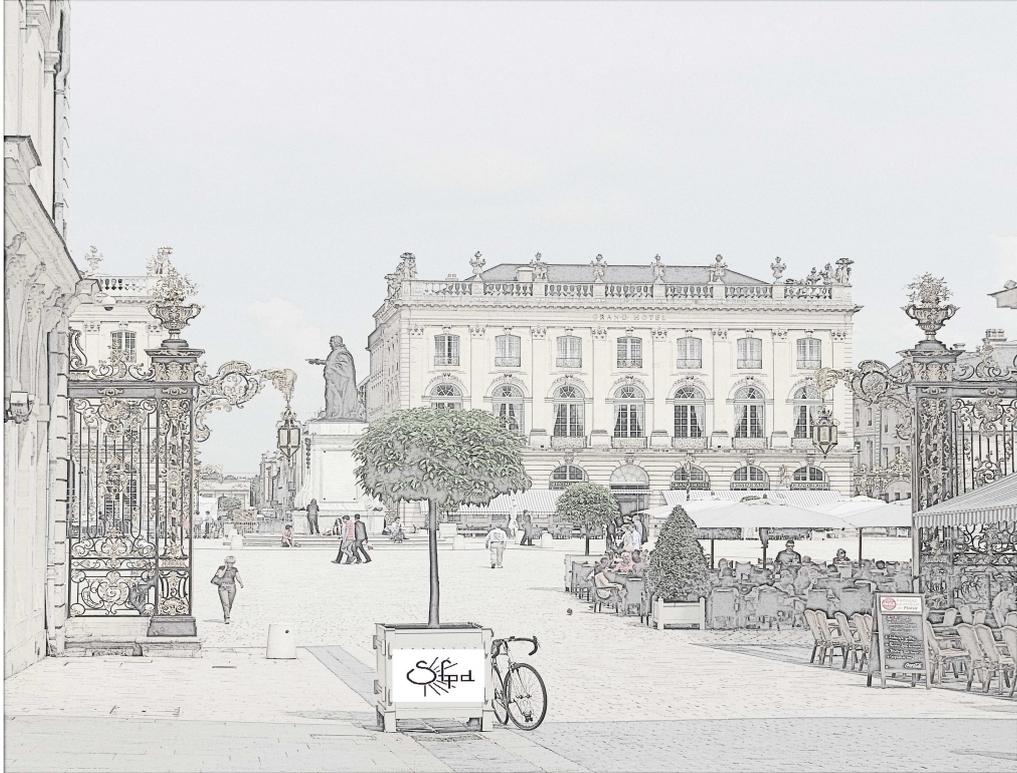


NANCY
6 et 7 juin 2013



*16^{èmes} Journées Nationales
de la Société Française de Photodermatologie*

*Photoprotection – Cancérologie - Photothérapie Photoallergie -
Photothérapie dynamique*

*Faculté de Médecine – Amphithéâtre Lepois
9 avenue de la Forêt de Haye – 54500 Vandoeuvre les Nancy*



ville de
Nancy,

PROGRAMME

Jeudi 6 juin matin

9 h 00 à 10 h 30 : Photothérapie dynamique

Modérateurs Session 1 : H. Adamski – J.L. Peyron – E. Laveine

- 10' : mécanismes moléculaires - François Aubin (Besançon)
- 15' : techniques et modalités pratiques - Florence Granel-Brocard (Nancy)
- 25' : indications - Christophe Bedane (Limoges)
- 20' : photorajeunissement - Anne Le Pillouer-Prost (Marseille)
- 20' : cas cliniques :
 - maladie de Bowen de la muqueuse génitale traitée par photothérapie dynamique et fluorouracil topique Henri Adamski (Rennes)
 - quelle est l'efficacité de la photothérapie dynamique dans le traitement des porokératoses actiniques ? Florence Granel-Brocard (Nancy)

Pause – Visite des stands

11 h à 12 h 30 : Nouvelles sources lumineuses

Modérateurs Session 2 : M. Jeanmougin – C. Nicolas – J. Vadot

- 20' : LED en Dermatologie – Mode d'action - Hugues Cartier (Arras)
- 20' : indications - Michèle Pelletier (Toulon)
- 15' : effets secondaires - Jean-Pierre Césarini (Paris)
- 20' : lampes flash - Catherine Raimbault (Metz)
- 15' : cas cliniques :
 - traitement de verrues résistantes aux traitements conventionnels par laser Yag Fotona XP.Max : à propos de 10 cas - Cristèle Nicolas (Commercy)
 - poster discuté : vitiligo apparu après photo-toxicité à l'hydrochlorothiazide - Florian Lombart (Amiens)

Déjeuner

Jeudi 6 juin après-midi

14 h à 15 h 30 : Photoprotection et cancer

Modérateurs Session 3 : F. Granel-Brocard – C. Bedane – F. Aubin

- 15' : rôle du visible et de l'infrarouge ? Laurent Meunier (Nîmes)
- 25' : efficacité des campagnes de dépistage du mélanome et de photoprotection dans le monde - Jean-Pierre Daurès (CHU Nîmes, Université de Montpellier)
- 20' : actualités en photoprotection vestimentaire - Jean-Louis Peyron (Montpellier)
- 15' : recommandations sur l'utilisation des écrans solaires - Anne Bouloc (Paris)
- 15' : cas cliniques :
 - effets secondaires cutanés du voriconazole : connaissances, attitudes et comportements chez les patients atteints de mucoviscidose - Henri Adamski (Rennes)
 - poster discuté : rectocolite ulcéro-hémorragique à l'ipilimumab - Aude Valois (Nancy)

