon très intéressante, le traitement a été bien toléré, sans effet adverse majeur, alors que l'IL-2 utilisée en IV, notamment dans certaines néoplasies, est à l'inverse souvent génératrice d'effets secondaires majeurs (de type syndrome de fuite capillaire, fièvre élevée, frissons, etc.). Cette étude en forme de preuve de concept ouvre la voie à un PHRC interrégional, qui permettra de mieux préciser l'intérêt réel de ce protocole prometteur.

Inhibiteurs des kinases JAK

Dans le même ordre d'idées, il a récemment été démontré qu'une catégorie particulière de lymphocytes T cytotoxiques mémoire produisant de l'interféron γ jouait un rôle particulièrement important dans la physiopathologie de la pelade. Ces résultats ont été renforcés par une "signature" transcriptionnelle de type interféron γ dominante dans les zones alopéciques, responsable notamment d'une boucle d'auto-activation de ces lymphocytes cytotoxiques. Il est donc logique de tenter de lutter contre la présence de ces lymphocytes et, surtout, contre les effets délétères de

l'interféron γ , ce qui peut être obtenu par l'emploi d'inhibiteurs de la famille des kinases JAK qui sont des effecteurs d'aval de cette cytokine. Une preuve de concept a été obtenue d'abord sur un modèle murin – pour lequel l'administration systémique d'inhibiteurs de JAK a permis d'empêcher le développement d'une pelade induite par l'instillation de lymphocytes T cytotoxiques produisant de l'interféron γ – tandis que l'emploi topique de ces produits permettait la réversion d'une alopecie déjà installée et, plus généralement, une croissance pileuse [15]. Encore plus intéressant, 3 patients traités par un inhibiteur de JAK1/2, le ruxolitinib, ont obtenu une repousse complète au bout de 5 mois de traitement. Un autre cas isolé a obtenu une réponse importante avec le baricitinib introduit dans le cadre d'une interféronopathie (syndrome CANDLE) [16]. Les inhibiteurs de JAK, déjà connus des dermatologues pour leur intérêt dans le psoriasis (tofacitinib, baricitinib), sont donc eux aussi probablement promis à un bel avenir dans la pelade, même si leur tolérance est loin d'être parfaite. Il conviendra donc de mieux définir leur doctrine d'emploi sur des études cliniques à grande échelle.

Statines

L'emploi des statines dans la pelade est basé sur le même rationnel que celui des anti-JAK. Ce groupe de molécules intervient en effet sur la même voie de signalétique induite par l'interféron γ , mais un peu en aval des kinases JAK. Il intervient également dans d'autres compartiments clés de la réponse immune, notamment en réduisant l'expression des molécules HLA, des molécules d'adhésion et de co-stimulation, et en induisant l'activité des Treg *via* une surexpression de FoxP3. Des observations isolées et une petite série récente sont disponibles, notamment avec l'association simvastatine 40 mg + ézétimibe 10 mg. Après deux observations isolées mais démonstratives,

une série ouverte plus importante de 29 patients présentant une pelade atteignant 40 à 70 % de la surface totale du scalp et traités par cette combinaison pendant 24 semaines a été publiée [17]. 19/29 patients ont terminé l'étude, parmi lesquels 14 étaient jugés répondeurs (repousse de plus de 20 % à la semaine 24), y compris des patients dont la pelade évoluait depuis plus de 1 an ; la moitié de ces patients répondeurs a poursuivi le traitement et l'autre moitié a ensuite été suivie, mais non traitée, avec un taux de rechute clairement plus élevé dans le groupe secondairement non traité (5/7 vs 2/7). La tolérance a été globalement satisfaisante. Ces résultats favorables doivent être confirmés par des études à plus grande échelle, et surtout avec une méthodologie telle que l'influence de l'évolution spontanée ne puisse pas (ou le moins possible) interférer avec les résultats. Il faudra ensuite définir la doctrine d'emploi de ces molécules (traitement isolé ? traitement d'appui au long cours de résultats obtenus avec d'autres moyens ?).

Inhibiteurs de phosphodiesterase E4

Ces molécules sont surtout représentées par l'aprémilast, qui fera peut-être ici une troisième carrière parallèlement à son utilisation dans le psoriasis en plaques, comme c'est le cas pour les inhibiteurs de JAK. Pour l'instant, il ne s'agit que d'un concept physiopathologique assez analogue à l'emploi des anti-JAK, toujours pour inhiber la voie signalétique induite par l'interféron γ produit par les lymphocytes T cytotoxiques CD8+ NKG2D+ présents dans les zones alopéciques. Ce concept a été testé sur des explants de peau humaine greffés sur des souris immunodéficientes, sur lesquelles une pelade a été artificiellement induite. L'emploi de l'aprémilast a permis la réversion de l'alopecie, mais il faudra, bien sûr, prouver que cet effet favorable s'applique aussi à la maladie humaine [18].

Divers

L'emploi du gluconate de zinc, en association ou non avec la PUVA, a été mis en avant par quelques cas cliniques, mais il reste pour l'instant anecdotique [19].

Le laser excimer UVB TL01 semble pouvoir augmenter le diamètre des cheveux ayant repoussé après un traitement (à raison de 2 fois par semaine pendant 12 semaines), mais n'a pas d'effet significatif sur la repousse proprement dite. Ces observations proviennent d'une étude ayant porté sur des plaques de pelade où seule une partie de la plaque était exposée au laser [20]. Toutefois, il n'est pas exclu que la repousse soit plus durable, compte tenu de cet effet sur le diamètre, mais cela restera à démontrer. Une autre étude est nettement plus favorable, avec 14/16 répondants, dont 10 avec une repousse de plus de 50 %. Cependant, le caractère durable de la réponse n'est pas affirmé [21].

Le calcipotriol, appliqué 2 fois/jour pendant 12 semaines sur des pelades en plaques, a permis d'obtenir une repousse d'au moins 75 % chez environ 62 % des patients et de 100 % chez 27 % d'entre eux. Il s'agit toutefois d'une étude rétrospective et la part de repousse spontanée, fréquente dans les formes en plaques, ne peut être facilement estimée compte tenu de l'absence de comparaison intra-patient [22]. Le traitement a été bien toléré. Aucun suivi significatif ne peut affirmer que le résultat obtenu était durable dans cette étude.

L'association de ciclosporine 100 à 200 mg/jet de PUVA topique 2 fois/semaine pendant 16 semaines a permis d'obtenir un certain nombre de résultats, pour la plupart d'assez faible amplitude, avec peu de repousses totales ou au moins considérées comme de bonne qualité (18 %), tandis que plus de 40 % des patients n'ont pas répondu à cette combinaison. Son intérêt ne semble donc pas majeur [23]. Une autre étude, mal-

heureusement rétrospective, a analysé l'efficacité de la ciclosporine à 2,5 à 6 mg/kg/j reçue pendant 2 à 12 mois chez 25 patients atteints de pelade d'extension et de durée évolutive variées. Une réponse considérée comme significative a été obtenue chez 45 % des patients, y compris dans des formes diffuses, voire universelles, et la tolérance était satisfaisante. La durée d'évolution était manifestement un élément conditionnant la réponse dans cette étude, avec un taux de réussite nettement moindre au-delà de 4 ans [24].

Le procédé d'«éducation» des cellules mononucléées sanguines périphériques, préalablement triées, par contact direct mais bref avec des cellules souches multipotentes issues du sang du cordon (technique qui permet, entre autres, de rééquilibrer la distribution des diverses sous-catégories de lymphocytes T dans certaines affections auto-immunes) a été appliqué à une série de 9 pelades évolutives depuis une durée médiane de 5 ans dans le cadre d'un essai de phase I/II. Le résultat a été considéré comme bon, avec rééquilibrage des populations TH1/TH2/TH3 et probablement stimulation de l'expression de molécules co-inhibitrices des lymphocytes T et B par les T régulateurs permettant la restauration du privilège immunitaire des follicules pileux avec une expression péripilaire en anneau du TGF- β [25].

Les biothérapies anti-TNF α ont été peu utilisées dans la pelade, probablement parce qu'elles ont été rendues responsables du déclenchement de la maladie dans certains cas. Pourtant, leur potentiel immunosuppresseur est intéressant compte tenu des conceptions physiopathologiques actuelles. Si les quelques essais rapportés ont été largement infructueux, l'adalimumab a été utilisé avec succès dans un cas de pelade universelle ancienne et réfractaire [26].

Le blocage des canaux potassiques serait également une voie d'avenir intéres-

sante, probablement, là encore, en raison de ses interactions avec le fonctionnement du système immunitaire [27].

