

## L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE

## Quoi de neuf en laser ?

Cette année 2015 a réellement été riche en nouveautés dans le domaine dermatologique, qu'il s'agisse de pathologies *a priori* de niches (en fait souvent très sous-estimées en termes d'incidence) comme l'hyperhidrose axillaire – qui pourra dorénavant bénéficier d'un traitement durable, voire définitif, par micro-ondes courtes – ou bien de celles que nous, dermatologues, rencontrons le plus souvent, puisque nous pourrions disposer d'un traitement laser réellement intéressant, efficace à long terme et sans suites importantes. Ce traitement repose, en effet, sur une forme particulière de photothérapie dynamique qui associe des microparticules de silice-or à l'émission d'un laser diode 810 nm venant les stimuler.

Par ailleurs, alors que la cryolipolyse s'impose de plus en plus dans la pratique quotidienne de dermatologues toujours plus nombreux, celle-ci risque de souffrir de la concurrence d'une nouvelle technique non invasive: le laser thermique 1060 nm.

Enfin, nous évoquerons également les derniers développements des dernières générations de lasers pigmentaires: les lasers picosecondes.

### Micro-ondes courtes: une nouvelle longueur d'onde, un traitement réellement durable pour l'hyperhidrose axillaire

La transpiration excessive axillaire peut s'avérer très handicapante, affectant la performance professionnelle, le rapport à autrui et l'estime de soi. Au moins 20 % de la population générale souffre de transpiration excessive, 1,4 % présentant une hyperhidrose pathologique.

Une technologie non invasive, reposant sur l'émission d'impulsions d'ondes ultra courtes localisées capables d'éliminer sans danger les glandes sudorales, a été mise au point. Ce système (MiraDry) génère un puissant effet thermique, ciblant en profondeur les glandes sudoripares. En raison de leur forte teneur en eau, constituant essentiel de la sueur, celles-ci absorbent fortement ces micro-ondes courtes, ce qui entraîne leur thermolyse. Simultanément, le système de refroidissement hydrocéramique protège le derme superficiel et confine la chaleur au niveau des glandes sudoripares.

À l'issue d'une étude clinique randomisée menée dans 7 centres d'investigation sur 120 patients suivis pendant une durée de 12 mois après traitement, MiraDry a reçu l'agrément de la FDA en janvier 2011. Il s'agit du premier et du seul appareil autorisé pour le traitement de l'hyperhidrose axillaire. Dans une étude clinique récente, la réduction moyenne de la transpiration était de 82 % après une seule séance, et la diminution des odeurs se situait entre 80 et 89 %. En France, MiraDry a été commercialisé en 2015. Notre expérience actuelle confirme ces données initiales: la réduction de la transpiration était drastique et immédiate, rapportée dès le lendemain par la totalité des patients que nous avons traités à ce jour.

Le traitement est réalisé en ambulatoire, après anesthésie locale des creux axillaires par injection de xylocaïne diluée. Les suites sont simples, les effets secondaires sont mineurs et, dans tous les cas, transitoires et régressifs. On peut ainsi observer, dans les suites immédiates du traitement, des rougeurs causées par la succion de l'embout, des hématomes aux points d'injection de l'anesthésie,



→ M. JOURDAN<sup>1</sup>,  
J.-M. MAZER<sup>1</sup>,  
N. SCHARTZ<sup>1, 2</sup>,  
G. SEBILLE<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centre Laser International de la Peau, PARIS.

<sup>2</sup> Cabinet de Dermatologie, PARIS.

puis un œdème, une sensibilité et des douleurs au toucher sur la zone traitée. Ultérieurement, le patient peut être gêné par des paresthésies des aisselles, mais celles-ci sont transitoires. Enfin, plus tardivement, après 2-3 semaines, des cordons sous-cutanés axillaires, voire brachiaux, peuvent apparaître et constituer une gêne persistant pendant quelques semaines. Le seul effet secondaire non régressif est une épilation concomitante de 70 % sur la zone traitée. À ce jour, aucune transpiration réflexe paradoxale n'a été rapportée.

Cette technique est contre-indiquée chez les patients porteurs de stimulateur cardiaque ou d'autres implants électroniques, chez les sujets présentant une résistance connue ou une intolérance à l'anesthésie locale. Les sujets dont les aisselles sont très creusées ne peuvent être traités au MiraDry pour des raisons d'incompatibilité avec l'embout existant, qui nécessite un bon contact, homogène avec la peau.