Pause – Visite des stands

16 h à 17 h 30 : Vitamine D : Actualités

Modérateurs Session 4 : L. Meunier – M. Avenel-Audran – F. Chastel

- 20' : effets biologiques de la vitamine D - Georges Weryha (Nancy)
- 20' : vitamine D, UV et cancer - Jean-Claude Béani (Grenoble)
- 20' : vitamine D et photoprotection - Christophe Bedane (Limoges)
- 20' : pathologies inflammatoires cutanées et vitamine D (lupus, psoriasis...) - Jean-François Cuny (Nancy)
- 10' : cas cliniques :
 - évolution du taux de 25(OH) D sous photothérapie UVB-TL01, puvathérapie, biothérapie, méthotrexate, acitrétine, ciclosporine dans le psoriasis - Laurent Law Ping Man (Nancy)

17 h 30 : Assemblée Générale de Société Française de Photodermatologie

Dîner du congrès offert par les Laboratoires Dermatologiques Avène.

PROGRAMME

Vendredi 7 juin matin

9 h 00 à 10 h 30 : Solarium et cancers cutanés

Modérateurs Session 5 : A. Barbaud – MC. Marguery – R. Roelandt

- 20' : études comportementales de l'utilisation des cabines UV - Christiane Boulitrop (Dijon)
- 20' : démonstration du risque cancérigène - Michel Jeanmougin (Paris)
- 15' : législation de l'utilisation des cabines UV - Jean-Pierre Césarini (Paris)
- 20' : étude SOLADO adolescents et bronzage artificiel - Emmanuel Mahé (Argenteuil)
- 15' : cas cliniques :
 - métastases cutanées en transit ultra-tardives, 15 ans après des métastases osseuses de mélanome cutané - Laurent Law Ping Man (Nancy)
 - poster discuté : Lymphome T périphérique non spécifique photosensible : une présentation exceptionnelle - Marie Reigneau (Nancy)

Pause – Visite des stands

11 h 00 à 12 h 30 : Communications orales libres et discussion de posters

Modérateurs : JC. Béani, JF. Cuny, C. Boulitrop

1. le vémurafénib : un nouveau type de phototoxicité UVA-dépendante - Pauline Gelot (Nantes)
2. photosensibilité : un nouveau symptôme du syndrome de Woodhouse-Sakati ? - Anne-Claire Bursztejn (Nancy)
3. une éruption en pélerine - Elisa Deveza (Besançon)
4. urticaire solaire sévère idiopathique associée à des manifestations d'anaphylaxie de grade III en échec thérapeutique – Claire Poreaux (Nancy)
5. efficacité de la photothérapie dynamique (PDT) dans le traitement des verrues vulgaires chez l'immunodéprimé - Florence Granel-Brocard (Nancy)
6. érythème pigmenté fixe solaire - Michel Jeanmougin (Paris)
7. tests de provocation avec l'appareil Waldmann UV 802 KL - Michel Jeanmougin (Paris)
8. le rôle de l'héliodermie dans la dermatose érosive et pustuleuse des jambes (DEPJ) - Clotilde Brouillard (Metz-Thionville)

Posters discutés :

- efflorescence de kystes du cuir chevelu sous vémurafénib après exposition solaire et radiothérapie encéphalique : attention à la photosensibilisation et à la radiosensibilisation ! Marie Reigneau (Nancy)
- photothérapie dynamique (PDT) dans le traitement du psoriasis : pas si inefficace que ça... Florence Granel-Brocard (Nancy)

Déjeuner – Remise du prix de posters par le laboratoire Bioderma

Vendredi 7 juin après-midi

14 h 00 – 16 h 30 : Actualités et Quoi de neuf ?

Modérateurs : JL Schmutz – E. Mahe – P. Thomas

- 15' : mise au point 2013 sur la (photo) allergie à l'octocrylène - Martine Avenel Audran (Angers)
- 20' : actualités en photosensibilisation médicamenteuse - Annick Barbaud (Nancy)
- 15' : UV index - Emmanuel Mahé (Argenteuil)
- 15' : tanorexie - Christiane Boulitrop (Dijon)
- 15' : place de la photothérapie à l'ère des biothérapies - Jean-Luc Schmutz (Nancy)
- 20' : quoi de neuf en recherche ? Laurent Meunier (Nîmes)
- 20' : quoi de neuf en clinique, exploration photobiologique et thérapeutique ? Marie-Claude Marguery (Toulouse)
- 15' : quoi de neuf en photothérapie dans le psoriasis ? Michel Jeanmougin (Paris)
- 15' : quoi de neuf en photothérapie (hors psoriasis) Rik Roelandts (Leuven Belgique)

16 h 30 : Clôture

AUTRES POSTERS

- De lichen scléro-atrophique traité efficacement par photochimiothérapie extracorporelle Clotilde Brouillard (Nancy)
- La photothérapie dynamique en association avec la chirurgie dans le traitement des lésions cancéreuses et précancéreuses : nouvelle prise en charge médicochirurgicale Florence Granel-Brocard (Nancy)
- Carcinomes épidermoïdes multiples sous Voriconazole – Aude Valois (Nancy)
Lymphomes cutanés T épidermotropes : une série de 12 patients et l'expérience de la photochimiothérapie extracorporelle au CHU de Nancy - Marie Reigneau (Nancy)

JEUDI 6 JUIN MATIN

MECANISMES MOLECULAIRES DE LA PHOTOTHERAPIE DYNAMIQUE TOPIQUE

*Pr. François AUBIN - Université de Franche Comté, EA3181 SFD FED4234
et CHRU, Service de Dermatologie, Besançon.*

Service de Dermatologie, CHRU, 3Bld Alexandre Fleming, 25030 Besançon.