Bibliographie

1. CHU TW, ALJASSER M, ALHARBI A *et al.* Benefit of different concentrations of intralesional triamcinolone acetonide in alopecia areata: An intrasubject pilot study. *J Am Acad Dermatol*, 2015;73: 338-340.
2. KASSIM JM, SHIPMAN AR, SZCZECINSKA W *et al.* How effective is intralesional injection of triamcinolone acetonide compared with topical treatments in inducing and maintaining hair growth in patients with alopecia areata? A Critically Appraised Topic. *Br J Dermatol*, 2014;170:766-771.
3. LALOSEVIC J, GAJIC-VELJIC M, BONACI-NIKOLIC B *et al.* Combined oral pulse and topical corticosteroid therapy for severe alopecia areata in children: a long-term follow-up study. *Dermatol Ther*, 2015;28:309-317.
4. FRIEDLAND R, TAL R, LAPIDOTH M *et al.* Pulse corticosteroid therapy for alopecia areata in children: a retrospective study. *Dermatology*, 2013;227:37-44.
5. SMITH A, TRÜEB RM, THEILER M *et al.* High Relapse Rates Despite Early Intervention with Intravenous Methylprednisolone Pulse Therapy for Severe Childhood Alopecia Areata. *Pediatr Dermatol*, 2015; 32:481-487.
6. ALKHALIFAH A, ALSANTALI A, WANG E *et al.* (2010) Alopecia areata update: part II. Treatment. *J Am Acad Dermatol*, 2010; 62:191-202.
7. HAMMERSCHMIDT M, MULINARI BRENNER F. Efficacy and safety of methotrexate in alopecia areata. *An Bras Dermatol*, 2014; 89:729-734.
8. ROYER M, BODEMER C, VABRES P *et al.* Efficacy and tolerability of methotrexate in severe childhood alopecia areata. *Br J Dermatol*, 2011;165:407-410.
9. LUCAS P, BODEMER C, BARBAROT S *et al.* Methotrexate in Severe Childhood Alopecia Areata: Long-term Follow-up. *Acta Derm Venereol*, 2015 Jun 15. doi:10.2340/00015555-2173. [Epub ahead of print]
10. CHOI YM, DIEHL J, LEVINS PC. Promising alternative clinical uses of prostaglandin F 2α analogs: beyond the eyelashes. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:712-716.
11. ZAHER H, GAWDAT HI, HEGAZY RA *et al.* Bimatoprost versus Mometasone Furoate in the Treatment of Scalp Alopecia Areata: A Pilot Study. *Dermatology*, 2015; 230:308-313.

LE DOSSIER

Cuir chevelu

12. SINGH S. Role of platelet-rich plasma in chronic alopecia areata: Our centre experience. *Indian J Plast Surg*, 2015;48:57-59.
13. TRINK A, SORBELLINI E, BEZZOLA P *et al.* A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, half-head study to evaluate the effects of platelet-rich plasma on alopecia areata. *Br J Dermatol*, 2013;169:690-694.
14. CASTELA E, LE DUFF F, BUTORI C *et al.* Effects of low-dose recombinant interleukin 2 to promote T-regulatory cells in alopecia areata. *JAMA Dermatol*, 2014;150:748-751.
15. XING L, DAI Z, JABBARI A *et al.* Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nat Med*, 2014;20:1043-1049.
16. JABBARI A, DAI Z, XING L *et al.* Reversal of Alopecia Areata Following Treatment With the JAK1/2 Inhibitor Baricitinib. *EBioMedicine*, 2015;2:351-355.
17. LATTOUF C, JIMENEZ JJ, TOSTI A *et al.* Treatment of alopecia areata with simvastatin/ezetimibe. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:359-361.
18. KEREN A, SHEMER A, ULLMANN Y *et al.* The PDE4 inhibitor, apremilast, suppresses experimentally induced alopecia areata in human skin in vivo. *J Dermatol Sci*, 2015;77:74-76.
19. LUX-BATTISTELLI C. Combination therapy with zinc gluconate and PUVA for alopecia areata totalis: an adjunctive but crucial role of zinc supplementation. *Dermatol Ther*, 2015;28:235-238.
20. BYUN JW, MOON JH, BANG CY *et al.* Effectiveness of 308-nm Excimer Laser Therapy in Treating Alopecia Areata, Determined by Examining the Treated Sides of Selected Alopecic Patches. *Dermatology*, 2015;231:70-76.
21. OHTSUKI A, HASEGAWA T, KOMIYAMA E *et al.* 308-nm Excimer Lamp for the Treatment of Alopecia Areata: Clinical Trial on 16 Cases. *Indian J Dermatol*, 2013;58:326.
22. ÇERMAN AA, SOLAK SS, ALTUNAY İ *et al.* Topical Calcipotriol Therapy for Mild-to-Moderate Alopecia Areata: A Retrospective Study. *J Drugs Dermatol*, 2015;14:616-620.
23. PARK KY, JANG WS, SON IP *et al.* Combination therapy with cyclosporine and psoralen plus ultraviolet a in the patients with severe alopecia areata: a retrospective study with a self-controlled design. *Ann Dermatol*, 2013;25:12-16.
24. AÇIKGÖZ G, CALIŞKAN E, TUNCA M *et al.* The effect of oral cyclosporine in the treatment of severe alopecia areata. *Cutan Ocul Toxicol*, 2014;33:247-252.
25. LI Y, YAN B, WANG H *et al.* Hair regrowth in alopecia areata patients following Stem Cell Educator therapy. *BMC Med*, 2015;13:87.
26. GORCEY L, GORDON SPRATT EA, LEGER MC. Alopecia universalis successfully treated with adalimumab. *JAMA Dermatol*, 2014; 150:1341-1344.
27. GILHAR A, KEREN A, SHEMER A *et al.* Blocking potassium channels (Kv1.3): a new treatment option for alopecia areata? *J Invest Dermatol*, 2013;133:2088-2091.

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

ÉTUDE CLINIQUE

Psoriasis

Analyse de l'étude LIBERE dans le traitement des dermatoses inflammatoires



→ **S. LY**
Cabinet de Dermatologie,
GRADIGNAN.

Les corticoïdes topiques constituent, en pratique quotidienne, le traitement de 1^{re} intention de nombreuses dermatoses inflammatoires. Bétésil® est un emplâtre médicamenteux prêt à l'emploi et bio-adhésif contenant 2,25 mg de valérate de bétaméthasone (VBM) (0,1 %). Il a été développé pour offrir le double avantage d'une délivrance continue du principe actif au sein de la peau lésée et d'une protection de celle-ci contre les traumatismes ou le grattage. Les études cliniques concernant le traitement du psoriasis en plaques ont confirmé non seulement l'efficacité, mais aussi la sécurité d'emploi de ce film bio-adhésif, permettant d'obtenir son indication dans la prise en charge du psoriasis en plaques et également d'autres dermatoses inflammatoires (dermatite atopique, eczéma de contact, lichénifications, lichen plan, granulome annulaire et pustulose palmo-plantaire).

Parmi les différentes études, l'originalité de l'étude LIBERE [1] est précisément de décrire les modalités de prescription de ce nouveau film bio-adhésif en pratique quotidienne, dans le psoriasis mais aussi dans toutes ses autres indications, par les médecins généralistes et les dermatologues. L'impact sur la qualité de vie des patients, l'efficacité et la sécurité d'utilisation du film bio-adhésif sont également rapportés.

Patients et méthodes

1. Protocole

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective, multicentrique,

ouverte, réalisée en France d'août 2013 à mars 2014 par 132 investigateurs (46 dermatologues et 86 médecins généralistes), et approuvée par le CCTIRS (Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé) et la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés).

2. Critères d'inclusion et de non-inclusion

Les patients inclus dans l'étude étaient des adultes présentant une dermatose inflammatoire n'excédant pas 5 % de la surface corporelle et auxquels leur médecin avait décidé de prescrire Bétésil® selon les indications de l'AMM. Tous ont donné leur consentement à l'enregistrement de leurs données.

3. Traitement et recueil des données

Les patients ont pu recevoir jusqu'à 6 films bio-adhésifs par jour sur une période maximale de 30 jours. L'évaluation des patients et le recueil des données ont été effectués à l'inclusion (V1) et à la fin de l'étude (V2) après 32,7 ± 20,9 jours.

Les données suivantes ont été recueillies :

- caractéristiques démographiques des patients ;
- caractéristiques de la dermatose inflammatoire : type, localisation, extension avant traitement ;
- raison(s) ayant motivé le choix du film bio-adhésif.

Les évaluations à V1 et V2 ont été réalisées selon les échelles ci-dessous :

- le PGA (*Physician Global Assessment*) sur une échelle de 20 points (0 = pas d'atteinte ; 1-5 : atteinte minimale ; 6-10 : atteinte légère ; 11-15 : atteinte modérée ; 15-20 : atteinte sévère à très sévère) pour l'efficacité ;
- le DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) pour la qualité de vie.

De plus, les critères ci-dessous ont également été évalués à V2 :

- un indice global de satisfaction du traitement par les patients et les médecins ;
- un indice global d'efficacité et de praticité du film bio-adhésif par rapport aux traitements préalablement effectués par les patients ;
- les éventuels effets secondaires et la tolérance.

Les données ont été traitées selon les méthodes statistiques habituelles.

Résultats

1. Patients et indications

258 patients (54 % d'hommes), âgés en moyenne de 50 ans, ont été inclus. Le PGA initial était de 12,5 ± 3, le DLQI de 10 ± 5.

Le psoriasis représentait près de la moitié des indications du film bio-adhésif. Cependant, les indications différaient

ÉTUDE CLINIQUE

Psoriasis

entre dermatologues et médecins généralistes, ces derniers retenant plus souvent le diagnostic “d’eczéma”, tandis que les autres dermatoses inflammatoires traitées l’étaient exclusivement par les dermatologues. Une large majorité de patients avaient bénéficié d’un traitement préalable, et le film bio-adhésif de VBM représentait le 1^{er} traitement pour seulement 9 % d’entre eux. Le traitement était prescrit pour 22 jours en moyenne, à raison de 2,2 (± 1) films bio-adhésifs/jour. Le nombre de films bio-adhésifs prescrits – entre 1 et 2 dans 70 % des cas – était indépendant de la sévérité de la dermatose.