Cette technique par micro-ondes courtes (une nouvelle longueur d'onde en dermatologie interventionnelle) offre une solution durable, contrairement aux

## LASER

autres traitements disponibles, tels que la toxine botulinique, dont l'effet est temporaire. Les micro-ondes permettent de supprimer durablement au moins 80 % des glandes en 1 à 2 séances, après une anesthésie locale des aisselles. Comme les glandes sudoripares ne se régénèrent pas, le résultat obtenu est de longue durée, au moins pendant 5 ans, ce qui correspond au recul dont on dispose par rapport aux premiers patients traités. Un autre avantage de MiraDry est une réduction quasi immédiate de la transpiration après la séance. Son application palmo-plantaire est en voie de développement, mais elle n'est pas encore proposée.

### Nouveautés en lipolyse non invasive : coup de chaud sur le froid ?

Alors que les études consacrées à la cryolipolyse se multiplient, voici qu'apparaît une nouvelle méthode, proche par son mode d'action de la précédente, à savoir l'induction d'une apoptose adipocytaire, reposant cette fois-ci sur un effet thermique prolongé mais modéré. Il s'agit en pratique d'une élévation de la température du pannicule adipeux de l'ordre de 45 °C pendant une vingtaine de minutes. Cette nouvelle technique, proposée par CynoSure sous le nom de SculpSure, est un laser diode 1 060 nm émettant des ondes laser pulsées mais répétées, accompagnées d'un refroidissement superficiel protégeant l'épiderme et le derme. Nous savons que l'exposition prolongée des adipocytes à un refroidissement intense (-7 °C avec l'appareil de référence, le CoolSculpting de Zeltiq) provoque une apoptose des adipocytes dans les 3 mois suivants. L'apoptose s'opposant à la nécrose, cela simplifie le problème des suites et des risques...

Nous savons aussi que ces mêmes adipocytes sont sensibles à un "réchauffement" (de l'ordre d'une température portée à 45 °C) prolongé pendant environ 20 minutes. Et là encore, il s'ensuit

une importante apoptose adipocytaire, différente d'une nécrose. Dans ce cas, il s'agit de protéger l'épiderme et le derme d'un effet thermique trop puissant, et, pendant toute la période d'exposition à l'effet thermique, faire en sorte que cela reste le cas, avec une température stable (alors que la prolongation dans le temps des impulsions laser devrait provoquer une progression continue de l'effet thermique conduisant à une brûlure avec nécrose). Autrement dit, toute la difficulté de la cryolipolyse réside dans le fait de refroidir suffisamment longtemps et intensément l'hypoderme pour être efficace, tout en protégeant les couches superficielles de la peau pour ne pas présenter de danger : pour le laser diode thermique 1 060 nm, c'est exactement l'inverse. Il faut chauffer modérément l'hypoderme, sans aller jusqu'à la photothermolyse, et refroidir le derme et l'épiderme.

Le point intéressant est que cela est obtenu avec un laser 1 060 nm qui, par son mode d'émission en pulses répétées va non seulement permettre de répondre à ce cahier des charges, mais aussi induire un peu de néosynthèse collagénique, en rapport avec l'effet thermique modéré, mais non nul. En outre, le SculpSure émet à travers 4 applicateurs utilisables en même temps. Ils sont plats, ne nécessitent pas l'utilisation d'une ventouse avec aspiration, à l'inverse de la cryolipolyse, ce qui rend leur utilisation particulièrement simple.

En pratique, lorsque l'on positionne les 4 applicateurs, la surface traitée est proche de celle correspondant à 2 embouts de cryolipolyse. La séance, quasi indolore, ne dure que 25 minutes et les suites sont marquées par un érythème persistant quelques heures. Bref, le traitement est "encore plus simple" et plus rapide que la méthode de référence. Par exemple, si l'on veut traiter, chez un même patient, un bourrelet ventral et des poignées d'amour, on utilisera 8 applicateurs en 2 sessions de 25 minutes. Ainsi,

il suffira d'environ 1 heure pour que le traitement soit réalisé, contre 3 heures avec la cryolipolyse (1 heure par zone).