La photothérapie dynamique (PDT) est un traitement destiné à détruire des tissus pathologiques, basé sur l'activation d'une substance photosensibilisante par un rayonnement mono- ou polychromatique.

Principes généraux de la PDT (1):

L'action thérapeutique de la photothérapie dynamique (PDT) repose sur 3 facteurs:

- Une molécule photosensibilisante qui doit être stable, pure, et non toxique. Cette molécule lorsqu'elle est activée par un rayonnement approprié va induire des réactions photochimiques de type II dont l'accepteur d'énergie est l'oxygène. Ce dernier est indispensable au déclenchement de la réaction phototoxique. Si la concentration en oxygène des tissus est inférieure à 2%, la photothérapie dynamique est inefficace. C'est en effet la présence d'oxygène qui va permettre les réactions de photo-oxydation et la production d'oxygène singulet ou de radicaux hydroxyles qui vont créer des altérations cellulaires aboutissant à une mort cellulaire et à la lyse du tissu traité.
- Une sélectivité de la distribution de la substance photosensibilisante dans des cellules distinctes des cellules normales du fait de leur état métabolique ou prolifératif. On doit considérer cette sélectivité comme relative, ce qui peut limiter l'action de la PDT. La sélectivité est aussi obtenue lorsque les cellules du premier compartiment tissulaire en contact avec la substance sensibilisante captent rapidement le produit suivi immédiatement d'une photoactivation par la lumière. Cette stratégie est celle utilisée dans le traitement des angiomes plans.
- Une source lumineuse spécifique, dont la longueur d'onde sera adaptée au spectre d'absorption de la substance photosensibilisante et dont la pénétration dans les tissus sera suffisante. Une longueur d'onde de 630 nm pénètre de 5-8 mm dans la peau alors que des longueurs d'ondes entre 700 et 800 nm peuvent aller jusqu'à environ 2 cm de profondeur. La source peut émettre une lumière polychromatique, ou monochromatique (meilleur contrôle de la dosimétrie car lumière cohérente) fournie par des lampes diodes ou un laser.

Cibles cellulaires de la PDT

Toutes les cellules sont capables de produire de l'hème et donc de la PpIX et la PDT n'a donc aucune spécificité cellulaire. Au niveau cutané, les kératinocytes constituent la principale cible cellulaire de la PDT, mais les cellules sanguines circulantes, les lymphocytes intra-dermiques, les fibroblastes et les sébocytes sont également affectés par la PDT. Par contre, la PDT n'est pas indiquée dans la prise en charge des mélanomes cutanés (primitifs ou métastatiques) en raison entre autres de la pigmentation qui s'oppose à une bonne pénétration de la lumière. La pénétration sélective de l'ALA et son dérivé méthyl ester (Metvixia®, Galderma, France) encore plus lipophile, est favorisée par la vascularisation des lésions, leur forte activité métabolique mitochondriale. La sélectivité cellulaire de la PDT est également favorisée par la forte productivité de PpIX.

Mécanismes moléculaires de la PDT

Dans la PDT, la protoporphyrine IX (PpIX) est la molécule photoréactive qui est produite lors de l'étape finale de la synthèse de l'hème par l'incorporation de fer à la PpIX sous l'action de la ferrochélatase. La première étape de la synthèse de la PpIX est constituée par la combinaison de la glycérine et du succinyl coenzyme A pour former l'acide delta-aminolevulinique (ALA). Cette étape est contrôlée par l'enzyme ALA synthétase, dont l'activité est régulée par les besoins en hème de la cellule. Il est possible de «court-circuiter» cette étape en appliquant de l'ALA exogène, et ainsi augmenter la concentration intracellulaire de PpIX. Cet excès de PpIX peut alors être photoactivé et c'est en revenant à son état de base, que les molécules de PpIX

transfèrent leur énergie à l'oxygène moléculaire et génèrent des molécules d'oxygène singulet. Ces molécules vont entraîner l'apoptose et la nécrose des cellules cibles.

Outre son effet cytotoxique, la PDT exerce également un effet modulateur sur la réponse immunitaire innée et adaptative (2). Aux doses infra-cytotoxiques, la PDT induit la production kératinocytaire d'IL-10 et de TGF β et diminue l'expression des métalloprotéases épidermiques (3) à l'origine d'un effet anti-inflammatoire bénéfique sur le psoriasis et les proliférations lymphocytaires cutanées.