2. Évaluation clinique

>>> Qualité de vie

Une diminution significative du DLQI (- 65 %) a été observée au cours de la période d’observation. La **figure 1** présente les résultats en fonction de la dermatose traitée. L’impact de la dermatose sur la qualité de vie, évalué de “modéré” à “important” par 71,6 % des patients initialement, a été qualifié de “nul” ou “léger” par 77,8 % des patients à la fin du traitement (**fig. 2**).

>>> Facilité et rapidité d’utilisation

Quelle que soit la dermatose traitée, les patients ont jugé le film bio-adhésif comme étant facile et rapide d’utilisation (75 %). La tolérance a été considérée comme “très bonne” (44,5 %) à “excellente” (28 %).

>>> Efficacité

Le score PGA a diminué de 12,5 ± 3,1 (modéré) à 4,2 ± 3 (léger) pendant la période de traitement (p < 0,0001), indépendamment du type de dermatose (**fig. 3**). L’amélioration la plus significative a été observée pour l’eczéma. 90 % des patients ont jugé le film bio-adhésif de VBM plus efficace que les traitements antérieurs. Les patients et les médecins

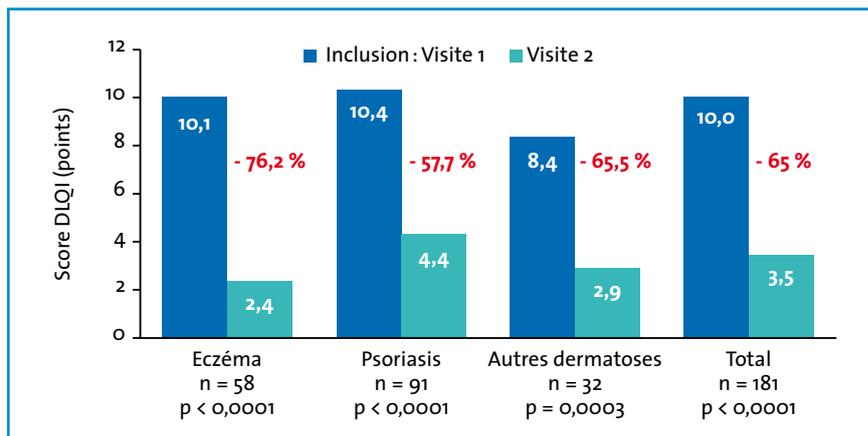


Fig. 1 : Modifications des scores moyens DLQI en réponse au traitement par Bétésil®. L’amélioration est exprimée en pourcentage pour les dermatoses inflammatoires étudiées. L’évolution du score de la lésion a été évaluée en utilisant le test t de Student pour les valeurs appariées. Une valeur de p < 0,05 a été considérée comme statistiquement significative.

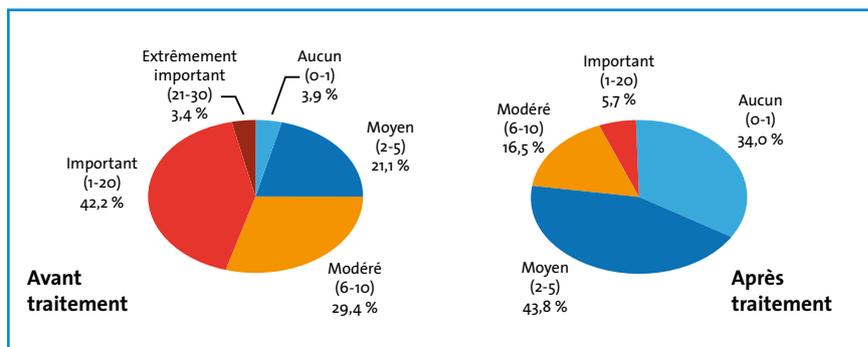


Fig. 2 : Évolution de l’évaluation du patient relative à l’impact de la maladie sur la qualité de vie.

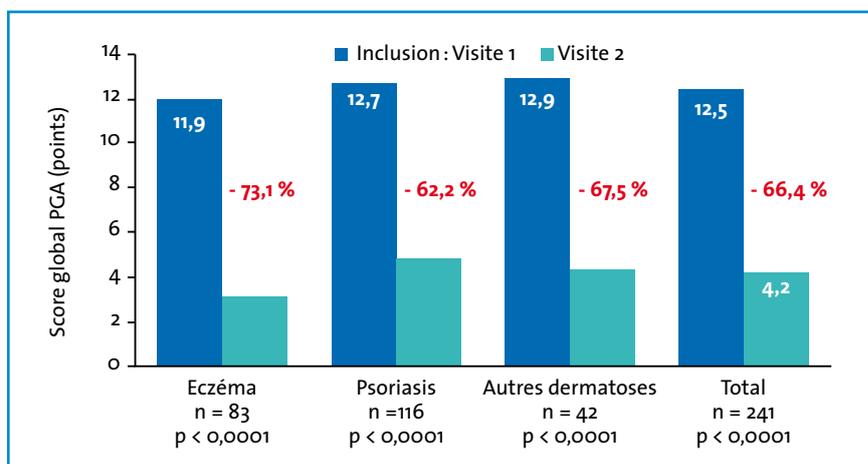


Fig. 3 : Modifications des scores PGA en réponse au traitement par Bétésil®. L’amélioration est exprimée en pourcentage pour les dermatoses inflammatoires étudiées. L’évolution du score de la lésion a été évaluée en utilisant le test t de Student pour les valeurs appariées. Une valeur de p < 0,05 a été considérée comme statistiquement significative.

ont été satisfaits du traitement dans respectivement 95 et 93 % des cas. Parmi les 36 événements indésirables, non sévères, 21 ont été des érythèmes ou des prurits liés au film bio-adhésif.

Discussion

Les résultats de l'étude LIBERE montrent l'efficacité du film bio-adhésif de VBM (réduction significative du PGA et du DLQI), quels que soient le type de dermatose inflammatoire traitée et son degré de sévérité. Dans le psoriasis, ces résultats sont comparables à ceux obtenus avec des dermocorticoïdes de référence, de même puissance [2]. Ortonne *et al.* [3] avaient précédemment démontré la non-infériorité du film bio-adhésif de VBM *versus* l'association calcipotriol-bétaméthasone dipropionate pommade dans le traitement du psoriasis en plaques.

L'originalité de l'étude LIBERE est de décrire les indications retenues, non seulement par les dermatologues mais aussi par les médecins généralistes, pour leurs prescriptions du film bio-adhésif de VBM dans leur pratique quotidienne. Sans surprise, le psoriasis représente l'indication la plus fréquente (48,6 %), mais une différence se dessine selon les praticiens, les eczémas (33,9 %) étant l'indication la plus souvent retenue par les médecins généralistes. Les autres dermatoses – telles que le granulome

annulaire, le lichen plan, les lichénifications ou les pustuloses palmo-plantaires (17,5 %) – représentent les prescriptions exclusives des dermatologues.

Le film bio-adhésif de VBM constituait le traitement de 1^{re} intention chez seulement 9 % des patients. Ainsi, 84 % d'entre eux ont bénéficié d'un traitement antérieur, dont 90 % de ceux traités pour un psoriasis. Ces données s'expliquent certainement par le fait que cette étude a été réalisée au moment de l'obtention du remboursement de Bétésil® alors que cette spécialité n'était pas encore complètement intégrée dans l'arsenal thérapeutique des praticiens. Cela donne du relief aux résultats du film bio-adhésif de VBM qui ont donc été obtenus sur des patients "résistants" à des traitements précédents.

Une très large majorité des patients ont jugé le film bio-adhésif de VBM plus efficace que leur précédent traitement, et d'une utilisation pratique et rapide. La tolérance a été considérée comme "très bonne" à "excellente" dans près de 70 % des cas. Les seuls effets indésirables rapportés à l'application du film bio-adhésif étaient un érythème ou un prurit.

Enfin, une amélioration significative de la qualité de vie, objectivée par une diminution de 65 % du DLQI, a été notée pendant la période de l'étude. L'étude LIBERE souligne donc non seulement

l'efficacité, mais aussi la praticité du film bio-adhésif de VBM, ce qui devrait favoriser l'adhésion thérapeutique des patients à cette nouvelle forme de traitement topique.

Bétésil® pourrait donc, en pratique quotidienne, être proposé en 1^{re} ligne dans le psoriasis, et en 2^e ligne dans les autres dermatoses inflammatoires, selon le libellé de son AMM.

Bibliographie

1. MACCARI F. Improvement of inflammatory dermatoses severity and quality of life in patients treated with a betamethasone valerate plaster (LIBERE study). *J Dermatol Treat*, 2015;15:1-5.
2. STICHERLING M, EICKE C, ANGER T. Practicability of combined treatment with calcipotriol/betamethasone gel (Daivobet gel) and improvement of quality of life in patients with psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2013;11:420-427.
3. ORTONNE JP, ESPOSITO M, CHIMENTI S *et al.* Betamethasone valerate dressing is not inferior to calcipotriol-betamethasone dipropionate ointment in the treatment of patients with mild-to-moderate chronic plaque psoriasis: results of a randomized assessor-blinded multicenter trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28:1226-1234.