Dans l'étude américaine qui a permis l'agrément médical de la FDA, le SculpSure a été comparé au CoolSculpting. Sur le plan de l'efficacité, il n'a pas été observé de différence significative, à 3 mois entre les deux appareils. Notre expérience personnelle trop courte (3 mois de recul au jour de l'écriture de ces lignes) ne nous permet pas de conclure formellement, mais les premiers résultats observés nous paraissent tout à fait corrects. Il faut néanmoins rester prudent, car il est clair que la cryolipolyse dispose d'un avantage, à savoir le poids de son expérience (depuis 2009, date à laquelle nous avons traité notre première patiente) et la publication de nombreuses études référencées, au moins pour le CoolSculpting (mais elles commencent aussi à venir pour les cryolipolyses "concurrentes").

En fait, si cette efficacité comparable devait se confirmer, il est logique de penser que cette nouvelle méthode d'induction de l'apoptose adipocytaire par un effet thermique prolongé aura de beaux jours devant elle car elle est, à l'évidence, plus pratique et plus maniable que la cryolipolyse, en particulier sur le ventre, les faces internes des cuisses et même (enfin ?) sur les bras, en associant lipolyse et effet tenseur. Quoi qu'il en soit, il est toujours mieux de pouvoir bénéficier de deux techniques de qualité plutôt que d'une seule. Peut-être trouverons nous des complémentarités et des synergies ? Au final, c'est surtout la liposuction chirurgicale qui est menacée !

### Laser picoseconde, 2 ans après

Cela fait plus de 2 ans que la technologie picoseconde s'est invitée dans notre pratique du détatouage, d'abord à 750 picosecondes puis jusqu'à 550 picosecondes, d'abord alexandrite, puis KTP

et Nd:YAG, d'abord non fractionnés puis fractionnés. Le temps d'impulsion du laser alexandrite picoseconde se retrouve alors plus de 100 fois inférieur aux lasers Q-switched nanosecondes de même longueur d'onde ; pour les KTP et Nd:Yag, le rapport est d'environ 10. Trois industriels se partagent le marché aujourd'hui : CynoSure fut le premier, en 2013, à proposer le PicoSure® (alexandrite et, dorénavant, KTP), puis en 2015, la société Syneron & Candela commercialisait le PicoWay® (Nd:YAG et KTP), suivie de la société Cutera avec l'Enlighten® (Nd:YAG et KTP).

### Mais quels en sont les bénéfices deux ans après ?

En 2013, une étude révélait que 25 % de la population occidentale était tatouée mais que 1/3 regrettait le tatouage (et même la moitié pour les 2/3 qui s'étaient fait tatouer avant l'âge de 20 ans) [1]. Le challenge du détatouage est donc immense et les nouvelles technologies doivent répondre à cette demande grandissante. Au final, au moins 10 % des tatoués voudront réellement passer à l'acte du détatouage.

En revenant aux principes physiques de base, on se souvient que la cible à atteindre conditionne toutes les caractéristiques du laser dont on a besoin. Le coefficient d'absorption et la profondeur de la cible peuvent intervenir dans le choix de la longueur d'onde, alors que la taille de la cible et son temps de relaxation thermique détermineront la durée d'impulsion nécessaire. La première chose à faire est donc de définir la cible. Chose difficile dans le cas des encres de tatouage : chaque pigment possède, à lui seul, un coefficient d'absorption et une taille qui lui sont propres. En outre, on le trouve dispersé dans le derme ou sous forme de conglo-mérat au sein de cellules macrophagiques.

Cependant, la cible n'en reste pas moins petite et c'est bien l'effet photo-

mécanique qui est recherché. Les lasers déclenchés, dits "Q-switched", ont donc été utilisés car, pour obtenir un effet photomécanique, il faut déployer une énergie de plusieurs mégawatts sur une durée très courte. L'augmentation brutale de température et de pression crée une onde de choc capable de fragmenter la cible avec un minimum de dommages collatéraux. Les particules fragmentées sont ensuite résorbées par les cellules macrophagiques (et par les croûtes et suintements post-acte).

Les Q-switched présentent toutefois des **limites**. Premièrement, le temps peut paraître long pour un patient qui souhaite se faire détatouer car, dans la littérature comme en pratique, environ la moitié des tatouages nécessitent plus de 10 séances de lasers Q-switched [2]. Quand on sait que les séances doivent être espacées de 2 mois, on comprend qu'il faille compter plus de 2 ans pour atteindre l'objectif... Bien trop longtemps pour de nombreux patients qui s'arrêtent en cours de route avec un résultat incomplet. Deuxièmement, lorsque les séances se répètent, les particules deviennent de plus en plus fines, jusqu'à parfois devenir inaccessibles à l'onde de choc produite par le Q-switched. Ces cas de tatouages résistants sont communs et peuvent aussi être liés à des couleurs particulières, comme certains verts et bleus (oxyde de fer, dioxyde de titane...). Enfin, les séances de Q-switched peuvent être suivies de complications – rares toutefois – elles-mêmes liées à des paramètres élevés, telles que des hyper- ou hypopigmentations allant jusqu'à des cicatrices.