Au niveau dermique, la PDT augmente la production fibroblastique de procollagène I et III et diminue l'expression des produits de dégradation des fibres élastiques contribuant ainsi aux effets réjouvénateurs (4). De plus, certains travaux ont montré que la PDT diminuait la production fibroblastique de collagène de type I (5) et de TGF β , puissant agent fibrosant (6) et augmentait l'expression dermique des métalloprotéases, contribuant ainsi aux effets anti-fibrosants de la PDT (7).

Enfin, les effets anti-acnéiques de la PDT peuvent s'expliquer par 3 mécanismes. la PDT exerce un effet cytotoxique direct sur les sébocytes des follicules pileux qui accumulent la PpIX en raison de sa lipophilie et sur *Propionibacterium acnes* qui synthétise aussi de la PpIX. De plus, la PDT inhibe l'expression des récepteurs Toll-like (TLR 2 et TLR 4) reconnus par *Propionibacterium acnes* et diminue ainsi la réponse immunitaire innée (8).

Références

1. Salomon D. [\[Photodynamic therapy in dermatology, a new therapeutic tool\]](#). Rev Med Suisse 2005;1:1094-8
2. Oseroff A. PDT as a cytotoxic agent and biological response modifier: implications for cancer prevention and treatment in immunosuppressed and immunocompetent patients. J Invest Dermatol 2006; 126: 542–544
3. Byun JY, Choi HY, Myung KB, Choi YW. Expression of IL-10, TGF- β 1 and TNF- α in cultured keratinocytes (HaCaT cells) after IPL treatment or ALA-IPL photodynamic treatment. Ann Dermatol 2009;21:12-17.
4. Park MY, Sohn S, Lee ES, Kim YC. Photorejuvenation induced by 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy in patients with actinic keratosis: a histologic analysis. J Am Acad Dermatol 2010;62:85-95.
5. Karrer S, Bosserhoff AK, Weiderer P, Landthaler M, Szeimies RM. Influence of 5-aminolevulinic acid and red light on collagen metabolism of human dermal fibroblasts. J Invest Dermatol 2003;120:325-331.
6. Byun JY, Lee GY, Choi HY, Myung KB, Choi YW. [The Expressions of TGF- \$\beta\$ \(1\) and IL-10 in Cultured Fibroblasts after ALA-IPL Photodynamic Treatment](#). Ann Dermatol 2011;23:19-22.
7. Karrer S, Abels C, Landthaler M, Szeimies RM. Topical photodynamic therapy for localized scleroderma. Acta Derm Venereol 2000;80:26-27.
8. Jeong E, Hong JW, Min JA, Lee DW, Sohn MY, Lee WJ, Lee JY, Park YM. Topical ALA-Photodynamic Therapy for Acne Can Induce Apoptosis of Sebocytes and Down-regulate Their TLR-2 and TLR-4 Expression. Ann Dermatol 2011;23:23-32.

LA PHOTOTHERAPIE DYNAMIQUE

Florence GRANDEL-BROCARD –Service de Dermatologie - CHU NANCY

La photothérapie dynamique (PTD) repose sur l'utilisation combinée d'un photo-sensibilisant et d'une irradiation lumineuse. Le photo-sensibilisant idéal doit se concentrer le plus électivement possible dans les tissus à traiter et la source lumineuse idéale doit avoir une bonne pénétration tissulaire et un spectre adapté au photo-sensibilisant. L'activation du photo-sensibilisant par la lumière provoque un stress oxydatif. Néanmoins, d'autres effets, notamment sur les vaisseaux sanguins et la réponse immunitaire, participent à la destruction de la lésion. La PTD topique est souvent utilisée pour traiter le cancer cutané non mélanomateux superficiel et la dysplasie. Les résultats thérapeutiques du traitement initial sont bons et comparables à ceux des autres thérapies conventionnelles.

La PTD est basée sur l'activation de molécules sensibles à la lumière, les photo-sensibilisants, qui forment des radicaux oxygène cytotoxiques, provoquant la lésion du tissu et la mort cellulaire. Le principal photo-sensibilisant est la protoporphyrine IX (PpIX), appliquée localement sur la peau sous forme de précurseurs de la porphyrine. Les trois indications majeures de la PTD en dermatologie dans l'AMM du METVIXIA sont les kératoses actiniques, le carcinome basocellulaire superficiel et le carcinome épidermoïde in situ.

La cancérogenèse en champ est un terme récent, utilisé pour indiquer que les zones présentant une tumeur pré-maligne manifeste peuvent comprendre des zones de tumeur pré-maligne subclinique. La chirurgie ou la cryochirurgie ne sont pas adaptées pour cette pathologie car elle peut se situer sur des zones étendues. Par contre, des modalités de traitement pouvant être utilisées sur de larges zones doivent être préconisées. Le choix se fait entre le 5-FU, l'imiquimod et la PTD. La PTD a l'avantage sur les deux autres possibilités d'être un traitement effectué en une seule fois, ce qui réduit les problèmes d'observance. De bons résultats ont été obtenus avec la PDT dans le cadre de la cancérogenèse en champ.

LES INDICATIONS DE LA PHOTOTHERAPIE DYNAMIQUE

Christophe BEDANE - Limoges

Il y a actuellement trois indications principales de la photothérapie dynamique topique qui font l'objet d'une AMM européenne puis française depuis 2006. Il s'agit du traitement des kératoses actiniques du visage et du cuir chevelu, des carcinomes baso cellulaires superficiels et des maladies de Bowen.