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

Androcur® :

les inquiétudes des patientes

RÉSUMÉ : L'acétate de cyprotérone est un progestatif, à la fois antigonadotrope et anti-androgénique. L'effet anti-androgénique est dose-dépendant. L'acétate de cyprotérone est utilisé dans le traitement de l'hirsutisme non tumoral (idiopathique ou lié à un syndrome des ovaires polykystiques). Il n'a pas l'AMM dans le traitement de l'acné ou de l'alopecie androgénogénétique.

Des effets secondaires sont possibles, mais ils sont rares aux doses utilisées dans ces indications. Un bilan pré-thérapeutique est nécessaire pour vérifier l'absence de contre-indications, les plus importantes étant les antécédents d'accidents thromboemboliques, une grossesse, un méningiome ou une altération de la fonction hépatique.



→ F. BALLANGER-DESOLNEUX
Dermatologue, BORDEAUX.

L'Androcur®, ou acétate de cyprotérone, est un anti-androgène utilisé à fortes doses dans le traitement des cancers de la prostate, pour le traitement de certaines pulsions sexuelles appelées paraphilies et, à plus petites doses, dans le cadre de l'hyperandrogénie biologique et/ou clinique chez les femmes. Le terme anti-androgène est réservé aux seules molécules qui inhibent directement, de façon compétitive, la liaison de la dihydrotestostérone à son récepteur. Depuis la suppression temporaire de Diane 35® et de ses génériques du marché français, certaines jeunes femmes acnéiques se sont vu proposer l'Androcur®. Beaucoup d'informations circulent dans les médias et peuvent inquiéter les patientes : s'agit-il de la nouvelle "pilule" qui fait peur ? Comment expliquer ces inquiétudes et rassurer les patientes ?

Structure chimique

L'acétate de cyprotérone est un anti-androgène de structure stéroïdienne. C'est un progestatif de synthèse dérivé

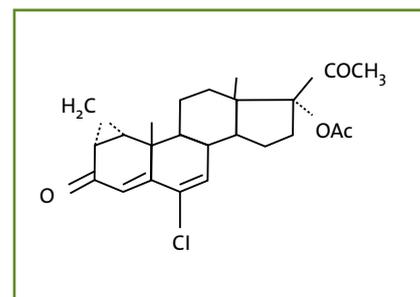


FIG. 1: Structure chimique de l'acétate de cyprotérone.

de 17-hydroxyprogestérone. Sa formule est développée dans la **figure 1**.

Pharmacocinétique

Après absorption rapide et totale, l'acétate de cyprotérone circule sans biotransformation et sans dégradation première au niveau du foie. Sa demi-vie plasmatique est d'environ 42 h (de 36 à 48 h). Il présente une affinité préférentielle pour le tissu adipeux où il est stocké : cet effet réservoir peut persister jusqu'à 8 jours et augmente encore en cas de surpoids. L'acétate de cyprotérone est donc un

produit à action retardée. Il est ensuite libéré régulièrement pour rejoindre la circulation générale. L'élimination est complète: pour 1/3 urinaire et 2/3 fécale, à 80 % sous forme de métabolites dont le plus important est le 15 β -hydroxycyprotérone.

Les actions de l'acétate de cyprotérone

C'est un progestatif, le plus puissant de la classe des 17-hydroxyprogestérones, à la fois antigonadotrope et anti-androgénique. L'effet anti-androgénique est dose-dépendant. Plusieurs mécanismes d'action se potentialisent pour rendre compte de l'effet anti-androgénique:

- son action centrale antigonadotrope: il freine la sécrétion de FSH et de LH. Prescrit seul, à la dose de 50 mg/j, à raison de 20 jours par mois, il entraîne une inhibition complète de la fonction ovarienne. Il diminue ainsi les taux circulants d'androgènes;
- son action périphérique anti-androgène: il inhibe la liaison de la dihydrotestostérone à son récepteur. Il inhibe également la liaison du complexe dihydrotestostérone-récepteur à la protéine nucléaire de liaison des androgènes et diminue l'activité de la 5-alpha réductase.

Par ailleurs, il freine directement l'action de certaines enzymes impliquées dans la stéroïdogénèse corticosurrénale [1, 2]. Enfin, il diminuerait la formation des comédons en augmentant la concentration d'acide linoléique dans le sébum [3].

Indications chez les femmes

L'acétate de cyprotérone est utilisé dans le traitement de l'hirsutisme non tumoral (idiopathique ou lié à un syndrome des ovaires polykystiques). Il se révèle également utile dans la prise en charge d'une acné:

- chez la femme, en cas d'hirsutisme et/ou d'alopécie androgénogénétique associée;
- en cas d'acné sévère, chez la femme, même en l'absence d'hirsutisme, comme alternative à l'isotrétinoïne [1, 4] (fig. 2 et 3).

Il est important de rappeler que l'acétate de cyprotérone a une AMM pour l'hirsutisme, mais pas pour l'acné ni pour l'alopécie androgénogénétique. Par ail-

leurs, l'association œstroprogestative Diane 35[®] (2 mg d'acétate de cyprotérone et 35 g d'éthinylestradiol) donné 21 jours sur 28 est un traitement réservé en 2^e intention dans les acnés avec hyperandrogénie résistantes aux autres thérapeutiques.

Selon la Commission de transparence de 2012, l'Androcur[®] 50 mg a fait l'objet de 142 000 prescriptions: dans le cadre de contraception (22,8 %), d'hypertrichoses (22,8 %), de dysfonctions ovariennes (8,9 %), d'acné (8,6 %) et de cancers de la prostate (7,2 %, mais il est alors le plus souvent nécessaire de passer à des doses plus fortes, et donc à l'Androcur[®] 100 mg).

Schémas thérapeutiques

Actuellement, la majorité des auteurs utilisent l'acétate de cyprotérone associé à l'estradiol donné soit par voie orale, soit par voie cutanée, et ce 20 jours sur 28. Le début d'un traitement correspondra au 1^{er} jour des règles. D'après les mentions légales, ce schéma n'est contraceptif qu'à partir du 3^e cycle de traitement.



FIG. 2: Jeune femme de 34 ans, avant traitement.



FIG. 3: Après 6 mois d'Androcur[®] 50 mg.

REVUES GÉNÉRALES

Thérapeutique

L'œstrogénothérapie complémentaire est importante pour améliorer le confort des patientes et obtenir des hémorragies de privation régulières. En effet, l'acétate de cyprotérone est responsable, dans 60 % des cas, soit d'aménorrhées, soit d'oligoménorrhées. Cet effet secondaire est uniquement fonctionnel. Il est dû à l'atrophie endométriale provoquée par cette molécule et qui est dose-dépendante. Pour que ce schéma thérapeutique soit totalement contraceptif, l'arrêt ne doit jamais excéder 8 jours, qu'il y ait ou non des règles [1, 4, 5].

L'association de l'acétate de cyprotérone à une pilule – classiquement les 10 ou 15 premiers jours de la plaquette – n'est plus recommandée par nos confrères gynécologues, car elle exposerait à un surrisque thromboembolique. Il est donc préférable d'associer l'Androcur® à un œstrogène de type 17β-estradiol : Oromone® ou Provames®. Dans le cas de facteurs de risque vasculaire, l'œstrogène sera proposé par voie percutanée.

Effets indésirables

Les effets secondaires dépendent, d'une part, de la dose et de la durée de prescription par cycle de l'acétate de cyprotérone et, d'autre part, du type d'œstrogène associé. Les principaux effets indésirables observés sont les troubles menstruels, dus à l'action progestative du produit.

Sont également rapportés chez les femmes traitées :

- Prise de poids comparable à celles observées avec d'autres œstrogènes.
- Sensation de tension mammaire.
- Nausées, vomissements et douleurs épigastriques.
- Effets sur la tension artérielle : des cas d'hypertension artérielle sont rappor-

tés lors de l'utilisation de fortes doses d'Androcur®.

- Troubles de la libido.
- États dépressifs : comme tout progestatif, l'acétate de cyprotérone peut aggraver un état dépressif. Il est donc contre-indiqué dans le cas de dépression connue, mais peut avoir un intérêt dans le cas de dépression réactionnelle aux symptômes d'hyperandrogénie, car l'amélioration des symptômes permettra d'améliorer la thymie.

- Céphalées et migraines : il est important de rechercher la présence de céphalées avant d'instaurer un traitement par Androcur® et de surveiller l'apparition de céphalées sous traitement. En effet, la question de l'augmentation du risque de méningiome sous traitement par Androcur® a été soulevée.

En fait, le lien entre traitement hormonal (et particulièrement les progestatifs) et méningiome n'est pas élucidé. Cependant, cette tumeur est plus fréquente chez les femmes et plusieurs études ont montré la présence de récepteurs à la progestérone dans le tissu de méningiome. En 2006, l'étude cas-témoins de Custer *et al.* suggère que certaines expositions hormonales pourraient influencer la biologie tumorale chez des femmes qui développent un méningiome [6]. Dans une large étude de cohorte menée sur 745 patients par Cea-Soriano *et al.*, il n'est pas retrouvé de surrisque de méningiome parmi les patientes sous contraceptifs oraux, sous traitement hormonal substitutif ou sous petites doses d'acétate de cyprotérone. En revanche, ce risque était significativement élevé chez les patients masculins utilisant l'Androcur® le plus souvent à fortes doses [7]. Ainsi, une étude de cohorte rétrospective a conclu à une augmentation de l'incidence des méningiomes chez les patients traités par des doses élevées d'acétate de cyprotérone : le rapport des taux d'incidence ajusté

sur l'âge et le genre des patients traités par des doses élevées d'acétate de cyprotérone (ayant reçu au moins 1 dose de 50 mg) par rapport aux personnes n'ayant jamais été traitées était de 11,4 [8].