Alors qu'on sait déjà que l'affinité du laser pour une couleur se définit par sa longueur d'onde, on se doutait qu'une durée d'impulsion plus courte permettrait une plus grande efficacité sur les particules fines que sont justement les encres de tatouage. Il ne fait donc aucun doute que les lasers picosecondes présentent un intérêt théorique : une durée

d'impulsion encore plus courte pour devenir plus efficace. En alexandrite, leur durée d'impulsion se retrouve 100 fois inférieure à celle d'un laser Q-switched nanoseconde de même longueur d'onde.

Il s'agit d'abord d'augmenter le nombre de particules impactées en impactant des particules plus petites grâce à l'onde de choc plus puissante du picolaser. Physiquement, la puissance de l'effet photomécanique est effectivement liée à la probabilité de détruire une cible. C'est comme si on considérait l'encre comme un rocher inerte situé dans le derme. Là où le laser Q-switched le fragmente en petits cailloux, le picolaser, lui, le pulvérise en poussière, plus facile ensuite à éliminer par le corps. Les lasers picosecondes constituent donc déjà une avancée pour les tatouages résistants aux Q-switched. En effet, les particules visibles résiduelles répondent et certaines couleurs problématiques telles que le bleu turquoise et certains verts se résolvent mieux.

Avec le recul, la différence d'efficacité n'est plus seulement théorique, mais elle est confirmée en pratique. Les lasers picosecondes sont maintenant proposés d'emblée par certains, car ils bénéficient d'une meilleure tolérance et permettent des séances plus rapprochées : 1 mois contre 2 mois. Mathématiquement, cela réduit déjà la durée du traitement par deux, et le nombre de séances est lui aussi diminué, surtout sur les tatouages les plus difficiles à traiter ! Le temps de détatouage s'en trouve ainsi très raccourci, les cicatrices sont encore moins fréquentes et les patients sont plus satisfaits. Cela tombe bien, le profil du patient tatoué a changé lui aussi : il est plus exigeant et de plus en plus pressé, un nombre important arrêtant le traitement avec les lasers Q-switched !

À noter que le picolaser garde l'intérêt d'un laser pigmentaire traditionnel avec ses indications classiques telles que les

# LASER

lésions pigmentaires bénignes. Mais il ne s'agit pas d'un domaine où l'on attendait qu'il fasse preuve de sa supériorité, puisque le traitement des lentigines ne pose en l'occurrence pas de problème particulier au laser Q-switched.

En revanche, certains picolasers bénéficient d'une nouvelle possibilité permettant d'élargir ses champs d'application : une lentille fractionnée. Celle-ci répartit les micro-impacts fractionnés à très haute énergie et offre une nouvelle option dans la réjuvenation, la prise en charge de l'héliodermie, des cicatrices d'acné, et, plus discutable, du mélasma. Une lentille quadrillée fractionne le rayonnement du picolaser en une centaine de microfaisceaux. Ces microfaisceaux laser sont ensuite distribués sur la peau après une concentration d'énergie créant une onde de choc très puissante, à l'origine de lésions fractionnées à type de vacuoles. Les phénomènes inflammatoires et les signaux intercellulaires propagés induisent alors une augmentation de la densité du collagène et de l'élastine dermique, histologiquement prouvée. L'absence d'effraction épidermique explique des suites simples, à type d'érythème, très rapidement résolues, en moins de 24 heures. Il devient donc possible d'améliorer des lésions pigmentaires, des ridules, des cicatrices d'acné et même, peut-être, des mélasmas résistants avec très peu de suites. Les picolasers, en passe de devenir des "lunch lasers", auront, là encore, su s'adapter à l'évolution de notre société moderne et à son lot d'exigences, de performances et de discrétion dans le domaine de l'esthétique.