Les kératoses actiniques sont des lésions précancéreuses très fréquentes développées sur les zones exposées ; leur potentiel de dégénérescence est de l'ordre de 0,1% mais cette fréquence augmente considérablement chez les patients immunodéprimés comme les transplantés d'organe par exemple. Les taux de rémissions complètes obtenus avec la PDT sur des lésions du visage et du cuir chevelu sont compris entre 71 et 100 %. Ces résultats sont légèrement supérieurs à la cryothérapie (destruction par le froid) qui est le traitement de référence mais permettent de traiter de plus grandes surfaces avec un résultat meilleur sur le plan cicatriciel.

Les kératoses du dos des mains et des avant-bras répondent moins bien à cette technique. Quelques publications récentes font état de l'intérêt de la photothérapie en lumière naturelle. Cette technique combine une application classique du photosensibilisant à une illumination en lumière naturelle celle-ci est toujours dépendante de la latitude et des conditions météorologique du jour. Elle fait actuellement l'objet d'une évaluation dans les pays tempérés et pourrait être réalisée de mars à octobre à la latitude de Limoges

Les Carcinomes basocellulaires superficiels sont la deuxième indication classique de la PDT avec des taux de réponse compris entre 80 et 90%. Les taux de récurrence à 3 ans varient selon la taille de la lésion traitée entre 6 et 18%. La PDT est particulièrement adaptée aux tumeurs de grande taille ou aux tumeurs multiples que l'on peut observer chez les patients souffrant de syndromes complexes avec altération des systèmes de réparation de l'ADN ou plus simplement chez les patients à peau claire qui ont abusé des expositions solaires au cours de leur vie. Là encore l'un des principaux avantages de la PDT est d'offrir une cicatrisation très rapide des tumeurs traitées avec des cicatrices quasi invisibles.

Le maladie de Bowen correspond a un stade de dysplasie intermédiaire entre kératose actinique et carcinome épidermoïde cutané, il s'agit d'un carcinome localisé à l'épiderme mais dont le potentiel invasif est important et qui doit être détruit de manière définitive. Il s'agit d'une tumeur fréquente dans notre région et volontiers localisée sur les jambes des femmes âgées. L'exposition solaire chronique est là encore un facteur de risque bien identifié. Deux séances espacées d'une semaine sont recommandées dans cette indication avec des taux de réponse complète de 85% en moyenne et une cicatrisation généralement reconnue par les patients comme d'excellente qualité.

La PDT est donc un traitement particulièrement adapté aux lésions cancéreuses cutanées superficielles et ce d'autant plus que les tumeurs sont de grande taille ou multiples.

A coté des indications carcinologiques, bien évaluées et reconnues, la PDT est employée avec succès pour le traitement de dermatoses inflammatoires ou infectieuses.

Les zones bastion du psoriasis peuvent en bénéficier de même que certains troubles de la kératinisation (maladie de Darier et pemphigus bénin familial de Hailey Hailey)

L'acné peut bénéficier de photothérapie avec ou sans adjonction de substance photosensibilisante dans la mesure où il existe une production endogène de protoporphyrine IX dans les glandes sébacées par le propionibacterium acnes

La photothérapie dynamique a été utilisée avec succès pour le traitement de pathologies infectieuses verrues vulgaires et leishmanioses cutanées.

La photoréjuvenation très facilement réalisable sera certainement un des axes de développement futur de la PDT

La photothérapie dynamique représente donc une avancée thérapeutique extrêmement utile pour le traitement des tumeurs cutanées superficielles dont l'apparition et le développement sont directement corrélées au grand âge et à l'exposition solaire chronique.

PHOTOREJUVENATION DYNAMIQUE : ETAT DES LIEUX ET PERSPECTIVES EN 2013

Dr LE PILLOUER-PROST Anne, Groupe Laser de la SFD, hôpital Privé Clairval, Marseille