Plus récemment, plusieurs publications ont fait état de la régression de méningiomes à l'arrêt du traitement par acétate de cyprotérone pris au long cours par des patientes. Ainsi, Bernat *et al.* rapportent une série de 12 patients sous Androcur® au long cours (âge moyen 20,4 ans) présentant 1 ou plusieurs méningiomes. À l'arrêt de l'Androcur®, une diminution de volume significative des lésions cérébrales était observée [9]. De même, Botella *et al.* rapportent 2 cas de patientes sous Androcur® à petites doses au long cours chez lesquelles une réduction ou une stabilisation de la taille des méningiomes à l'arrêt du traitement hormonal était observée [10].

- Augmentation du risque thromboembolique : des études cliniques ont démontré que la monothérapie par Androcur® avait un effet minime sur les facteurs de la coagulation sanguine. En France, certaines équipes utilisent depuis de nombreuses années les molécules du groupe pregnanes (Luteran® ou Androcur® seuls) comme contraception chez des patientes à risque thrombotique du type maladie lupique ou syndrome des antiphospholipides (hors AMM). Les études sont peu nombreuses, mais le Luteran® ou l'Androcur® seuls n'augmenteraient vraisemblablement pas le risque de thrombose. Toutefois, lorsque l'Androcur® est associé à l'éthinylestradiol, on constate une augmentation de la capacité de coagulation. En effet, le progestatif de type pregnane démasque encore plus l'effet œstrogénique (donc prothrombotique) de l'éthinylestradiol [11]. Des événements thromboemboliques ont été signalés chez des patients traités par Androcur®, mais un rapport de causalité n'a pas été clairement établi. Le niveau de risque, aux doses utilisées chez les femmes, serait équivalent à celui

POINTS FORTS

- ⇒ L'acétate de cyprotérone est utilisé dans le traitement de l'hirsutisme non tumoral (idiopathique ou lié à un syndrome des ovaires polykystiques).
- ⇒ L'acétate de cyprotérone n'a pas l'AMM dans le traitement de l'acné ou de l'alopécie androgénogénétique. Cependant, en cas d'acné sévère, il peut être proposé comme alternative à l'isotrétinoïne.
- ⇒ L'acétate de cyprotérone est contre-indiqué au cours de la grossesse.
- ⇒ L'existence ou des antécédents d'accident thromboembolique représentent une contre-indication à l'acétate de cyprotérone.
- ⇒ Le lien entre acétate de cyprotérone et méningiome n'est pas élucidé. L'effet porterait plus sur la croissance tumorale que sur le déclenchement d'un méningiome.

des pilules de 3^e génération. Le risque d'accident thromboembolique veineux sous Androcur[®] augmente avec la dose d'œstrogènes, la durée du traitement et l'âge de la patiente [12]. Récemment, le premier cas d'hypertension artérielle pulmonaire post-embolie pulmonaire a été rapporté chez une patiente de 55 ans, fumeuse, traitée par Androcur[®] pendant 18 ans pour une acné sévère [13]. Dans le cas d'existence d'un facteur de risque vasculaire (obésité, insulino-résistance ou dyslipidémie), il est préférable d'associer l'Androcur[®] à un œstrogène naturel de type β -estradiol.

- Augmentation du risque d'ostéoporose : l'Androcur[®] 50 mg peut induire une déminéralisation osseuse, laquelle constitue un facteur de risque d'une éventuelle ostéoporose. L'œstrogénothérapie complémentaire est importante pour diminuer le risque osseux lié à l'hypoestrogénie secondaire au puissant effet antigonadotrope.

Biologiquement, les effets suivants ont été rapportés sous Androcur[®] :

- Augmentation du cholestérol total et HDL-cholestérol : le rôle des œstrogènes

semble très prédominant car cette augmentation est observée essentiellement lors de l'association de l'Androcur[®] avec de l'éthinylestradiol.

- Discrète insulino-résistance transitoire, en particulier lors de l'utilisation d'éthinylestradiol.

- Augmentation des transaminases : des cas d'hépatite fulminante ont été décrits, mais uniquement sous fortes doses (200 mg/j) chez des patients masculins traités pour des cancers de la prostate [14]. Cependant, lors de l'utilisation d'acétate de cyprotérone associé à de l'éthinylestradiol, des hépatites cholestatiques ont été décrites, comparables à celles observées sous œstroprogestatifs. À ce jour, il n'a pas été mis en évidence de surrisque d'hépatocarcinome sous acétate de cyprotérone.

Ces effets secondaires sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement.

Un traitement par Androcur[®] est contre-indiqué chez la femme enceinte, en raison du risque majeur de féminisation d'un fœtus masculin. Il est déconseillé en association avec le millepertuis. Les

patients qui prennent Androcur[®] en association avec des antidiabétiques, des anticonvulsivants ou l'oxcarbazépine doivent être étroitement surveillés.

Comment répondre aux inquiétudes des patientes ?

L'Androcur[®] est un médicament efficace, proposé en dermatologie à petites doses : 25 à 50 mg dans l'hirsutisme ou l'acné résistante aux autres thérapeutiques (hors AMM). On est loin des 200 mg proposés chez les hommes dans le cadre d'un traitement du cancer de la prostate.

Selon la Commission de la transparence de 2012, la prescription d'Androcur[®], dans le cas d'un syndrome des ovaires polykystiques, comporte plus de bénéfices que de risques et peut avoir un effet positif sur l'hypertension artérielle, le taux de triglycérides élevé et le risque de diabète à moyen terme qu'implique ce syndrome.

Les effets secondaires étant dose-dépendants, ils sont donc peu fréquents aux doses utilisées en dermatologie.

Il convient de rechercher à l'interrogatoire :

- l'absence d'antécédents thromboemboliques personnels et familiaux (et de vérifier l'absence de contre-indication aux œstrogènes utilisés en association) ;
- un syndrome dépressif, des troubles de la libido et des céphalées ou migraines, en informant la patiente de leur survenue possible sous traitement ;
- la présence de céphalées au cours du traitement doit faire suspecter un méningiome, mais il est important de préciser que le lien entre progestatifs et méningiome n'est pas élucidé. L'effet de l'Androcur[®] porterait plus sur la croissance tumorale que sur l'induction d'un méningiome. Il n'est actuellement pas recommandé de détecter un méningiome silencieux éventuel avant la mise

REVUES GÉNÉRALES

Thérapeutique

en route du traitement. Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas prescrire d'Androcur® sur des périodes trop longues.

Un bilan pré-thérapeutique est nécessaire pour s'assurer de l'absence de contre-indication. Il convient donc de :

- vérifier l'absence de grossesse par dosage de bêta-HCG plasmatique et mise en route au premier jour des règles ;
- vérifier l'absence d'altération de la fonction hépatique, mais les effets secondaires hépatiques sont observés à fortes doses (> 200 mg/j).

Un suivi clinique régulier est nécessaire.

Bibliographie

1. FAURE M, DRAPIER-FAURE E. Les traitements hormonaux. *Ann Dermatol Venereol*, 2003;130:142-147.
2. BEYLOT C, DOUTRE MS, BEYLOT-BARRY M. Oral contraceptives and cyproterone acetate in female acne treatment. *Dermatology*, 1998;196:148-152.
3. STEWART ME, GREENWOOD R, CUNLIFFE WJ *et al*. Effect of cyproterone acetate-ethinyl estradiol treatment on the proportions of linoleic and sebaleic acids in various skin surface lipid classes. *Arch Dermatol Res*, 1986;278:481-485.
4. ZOUBOULIS CC, RABE T. Hormonal antiandrogens in acne treatment. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2010;8:S60-74.
5. BETTOLI V, ZAULI S, VIRGILI A. Is hormonal treatment still an option in acne today? *Br J Dermatol*, 2015;172:37-46.
6. CUSTER B, LONGSTRETH WT JR, PHILLIPS LE *et al*. Hormonal exposures and the risk of intracranial meningioma in women : a population-based case-control study. *BMC Cancer*, 2006;6:152.
7. CEA-SORIANO L, BLENK T, WALLANDER MA *et al*. Hormonal therapies and meningioma: is there a link? *Cancer Epidemiol*, 2012;36:198-205.
8. GIL M, OLIVA B, TIMONER J *et al*. Risk of meningioma among users of high doses of cyproterone acetate as compared with the general population : evidence from a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol*, 2011;72:965-968.
9. BERNAT AL, OYAMA K, HAMDI S *et al*. Growth stabilization and regression of meningiomas after discontinuation of cyproterone acetate: a case series of 12 patients. *Acta Neurochir*, 2015;157:1741-1746.
10. BOTELLA C, COLL G, LEMAIRE JJ *et al*. Intracranial meningiomas and long term use of cyproterone acetate with conventional dose in women. A report of two cases of tumor decrease after treatment withdrawal. *Neurochirurgie*, 2015;61:339-342.
11. GOMPEL A. Contraception et impact vasculaire. *Médecine de la reproduction*, 2005;7:63-68.
12. VAN HYLCKAMA Vlieg A, HELMERHORST FM, VANDENBROUCKE JP *et al*. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ*, 2009;339:b2921.
13. MONTANI D, BERTOLETTI L, CHAUMAIS MC *et al*. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension complicating long-term cyproterone acetate therapy. *Eur Respir Rev*, 2014;23:260-263.
14. KIM JH, YOO BW, YANG WJ. Hepatic failure induced by cyproterone acetate: A case report and literature review. *Can Urol Assoc J*, 2014;8:e458-461.