## Laser et acné : enfin un traitement réellement intéressant ?

On ne peut dire aujourd'hui que le traitement de l'acné soit totalement satisfaisant : résistances, récurrences, réticences à prendre de l'isotrétinoïne *per os*, pro-

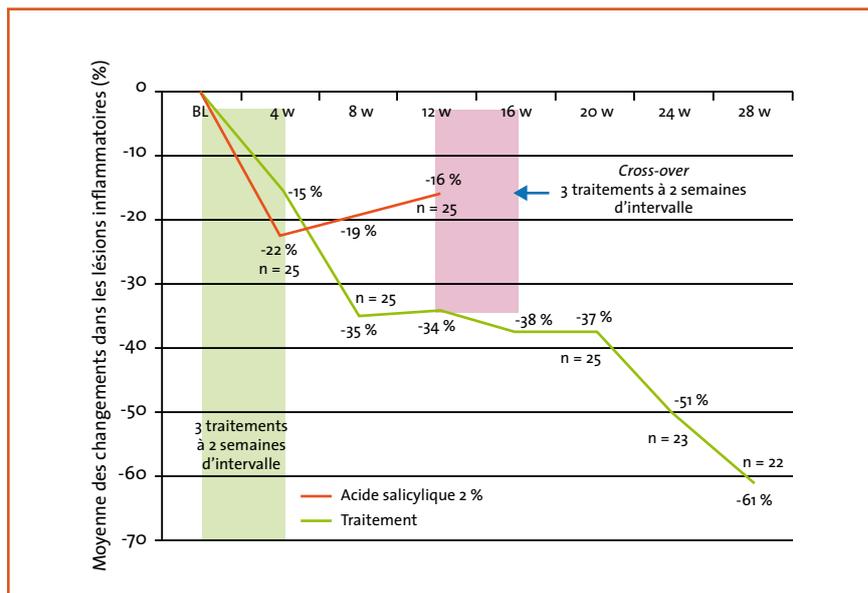


Fig. 1: Traitement versus acide salicylique, groupe traité versus contrôle. Nette différence à 12 semaines et persistance à 6 mois.

blèmes d'observance devant des traitements locaux ou par cyclines nécessitant d'être prolongés des mois, voire des années, etc.

Si un traitement laser s'imposait, il serait par conséquent très intéressant, à condition toutefois qu'il réponde aux critères suivants : bonne efficacité à court terme, effet réellement prolongé et n'imposant pas de renouveler en permanence les séances, bonne tolérance avec des suites simples, et, enfin, faisabilité et reproductibilité de la technique laser. Or, il semble bien que l'on dispose enfin d'une technique laser répondant à ce cahier des charges : l'association laser diode 810 nm et microparticules d'or (ou plutôt, microparticules d'or et de silice).

Le principe est simple, puisqu'il s'agit de provoquer une photothermolyse sélective des glandes sébacées, de façon à induire leur atrophie, non plus par un effet pharmacologique (isotrétinoïne) mais thermique. Le problème est d'être sélectif et puissant sur les glandes sébacées. Cela est rendu possible grâce à une nouvelle forme de photothérapie dyna-

mique (PDT), la source lumineuse étant le laser diode 810 nm (déjà existant et proposé pour l'épilation), alors que le chromophore s'accumulant dans les glandes sébacées pour servir de cible est constitué de microparticules. Celles-ci sont présentes dans une lotion qui sera appliquée 15 minutes avant l'irradiation laser, le temps qu'elles s'accumulent au sein de la glande.

Le traitement est comparable à une épilation de la zone traitée, en l'occurrence le visage. Le protocole de traitement, défini par les études initiales, repose sur la pratique de 3 séances espacées d'une seule semaine. Les suites sont simples, pas plus importantes que celles d'une épilation. Si celle-ci n'est pas souhaitée par le patient – un homme, par exemple – pas de problème, puisque seule la première séance sera dépilatoire, les suivantes étant trop rapprochées pour permettre l'écoulement d'un cycle pileux. Le patient verra donc vite réapparaître sa barbe de 3 jours... Le critère d'inclusion des études ayant permis l'agrément FDA et dorénavant également l'AMM européenne pour le