En dermatologie, la photothérapie dynamique (PDT) topique est une arme précieuse, efficace et sûre, de notre arsenal thérapeutique, pour le traitement des kératoses actiniques et des cancers cutanés superficiels multiples et/ou étendus mais aussi pour d'autres pathologies comme l'acné ou les verrues résistantes. Dans les années 2000 deux voies distinctes ont conduit à proposer cette technique pour le rajeunissement, d'une part l'observation par les cancérologues d'améliorations texturales nettement visibles des zones traitées et d'autre part l'optimisation des résultats lors des traitements esthétiques dits de « réjuvenation » par lumières polychromatiques pulsées (LPP) en cas d'application préalable d'ALA 20%. C'est dans la publication princeps de Ruiz Rodriguez et collaborateurs, en 2002, que le terme de photoréjuvenation photodynamique (PR-PDT) a été utilisé pour la première fois. L'idée a ensuite été reprise par de nombreux auteurs et s'est étendue à l'utilisation du MAL et d'autres sources lumineuses, laser à colorant pulsé, lampes continues ou LED...avec des protocoles et des résultats variables sur de petites séries souvent non contrôlées. Depuis maintenant plus de 5 ans les publications sont plus nombreuses et de meilleur niveau de preuve, reconnaissant à la PR-PDT un grade B de recommandation dans le dernier consensus d'experts européens. Son principal intérêt, parmi les autres procédures de rajeunissement, est certainement la possibilité d'amélioration concomitante des lésions carcinomateuses ou précarcinomateuses UV-induites. Les études chez la souris, les transplantés d'organe, les champs de cancérisation en témoignent largement. Les principales améliorations visibles en clinique portent sur la texture, la rugosité, les fines ridules, les lentigos, le teint, et ce de façon régulière. Les rides plus profondes et les télangiectasies ne sont pas de bonnes indications. En histologie, immunohistochimie et échographie on observe une réduction des marqueurs de vieillissement et de carcinogenèse et une restauration des dysplasies kératinocytaires, du collagène...Il s'agit bien de rajeunissement ! Le choix de la source lumineuse peut dépendre, outre des ressources techniques locales, des lésions prédominantes chez le patient : lentigos et télangiectasies seront des cibles privilégiées pour les LPP. Par contre, si il existe des KA, même débutantes, il semble plus opportun d'utiliser les lumières recommandées également en thérapeutique c'est-à-dire les LED rouges pour des raisons évidentes de sécurité pour nos patients. En France nous n'avons pas trop le choix à ce jour du photosensibilisant, le seul commercialisé et bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché est le MAL (Metvixia® - Galderma International). Hors AMM en PR-PDT « pure » sans histologie de KA et donc non remboursé son coût n'est pas négligeable (208 euros le tube de 2g) mais certains patients sont prêts à en assumer les frais. Intermédiaire entre les techniques ablatives et non ablatives, la PR-PDT n'est pas exempte d'effets secondaires notables, en tout premier lieu les douleurs pendant l'illumination, plus intenses avec les LEDs qu'avec les lumières pulsées. Les autres effets secondaires, érythème, œdème, desquamation, croûtes nécessitent des soins locaux et globalement une éviction sociale de 4 à 6 jours fonction de la gravité de l'héliodermie. Les risques de pigmentation post-inflammatoire doivent être notifiés au patient d'autant plus que son phototype est élevé. Une éviction solaire est formelle durant 48h après les séances pour ne pas réactiver le PS et souhaitable ensuite. Les risques d'infection sont plutôt moindres qu'avec d'autres techniques mais des cas de surinfection, notamment à staphylocoque ont été rapportés. Enfin, actuellement, l'évaluation de nouveaux protocoles pour la prise en charge des champs de cancérisation, soit avec utilisation de la lumière du jour naturelle, soit avec les possibilités de pro-pénétration ou pénétration assistée du photosensibilisant par laser ou micropunctures nous permettent d'envisager également dans un futur proche de nouvelles possibilités en PR-PDT...

C.C - MALADIE DE BOWEN DE LA MUQUEUSE GENITALE TRAITEE PAR PHOTOTHERAPIE DYNAMIQUE ET FLUOROURACIL TOPIQUE

H ADAMSKI (1), N STOCK (2), A DUPUY (1)

1 Service Dermatologie, 2 Laboratoire Anatomopathologie, CHU Pontchaillou, Rennes

Introduction :

La photothérapie dynamique topique (PDT) a l'AMM en France pour le traitement des kératoses actiniques, des carcinomes basocellulaires superficiels et de la maladie de Bowen cutanée. Nous rapportons un cas de maladie de Bowen de la muqueuse génitale traité avec succès par PDT et fluorouracil topique.

Observation :

Un homme de 55 ans était adressé pour une érosion périméatique du gland évoluant depuis 5 ans. La lésion mesurait 6 cm. Le diagnostic de maladie de Bowen était porté sur la biopsie. L'échographie abdominale était normale et la sérologie VIH négative. Le traitement par laser CO2 était inefficace. Les applications d'imiquimod étaient arrêtées pour intolérance. Quatre séances de PDT à 4 semaines d'intervalle étaient réalisées. Devant une amélioration nette mais insuffisante, huit séances supplémentaires ont été réalisées. Au bout de 12 séances au total persistait une érosion de 6 mm. Un traitement par application de fluorouracil pendant 6 semaines permettait d'obtenir une guérison clinique. Après 6 mois, une récurrence était constatée qui a été traitée de nouveau avec efficacité par fluorouracil.

Discussion :

L'efficacité du traitement par PDT associé à l'application de fluorouracil a permis d'éviter à notre malade, une intervention chirurgicale mutilante. Cette thérapeutique a été bien tolérée. La PDT n'a pas d'indication actuellement dans la maladie de Bowen de la muqueuse génitale. L'efficacité de cette technique a été rarement rapportée dans cette indication. Dans notre cas, la PDT a permis d'obtenir une rémission quasi-complète lésionnelle. Cette amélioration n'a été observée qu'après 12 séances alors que deux séances sont habituellement proposées dans la maladie de Bowen cutanée. Cette difficulté de traitement est probablement liée à une illumination inhomogène en zone circonférentielle. Un complément de traitement par application de fluorouracil a été nécessaire

Conclusion :

La PDT pourrait faire partie de l'arsenal thérapeutique dans la maladie de Bowen localisée au niveau de la muqueuse génitale.

C.C. - QUELLE EST L'EFFICACITE DE LA PHOTOTHERAPIE DYNAMIQUE DANS LE TRAITEMENT DES POROKERATOSES ACTINIQUES ?