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

Neuropathies des petites fibres : implications pour le dermatologue

RÉSUMÉ : Les neuropathies des petites fibres (NPF) constituent un groupe de maladies définies il y a une quinzaine d'années par une atteinte spécifique des terminaisons nerveuses, en particulier cutanées. Les dermatologues peuvent être amenés à évoquer le diagnostic, car les symptômes sont en général initialement cutanés : prurit et autres sensations anormales débutant aux extrémités, puis diffusant à l'ensemble du tégument.

En outre, les biopsies cutanées réalisées dans certaines conditions permettent de confirmer le diagnostic par la numération des fibres nerveuses intra-épidermiques. Les causes sont multiples, mais certaines d'entre elles sont très bien connues des dermatologues : syndrome de Gougerot-Sjögren, lupus, sarcoïdose et maladie de Fabry. Certains considèrent aussi que l'érythermalgie, le prurigo nodulaire, la stomatodynie ou les peaux sensibles pourraient entrer dans le cadre des neuropathies des petites fibres.



→ **L. MISERY**
Service de Dermatologie,
CHU de BREST.

Définies il y a seulement une quinzaine d'années, les neuropathies des petites fibres (NPF) sont assez fréquentes. Elles constituent un groupe de maladies dues à une atteinte spécifique des terminaisons nerveuses (sensitives et du système nerveux autonome), en particulier cutanées.

[Clinique

Les dermatologues peuvent souvent être en première ligne pour évoquer le diagnostic, car les symptômes sont en général initialement cutanés : prurit, douleurs, picotements, brûlures, chatouillements et autres sensations anormales, débutant fréquemment aux extrémités puis diffusant à l'ensemble du tégument [1, 2]. D'autres signes peuvent être rencontrés : rougeur ou pâleur localisée, *flushs*, troubles de la sudation, xérostomie, xérophtalmie, hypotension orthostatique, instabilité vésicale, troubles digestifs, troubles sexuels, diminution de la sensibilité cutanée... [3] Il peut être aussi par-

fois utile de savoir rechercher les NPF dans le cadre de certaines étiologies (cf. **Causes**), les patients n'osant pas toujours en parler.

[Diagnostic

Cette atteinte caractéristique, sans lésion visible et prédominant initialement aux mains et aux pieds, éventuellement associée à ces autres signes, doit donc faire suggérer le diagnostic de NPF, malheureusement trop souvent assez tardif. Des examens complémentaires sont nécessaires pour le confirmer [3].

L'électromyogramme ne montre pas d'anomalie puisqu'il n'y a pas d'atteinte motrice. Par ailleurs, la conduction nerveuse surale est normale, dans la mesure où il n'y a pas d'atteinte des grosses fibres. Une analyse quantitative de la sensibilité (QST) peut être réalisée dans des centres spécialisés, de même que celle du réflexe sudoro-moteur (QSART) ou bien de l'apparition de rides induite par l'eau (WISW). Mais

REVUES GÉNÉRALES

Médecine interne

un consensus se dégage en faveur de la numération des fibres nerveuses intra-épidermiques, dont le nombre est diminué, surtout en position distale. Le rôle du dermatologue est alors une seconde fois important (après l'évocation du diagnostic). Les conditions de prélèvement sont particulières [4].

Conditions des biopsies cutanées

La biopsie cutanée [4] doit inclure un follicule pileux. Elle doit être réalisée sur la jambe, 10 cm au-dessus de la malléole latérale, dans le territoire du nerf sural. À condition d'être comparative, cette biopsie permet d'évaluer la densité de fibres nerveuses intra-épidermiques. C'est pourquoi une seconde biopsie est réalisée sur la face latérale de la cuisse, 20 cm au-dessous de la crête iliaque antérieure. Elle permet de détecter la perte de fibres nerveuses longueur-dépendante, signe d'une axonopathie, ou plus rarement non longueur-dépendante. Des biopsies peuvent être réalisées dans d'autres parties du corps en cas de neuropathie localisée, mais leur interprétation est très difficile car il n'y a pas de valeurs de référence, celles-ci existant seulement pour les membres inférieurs [5]. En cas d'atteinte unilatérale, il est donc plutôt recommandé de faire une biopsie comparative contro-latérale sur une zone non affectée.

La biopsie est fixée dans une solution avec 4 % de paraformaldéhyde (PFA) à + 4 °C pendant 12 à 24 heures, puis immergée dans une solution contenant 10 % de sucrose pour 12 à 24 heures, et enfin congelée à - 80 °C [6]. Il faut un laboratoire d'anatomie pathologique à proximité pour que le PFA soit livré au dernier moment. Un marquage par anticorps anti-PGP 9.5 (*ubiquitine carboxy-terminal hydrolase*, marqueur cytoplasmique neuronal) permet ensuite la quantification des fibres nerveuses intra-épidermiques, en comparaison

avec les normes liées à l'âge et au sexe actuellement disponibles [7]. Cela demande de l'expérience et il est préférable que l'analyse soit réalisée dans des centres spécialisés (Brest, Créteil, Limoges, Nice...). La diminution de l'innervation observée a une valeur diagnostique certaine (mais non exclusive) et pronostique probable, mais ce n'est pas un marqueur de la sévérité actuelle.

Causes

Les NPF sont souvent idiopathiques [8]. Néanmoins, il est nécessaire de faire un bilan étiologique (**tableau I**), car les causes peuvent être nombreuses (**tableau II**). Parmi celles-ci, certaines sont très bien connues des dermatologues. Ainsi, environ 40 % des patients présentant un syndrome de Gougerot-Sjögren primaire ont une NPF [9, 10]. Au cours du lupus systémique ou de la sarcoïdose, ils seraient plutôt 10 % [11]. La sarcoïdose constitue d'ailleurs une exception dans la mesure où l'axonopathie n'est pas longueur-dépendante et n'est donc pas particulièrement exprimée aux extrémités.

Au cours de la maladie de Fabry, hommes et femmes peuvent rapporter des sensa-

Bilan biologique
Ionogramme + glycémie
Test de charge en glucose
Anticorps anti-nucléaires
Anticorps anti-ADN natif
Ac anti-antigènes solubles du noyau
Enzyme de conversion de l'angiotensine
Electrophorèse des protéines
Immunoélectrophorèse des protéines
Dosage pondéral des immunoglobulines
Anticorps anti-transglutaminase
TSH
Vitamine B12
Sérologie VIH
Sérologie VHC
Dépistage de la maladie de Fabry
Bilan paraclinique
Radiographie thoracique

TABLEAU I : Bilan de neuropathie des petites fibres.

Maladies acquises
Diabète et pré-diabète
Lupus érythémateux systémique
Syndrome de Gougerot-Sjögren
Sarcoïdose
Gammopathies monoclonales
Amyloïdose
Dysthyroïdies
Alcoolisme
Carence en vitamine B12
Infection à VIH
Infection à VHC
Maladie cœliaque
Syndrome des jambes sans repos
Médicaments neurotoxiques (métronidazole, linézolide, bortézomib...)
Neuro-aldodystrophie
Syndromes paranéoplasiques
Maladies génétiques
Maladie de Fabry
Neuropathie autosomique récessive héréditaire
Amylose familiale
Ataxie de Friedreich
Neuropathie héréditaire sensori-autonome
Syndrome de Ross
Maladie de Tangier

TABLEAU II : Maladies associées aux neuropathies des petites fibres.

tions de brûlure ou de piqûre des mains et des pieds, puis des 4 membres, ainsi qu'une intolérance à la chaleur et une hyposudation. Cela est lié à une NPF objective par la diminution du nombre de fibres nerveuses intra-épidermiques chez 100 % des hommes et 57 % des femmes [12].

Des neuropathies sensibles affectent 30 % des patients ayant un SIDA : il s'agit habituellement de NPF. Leur fréquence est associée à l'intensité de la lymphopénie CD4 et à une charge virale en VIH plus élevée [13].

Hypothèses

D'autres maladies pourraient rejoindre le spectre des NPF, comme la fibromyalgie ou certaines formes de tachycardie paroxystique. L'érythermalgie hérédi-

taire ou acquise est aussi de plus en plus considérée comme une NPF. Le prurigo nodulaire est associé à une diminution du nombre de fibres nerveuses intra-épidermiques [14] et peut donc être considéré comme une NPF. Une telle diminution, associée à des sensations de brûlure, à une hypoesthésie à la chaleur et à une hypogoussie (ou une dysgoussie), a aussi été constatée au niveau de la langue d'un certain nombre de patients atteints de glossodynie [15]. Il semble que la stomatodynie primaire regroupe en fait 3 entités distinctes : une NPF dans 50-65 % des cas, une névralgie (donc une atteinte des grosses fibres) dans 20-25 % des cas et une douleur d'origine centrale (*a priori* psychogène?) dans 20-40 % des cas [16].

Cliniquement, les peaux sensibles ressemblent à une NPF puisqu'il s'agit de sensations de brûlure, de picotements ou de démangeaisons déclenchées par des *stimuli* minimes, éventuellement associées à un érythème. Une diminution du nombre de fibres nerveuses intra-épidermiques a effectivement été démontrée chez des patientes ayant une peau sensible par rapport à des témoins [17].