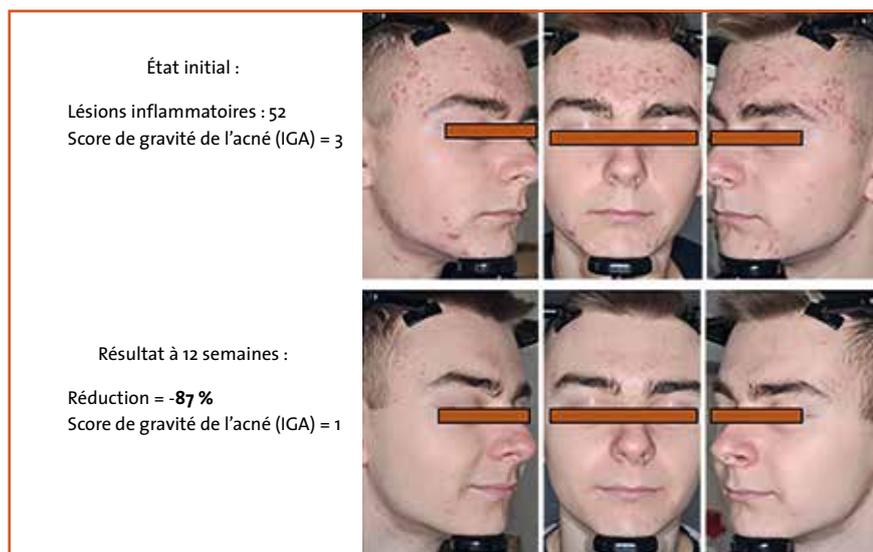


FIG. 2 : Exemple de résultat avec le Sebacia.

traitement de l'acné polymorphe reposait sur une bonne méthodologie, utilisant le *cross-over* avec le placebo pour constituer des études réellement comparatives. Le critère d'inclusion était la présence d'au moins 20 lésions inflam-

matoires, sans aucun autre traitement associé. Ces études ont démontré une diminution très nette des lésions à court terme (de 60 à 80 %), ainsi (et surtout !) qu'un effet persistant au moins 6 mois après 3 séances (*fig. 1 et 2*).

Cela ne veut pas dire qu'il faille recommencer le traitement, puisque l'amélioration initiale persistait, mais seul un recul de plusieurs années permettra de préciser exactement la durée des rémissions. On pourrait donc, en étant raisonnablement optimiste, imaginer une évolution comparable à l'épilation laser, à savoir 3 ou 4 séances initiales, puis une séance d'entretien, "de temps en temps"...

#### Bibliographie

1. ASLAM A, OWEN CM. Fashions change but tattoos are forever: time to regret. *Br J Dermatol*, 2013;169:1364-1366.
2. BENCINI PL, CAZZANIGA S, TOURLAKI A *et al.* Removal of tattoos by q-switched laser: variables influencing outcome and sequelae in a large cohort of treated patients. *Arch dermatol*, 2012;148:1364-1369.

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

#### Nouvelles données de tolérance pour l'aprémilast

Des résultats de tolérance à long terme issus des essais cliniques en cours sur l'aprémilast, un inhibiteur sélectif oral de la phosphodiesterase 4 (PDE4), ont été présentés lors du congrès annuel de l'Académie Américaine de Dermatologie qui s'est tenu en mars dernier à Washington. Les analyses des données de tolérance *poolées* provenant des essais ESTEEM 1 et 2 – menés sur 182 semaines chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère candidats à une photothérapie ou à un traitement systémique – ainsi que les 3 ans de données de tolérance *poolées* à partir des essais PALACE 1 à 3 chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique actif, ont été rapportés lors du symposium intitulé "Pearls from the Posters".

Comparativement aux résultats de tolérance des études ESTEEM précédemment rapportés sur les 52 premières semaines de traitement par 30 mg d'aprémilast 2 × jour, les données provenant des 182 semaines n'ont montré aucune augmentation des taux ajustés en fonction de l'exposition.

Les événements indésirables les plus fréquents étaient des infections des voies respiratoires supérieures, des diarrhées, des nausées, des rhinopharyngites, des céphalées de tension et des céphalées. La majorité des événements indésirables signalés se sont produits pendant les 52 premières semaines de traitement. Il n'a été observé aucune augmentation de la gravité ou de la fréquence des événements indésirables lors de l'exposition à long terme. Dans la plupart des cas, les diarrhées et les nausées étaient légères à modérées, elles se sont produites pendant la première semaine d'administration et se sont généralement résolues en 1 mois.

Les données *poolées* de tolérance issues des essais PALACE 1 à 3 menés chez 721 patients atteints de rhumatisme psoriasique actif, traités par 20 mg ou 30 mg d'OTEZLA 2 × jour et ayant reçu un traitement de fond (DMARD) – y compris du méthotrexate – pendant 156 semaines maximum, confirmaient les résultats d'analyses des essais ESTEEM.

J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires Celgene.