F. GRANEL-BROCARD, M. FOROOZAN, JL. SCHMUTZ

Service de Dermatologie, Hôpitaux de Brabois 54500 Vandoeuvre Les Nancy Cedex

Introduction :

Les porokératoses sont des maladies rares en rapport avec des troubles de la kératinisation. Quelques cas de porokératose actinique disséminée (PAD) traités par photothérapie dynamique (PTD) ont été publiés [1, 2]. Nous rapportons 4 nouveaux cas de porokératose résistants aux thérapeutiques habituelles, traités par la PTD avec une efficacité partielle.

Observations :

Quatre femmes âgées de 50 à 72 ont été traitées par PTD. Trois présentaient une PAD et la quatrième une porokératose linéaire (fig.1). De nombreux traitements topiques (kératolytiques, acide rétinoïque, cryothérapie) avaient été tentés sans succès. Quatre séances de PTD (Waldmann PTD 1200, puissance de 600 à 700 nm) ont été réalisées, espacées de 1 à 2 mois. L'exposition sous la lumière rouge (75 à 80 joules/cm²) était précédée par l'application d'acide aminolévulinique (METVIXIA), pendant 3 à 4 heures. L'épaisseur des lésions, l'érythème et le prurit ont été pris en compte pour évaluer l'efficacité du traitement. Deux patientes ont été plutôt satisfaites du résultat clinique, sur 4. Nous n'avons noté aucun effet indésirable, ni local ni systémique, et la douleur pendant les séances était jugulée par les ventilateurs externes. La régression partielle des lésions a été notée chez les 4 malades (diminution de l'érythème, du prurit et affaissement de l'hyperkératose) (fig.2).

Discussion :

Dans notre petite série, nous avons observé une efficacité partielle de la PTD dans le traitement des porokératoses, dont il n'existe à ce jour aucun consensus. La PTD est une technique nouvelle qui a obtenu l'AMM dans le traitement des kératoses actiniques, des carcinomes basocellulaires superficiels et de la maladie de Bowen. L'utilisation de cette alternative dans la prise en charge de différentes dermatoses telles les infections virales à HPV est en cours d'investigation active. En revanche, peu d'études ont évalué l'efficacité de la PTD dans les porokératoses [1,2]. Nous avons pu observer une efficacité partielle (environ de 50%) sur l'aspect clinique et les signes fonctionnels des patientes. Nous n'avons pas utilisé d'échelle numérique pour évaluer l'efficacité du traitement, ni de questionnaire de qualité de vie, ce qui peut mettre en question notre estimation. Le nombre limité des patientes dans notre série est aussi un facteur limitant.

Conclusion :

La PDT peut faire partie des alternatives thérapeutiques pour les porokératoses avec une efficacité partielle. L'évaluation de cette technique nécessite des études bien conduites sur un plus grand nombre de malades, avant tout jugement définitif.

Références :

- 1_Fernandez-Guarino M, et al, *Photodynamic therapy in disseminated superficial actinic porokeratosis*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2008.
- 2_Nayeemuddin, FA, et al, *Topical photodynamic therapy in disseminated superficial actinic porokeratosis*. Clin Exp Dermatol, 2002. **27**(8): p. 703-6.

LES LED EN DERMATOLOGIE – MODE D'ACTION

Hugues CARTIER. Arras et Christine NOE. Cavillon

De l'ictère néonatal au rôle des UVB dans la synthèse de la vitamine D, la dermatologie est probablement la spécialité la plus concernée par l'usage des photons. Après l'héliothérapie, nous sommes entrés dans photo-bio-modulation.

L'ère « nouvelle » a débuté à la fin des années 70 avec les travaux de Karu (1) et Mester (2) sur la LLLT (low level laser therapy) et va prendre un essor fulgurant depuis la mise au point de la technologie LED.

Depuis des milliers de publications médicales sur le sujet démontre tout leur intérêt tout en étant une source de nombreuses interrogations. Ainsi, comment concevoir que des ondes qui reproduisent des bandes spectrales identiques à celles que l'on trouve dans la lumière du visible puissent générer isolément ou en combinaison des effets spécifiques bénéfiques ou délétères in vitro et/ ou in vivo et cela sans qu'on puisse se référer totalement aux travaux sur les lasers classiquement photo-thermique.

RAPPEL

LED est l'acronyme de « light-emitting diode ». Également appelée diode électro-luminescente, il s'agit d'un composant opto-électronique qui émet de la lumière lorsqu'il est parcouru par un courant électrique.

L'aventure « LED » a débuté au début du vingtième siècle :

1907 découverte de l'électroluminescence (Henry Joseph Round)

1927 dépôt du premier brevet soviétique (Oleg Vladimirovich Losev)

1955 Emission dans l'infra-rouge avec le gallium arsenide (GaAs) (Rubin Braunstein)

1961 Brevet LED IR (Robert Biard et Gary Pittman, Texas instrument)

1962 Première LED rouge à usage domestique (Nick Holonyak Jr., Prix Lemelson en 2004)

1972 Première LED jaune (George Craford)

1976, Première LED de haute puissance (T.P. Pearsall)

1990 Première diode bleue (Shuji Nakamura) qui ouvre la porte à la fabrication de LED

blanches (LED bleu +luminophore jaune) qui permet de couvrir l'ensemble du spectre lumineux du visible.