Traitement

Dans tous les cas, le traitement doit être avant tout étiologique. En dehors du cas spécifique des peaux sensibles, il peut être aussi symptomatique grâce à des traitements de la douleur ou du prurit neuropathique tels que la gabapentine, la prégabaline, des antidépresseurs tricycliques, des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, ou des antalgiques forts.

Bibliographie

1. MISERY L, BODÉRE C, GENESTET S *et al.* Small-fiber neuropathies and skin: news and perspectives for dermatologists. *Eur J Dermatol*, 2014;24:147-153.

POINTS FORTS

- ➔ Les neuropathies des petites fibres sont dues à une atteinte des terminaisons nerveuses, en particulier cutanées.
- ➔ Les symptômes cutanés sont au premier plan : sensations de prurit, douleurs, picotements ou brûlures, commençant souvent aux extrémités.
- ➔ Les biopsies cutanées réalisées dans certaines conditions peuvent être un très bon moyen de faire le diagnostic.
- ➔ Il faut réaliser un bilan pour explorer les différentes causes, bien que les neuropathies des petites fibres restent souvent idiopathiques.

2. MISERY L, BRENAUT E, LE GARREC R *et al.* Neuropathic pruritus. *Nat Rev Neurol*, 2014;10:408-416.
3. DEVIGLI G, TUGNOLI V, PENZA P *et al.* The diagnostic criteria for small fiber neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain*, 2008;131:1912-1925.
4. KLUGER N, FRAITAG S, ROGUEDAS AM *et al.* Indications extra-cutanées de la biopsie de peau. *Ann Dermatol Venerol*, 2014;141:192-200.
5. LAURIA G, HSIEH ST, JOHANSSON O *et al.* European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol*, 2010;17:903-12, e44-9.
6. KENNEDY WR, WENDELSCHAFER-CRABB G, JOHNSON T. Quantitation of epidermal nerves in diabetic neuropathy. *Neurology*, 1996;47:1042-1048.
7. LAURIA G, CORNBLATH DR, JOHANSSON O *et al.* EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy. *Eur J Neurol*, 2005;12:747-758.
8. HOVAGUIMIAN A, GIBBONS CH. Diagnosis and treatment of pain in small-fiber neuropathy. *Curr Pain Headache Rep*, 2011; 15:193-200.
9. FAUCHAIS AL, RICHARD L, GONDRAN G *et al.* Neuropathie des petites fibres au cours du syndrome de Sjögren primitif. *Rev Med Interne*, 2011;32:142-148.
10. BIRNBAUM J. Peripheral nervous system manifestations of Sjögren syndrome: clinical patterns, diagnostic paradigms, etiopathogenesis, and therapeutic strategies. *Neurologist*, 2010;16:287-297.
11. TAVEE J, CULVER D. Sarcoidosis and small-fiber neuropathy. *Curr Pain Headache Rep*, 2011;15:201-206.
12. BIEGSTRATEN M, HOLLAK CE, BAKKERS M *et al.* Small fiber neuropathy in Fabry disease. *Mol Genet Metab*, 2012;106:135-141.
13. POLYDEFKIS M, YIANNOUTSOS CT, COHEN BA *et al.* Reduced intraepidermal nerve fiber density in HIV-associated sensory neuropathy. *Neurology*, 2002;58:115-119.
14. SCHUHKNECHT B, MARZINIAK M, WISSEL A *et al.* Reduced intraepidermal nerve fibre density in lesional and nonlesional prurigo nodularis skin as a potential sign of subclinical cutaneous neuropathy. *Br J Dermatol*, 2011;165:85-91.
15. LAURIA G, MAJORANA A, BORGNA M *et al.* Trigeminal small-fiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome. *Pain*, 2005;115:332-337.
16. JÄÄSKELÄINEN SK. Pathophysiology of primary burning mouth syndrome. *Clin Neurophysiol*, 2012;123:71-77.
17. BUHÉ V, VIÉ K, GUÉRE C *et al.* Pathophysiological study of sensitive skin. *Acta Derm Venereol*, 2015 Sep 4. doi:10.2340/00015555. [Epub ahead of print].

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

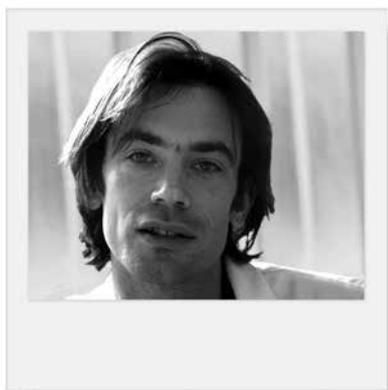
REVUES GÉNÉRALES

Dermatite atopique

Staphylocoques et dermatite atopique : faut-il s'en préoccuper ?

RÉSUMÉ : La microflore cutanée protège la peau par différents modes d'action. L'existence d'un déséquilibre, même en l'absence d'infection, dans différentes pathologies telles que la dermatite atopique, l'acné, la rosacée ou le psoriasis soutient cette hypothèse. Par ailleurs, *Staphylococcus aureus* colonise jusqu'à 90 % des patients atteints de dermatite atopique (vs 10 % dans la population générale), et on lui attribue une grande partie des poussées de DA, indépendamment d'une infection.

Associé au déficit de la barrière cutanée et au déséquilibre de la fonction immunitaire, le déséquilibre de la microflore cutanée appelée microbiome est responsable des poussées de dermatite atopique. Le staphylocoque peut donc être préoccupant, mais il faut cibler le bon !



→ A. TOULON
Cabinet de Dermatologie, PARIS.

La peau constitue la première barrière contre les agressions de l'environnement. Il s'agit d'un écosystème complexe d'une surface d'environ 2 m². En tant qu'interface avec le milieu extérieur, la peau est colonisée par de multiples micro-organismes : levures, bactéries, virus, parasites [1]. On sait qu'ils sont inoffensifs et peuvent même être protecteurs. En effet, il a été montré que ces microbes modulent l'immunité adaptative et innée de l'hôte sur lequel ils sont. Cette modulation s'effectue grâce à une interaction avec les lymphocytes T. Ces micro-organismes constituent le microbiome cutané.

La composition du microbiome dépend des particularités physiques et chimiques de la peau (annexes, épaisseurs), et est donc différente en fonction des localisations. Elle dépend également de l'âge, du sexe et de certains facteurs immunologiques.

Des études ont montré que la chaleur et l'humidité sont associées avec un spectre plus large de micro-organismes. Sur la peau sèche, il existe une dominance de bactérie Gram négatif [2].

Notre organisme est immédiatement colonisé après la naissance. Une connaissance plus précise de la diversité du microbiome chez le nouveau-né et sa relation avec certaines pathologies, comme la dermatite atopique, ouvre de nouvelles voies de recherches [3].

Interaction du microbiome et du système immunitaire

La peau représente une barrière physique et immunologique. La composition du microbiome présente à la surface varie en fonction de l'immunité innée et adaptative de l'hôte. L'immunité innée permet d'orchestrer de manière adaptée la réponse vis-à-vis de micro-organismes commensaux ou pathogènes. Une dysfonction de ce système conduit à une réponse inadéquate à un pathogène ou à un état inflammatoire chronique [4].

Par ailleurs, les cellules immunitaires de l'immunité adaptative représentées par les lymphocytes intraépithéliaux sont également impliquées dans le maintien de l'intégrité de la surface

POINTS FORTS

- ⇒ La DA est multifactorielle : atteinte de la barrière cutanée, du système immunitaire, du microbiome.
- ⇒ L'objectif est de maintenir la diversité du microbiome.
- ⇒ Le microbiome est un facteur prédictif de DA.
- ⇒ Cibler spécifiquement *S. aureus* serait une voie thérapeutique.

cutanée. Ils jouent un rôle dans la tolérance des micro-organismes commensaux et dans la réponse adaptée vis-à-vis des pathogènes. Des travaux récents ont montré des similarités du microbiome chez des patients atteints de différents déficits immunitaires (syndrome hyper-IgE ou syndrome de Wiskott-Aldrich). Bien que le problème immunologique soit différent, tous ces syndromes partagent la même image clinique : la dermatite atopique [5].

En conséquence, bien que la flore commensale joue un rôle dans le développement de l'immunité cutanée, certaines bactéries pourraient altérer son activation.

Le microbiome dans la dermatite atopique (DA)

La DA est la pathologie inflammatoire cutanée la plus fréquente. Elle est caractérisée par une anomalie de la barrière cutanée, une anomalie de la réponse immunitaire Th2 ainsi qu'une altération du microbiome [6]. Des modifications du microbiome et de la réponse immunitaire de l'hôte aggravent les poussées de DA, et sont sources d'infections cutanées secondaires [7]. En effet, le microbiome est modifié pendant les poussées, et se régénère après un traitement adéquat. Les raisons de ces modifications sont endogènes (déficit du système inné) et exogènes (irritation cutanée causée par des lavages trop fréquents par exemple)

[8]. Néanmoins, on ne sait pas si ces modifications sont dues initialement à un déficit du système immunitaire ou à une modification de la barrière cutanée.

Diminution de la diversité du microbiome

La DA est chronique et évolue par poussée. Des travaux récents montrent une association entre l'aggravation de la DA et la diminution de la diversité microbienne. Les modifications du microbiome surviennent sur les sites de prédilection de la DA, et cette diversité est maintenue par le traitement de la DA, qu'il soit actif ou intermittent. Lors des poussées, cette diminution de la diversité microbienne se fait au profit d'une augmentation de la concentration en *S. aureus*. Le retour à l'équilibre, grâce au traitement, pourrait être expliqué par la promotion de micro-organismes contrôlant *S. aureus* [9]. Cette hypothèse est renforcée par les travaux de R. Gallo [10], qui montrent comment l'hôte et une bactérie commensale – *S. epidermidis* – inhibent la prolifération de *S. aureus* et empêchent la formation du biofilm.

Il semble donc que la DA ait une cause microbienne. Ce d'autant qu'il est connu que les traitements antibiotiques améliorent la DA. Le consensus actuel est que les bactéries ont un rôle secondaire mais essentiel dans la pathogénie de la DA. Il reste à déterminer si ces modifications sont dues initialement à des

perturbations du microbiome, ou à des anomalies de l'hôte (barrière cutanée ou système immunitaire).

Conclusion

La mise en évidence de ces modifications du microbiome permet une meilleure compréhension de la physiopathologie de la DA, et ouvre de nouvelles voies thérapeutiques. À l'heure actuelle, ces modifications sont une caractéristique des poussées de DA, et sont utilisées comme facteurs de risque de l'apparition d'une DA. Elles constituent également une nouvelle cible thérapeutique. Bien que *S. aureus* ait un rôle essentiel dans les poussées de DA, il reste à comprendre le rôle des micro-organismes minoritaires ainsi que les événements moléculaires conduisant à l'apparition d'une poussée.

Bibliographie

1. GRICE EA *et al.* The skin Microbiome. *Nat Rev Microbiol*, 2011;9:244-245.
2. ZEEUWEN PLJM *et al.* Microbiome and skin diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2013;13:514-552.
3. CAPONE KA *et al.* Diversity of the human skin microbiome early in life. *J Invest Dermatol*, 2011;131:2026-2032.
4. KUO IH *et al.* The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2013;131:266-278.
5. OH J *et al.* The altered landscape of the human skin microbiome in patients with primary immunodeficiencies. *Genome Res*, 2013;23:2103-2114.
6. PALMER CN *et al.* Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*, 2006;38:441-446.
7. KONG HH *et al.* Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res*, 2012;22:850-859.
8. ZEEUWEN PL *et al.* Microbiome dynamics of human epidermis following skin barrier disruption. *Genome Biol*, 2012;13:R101.
9. COGEN AL *et al.* Skin microbiota: a source of disease or defence? *Br J Dermatol*, 2008;158:442-455.
10. LAI Y, COGEN AL *et al.* Activation of TLR2 by a small molecule produced by *Staphylococcus epidermidis* increases antimicrobial defense against bacterial skin infections. *J Invest Dermatol*, 2010;130:2211-2221.

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

LASERS

Peau et lasers : y a-t-il des idées reçues ?

Laser et carcinome basocellulaire



→ B. PUSEL¹, H. CARTIER²,
T. FUSADE³,

Le carcinome basocellulaire est le plus fréquent des cancers cutanés. Son incidence croît de manière linéaire après l'âge de 40 ans, avec une localisation cervico-faciale dans 2/3 des cas.

Il est considéré comme une tumeur de malignité essentiellement locale, qui engage rarement le pronostic vital mais peut engendrer une morbidité importante en cas de prise en charge inadaptée.

On distingue essentiellement 3 formes cliniques : nodulaire, superficielle et sclérodermiforme.

Le traitement de référence reste l'exérèse chirurgicale conventionnelle, optimisée par la technique de Mohs, avec néanmoins son corollaire de risque infectieux, mais surtout cicatriciel, en particulier au niveau du visage chez des patients jeunes. Le risque de récurrence est plus important au niveau de la région centrofaciale, et autour des régions auriculaire et oculaire.

Diverses techniques alternatives ont été proposées : cryochirurgie, curetage et électrocoagulation, radiothérapie, PDT (uniquement pour la forme superficielle en France) et des topiques immunomodulateurs comme l'imiquimod ou le 5-fluorouracil. Pour ces dernières, il y a souvent nécessité soit de plusieurs séances, soit d'une durée de traitement de plusieurs semaines, avec des effets secondaires parfois importants mais surtout un taux de récurrence élevé.

L'histologie de ces tumeurs montre une prolifération de cellules basaloïdes avec un arrangement palissadique en périphérie, de profondeur dermique variable, associé à une grande richesse de vascularisation composée de vaisseaux de taille plus importante que ceux de la peau saine en périphérie [1].

En dehors de quelques études anecdotiques utilisant le laser CO₂ pour détruire la tumeur, sans possibilité de contrôle histologique, le laser apparaît cependant comme une solution possible en agissant sur la vascularisation tumorale selon le principe de la photothermolyse sélective. Dans un premier temps, le laser à colorant pulsé a été utilisé avec une étude de Shah [2] montrant 92 % de rémission après 4 séances espacées de 2 semaines. Un suivi à long terme a démontré une absence de récurrence dans 90 % des cas après 12 à 21 mois [3]. Toutefois, le taux de rémission diminue à 56 % lorsqu'une seule séance de laser à colorant pulsé est pratiquée, montrant les limites de l'utilisation de ce laser [4]. En effet, la faible pénétration (de l'ordre du mm) en profondeur du laser à colorant pulsé limite les possibilités de traitement des tumeurs au niveau dermique superficiel. C'est sur ce constat qu'ont été essayés le laser Alexandrite 755 nm,

le laser couplé colorant pulsé et Nd:Yag, avec des études donnant des résultats de même rang.

Récemment, Ortiz *et al.* [5] ont fait état d'une étude prospective utilisant le laser Nd:Yag 1064 nm dans la prise en charge de 13 carcinomes basocellulaires de tout type clinique au niveau du tronc et des membres chez 10 patients. Chaque lésion de taille inférieure à 1,5 cm, préalablement authentifiée par biopsie, est traitée par le laser Nd:Yag 1064 nm selon les paramètres suivants : taille de spot 5 mm, 10 ms et une fluence de 80 à 120 J/cm² au niveau de la tumeur en *stacking* de 3 passages et en périphérie autour sur 4 mm pour un total de 21 tirs en moyenne par lésion.

Le traitement est effectué sans anesthésie locale ni refroidissement épidermique associé.

Les suites opératoires se résument à un œdème et un érythème modérés pendant 1 semaine.

Une exérèse chirurgicale du site traité est alors effectuée à 1 mois et l'on observe une rémission à 100 % pour toutes les lésions traitées par fluences hautes. Par ailleurs, aucune complication ni cicatrice n'ont été observées à ce terme. Selon les auteurs, les avantages de la technique semblent indéniables en raison de la simplicité de sa mise en œuvre, de sa rapidité d'action et de sa bonne tolérance. Ils mettent néanmoins en garde contre l'influence de la prise d'anticoagulants (en dehors de l'aspirine et des anti-inflammatoires non stéroïdiens) qui pourrait perturber le phénomène de photothermolyse sélective et ainsi diminuer l'efficacité du traitement laser. De nouvelles études à plus grande échelle

seront nécessaires pour valider l'utilisation du laser Nd:Yag 1064 nm, en utilisant des tailles de spot plus larges dans l'objectif d'aller plus en profondeur.

Conclusion

L'utilisation du laser Nd:Yag 1064 nm dans la prise en charge du carcinome basocellulaire semble constituer une alternative plausible à l'exérèse chirurgicale, surtout en comparaison des résultats d'efficacité obtenus par le MAL-PDT (72,8 %), l'imiquimod (83,4 %) et le 5-fluorouracil (80,1 %) dans la forme superficielle des carcinomes basocellulaires [6].

Restent à définir, au moyen de nouvelles études à plus grande échelle, les critères de validité de l'utilisation du laser Nd:Yag 1064 nm dans cette indication.

Bibliographie

1. González S, Tannous Z. Real-time, in vivo confocal reflectance microscopy of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*, 2002; 47:869-874.
2. SHAH SM, KONNIKOV N, DUNCAN LM *et al*. The effect of 595 nm pulsed dye laser on superficial and nodular basal cell carcinomas. *Lasers Surg Med*, 2009;41:417-422.
3. KONNIKOV N, AVRAM M, JARELL A *et al*. Pulsed dye laser as a novel non-surgical treatment for basal cell carcinomas: response and follow up 12-21 months after treatment. *Lasers Surg Med*, 2011;43:72-78.
4. BALLARD CJ, RIVAS MP, McLOED MP *et al*. The pulsed dye laser for the treatment of basal

cell carcinoma. *Laser Med Sci*, 2011;26: 641-644.

5. ORTIZ AE, ANDERSON RR, AVRAM MM. 1064 nm long-pulsed Nd:Yag laser treatment of basal cell carcinoma. *Laser Surg Med*, 2015; 47:106-110.
6. ARITS AH, MOSTERD K, ESSERS BA *et al*. Photodynamic therapy versus topical imiquimod versus topical fluorouracil for treatment of superficial basal-cell carcinoma: a single blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2013;14: 647-654.

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

² Centre médical Saint-Jean, ARRAS.

³ Cabinet de Dermatologie, PARIS.

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



SCIENCE. RESULTS. TRUST

SYNERON CANDELA®