Les LED thérapeutiques peuvent émettre des longueurs d'ondes s'étendant de l'ultra-violet au visible et jusqu'au proche infrarouge (247 à 1300 nm) mais nous verrons que seules certaines bandes ont pour l'instant montré un réel intérêt.

Les LED thérapeutiques agissent par « photo-stimulation » sur le système d'oxydo-réduction cellulaire (REDOX) notamment mitochondrial sans passer par un effet photo-thermique comme le font les lasers qui émettraient dans un même spectre lumineux.

La plupart des travaux ont montré que l'une des cibles majeures de la photo-bio-modulation était une enzyme de la respiration mitochondriale: la protéine cytochrome c oxydase mais pas seulement.

L'exposition aux LED conduit à des phénomènes de synthèses et de proliférations cellulaires

De multiples études ont montré le rôle de la lumière rouge et des infrarouges sur les processus de la cicatrisation. Elles ont conduit au dépôt d'un brevet dès 1965 (Tadashi Ishikawa pour Fuji Médical). Dès les années 80, plusieurs travaux portant sur des cellules bactériennes ou de mammifères ont montré que l'exposition à certaines bandes spectrales stimulait la prolifération cellulaire et la synthèse d'ADN. La revue de T Karu publiée en 1989 donne un aperçu de l'étendue des travaux déjà effectués alors avec diverses LLLT (He-Cd, He-Ne laser semi-conducteur) sur de nombreuses lignées cellulaires (E. coli, levures, HeLa, fibroblastes, lymphocytes...) (3,4). L'importance de la réponse varie non seulement selon la bande spectrale utilisée mais aussi selon l'état initial de la cellule irradiée.

Les effets ont été particulièrement étudiés au niveau des fibroblastes mais également sur diverses lignées cellulaires, des lymphocytes, des kératinocytes, des mélanocytes (5), des macrophages (6-7).

On a pu mettre en évidence l'impact de ces irradiations sur la prolifération fibroblastique, l'expression de facteurs de croissance et la synthèse de collagène et de la matrice extracellulaire. Parallèlement à l'activation des fibroblastes, on a noté la diminution des métalloprotéases matricielles, enzymes dont on sait le rôle notamment dans la dégradation du

collagène et les retards de la cicatrisation. Dès 2000, Applegate montre que l'irradiation infrarouge de l'épiderme augmente la teneur cutanée en ferritine or la ferritine joue un rôle important dans les défenses immunitaires anti-infectieuses avec des effets réparateurs anti-inflammatoires et anti-oxydants (8). Si les effets réparateurs sont régulièrement rapportés, les LED semblent aussi posséder des vertus préventives. Ainsi, le prétraitement par infra-rouges (IR) protège de la toxicité UVB induite. C'est en modulant la balance Bcl2/Bax que les infra-rouges inhibent l'apoptose UVB-induite et le rôle du facteur de transcription p53 est essentiel pour la protection des IR. En effet les cellules SaOs déficitaires en p53 échappent à cette protection (9). Les mêmes conclusions sont apportées par l'équipe de Barolet concernant la prévention des érythèmes UV-induits par la pré-irradiation par LED660nm (10). Une action immunitaire avec augmentation des lymphocytes T après irradiation avec LED 630 nm a même été démontrée (11). Au niveau des kératinocytes, certaines LEDs induisent une différenciation ce qui va de pair avec une diminution de la prolifération (12). Par ailleurs les LED peuvent induire l'augmentation de la prolifération et de la migration des mélanocytes (13).

On voit donc que les effets des LED ne se résument pas à une amélioration de la réparation cutanée mais que cela passe également par des régulations au niveau des voies de signalisation de fonctions essentielles telle que l'apoptose et les défenses immunitaires.

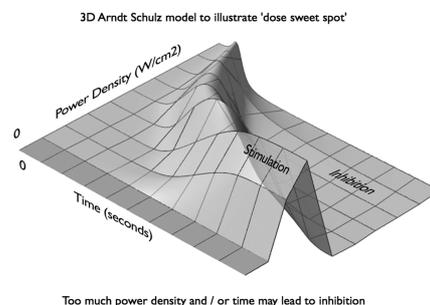
Les cibles de la lumière sur la chaîne mitochondriale

L'ADN n'a pas de photorécepteur pour les couleurs utilisées en luminothérapie et pourtant l'exposition aux LED conduit à une prolifération cellulaire et une synthèse d'ADN. Il y a donc dans la cellule des photo-accepteurs qui vont servir d'intermédiaires pour finalement activer la cellule. Dès 1989, Tina Karu a attribué ce rôle à des composés de la chaîne respiratoire de la mitochondrie. Les molécules photo-acceptrices endogènes susceptibles de réagir biochimiquement et ultrastructurellement aux stimuli lumineux sont les flavoprotéines de la NADH déshydrogénase (pour le bleu et le vert) et surtout les porphyrines des cytochromes (pour le jaune et rouge) avec le complexe enzymatique de la cytochrome c oxydase (pour le rouge et proche-infrarouge). C'est surtout cette dernière cible qui fait l'objet du plus grand intérêt.

Importance des paramètres d'irradiation

Les photons sont absorbés par des chromophores ou photo-accepteurs qui induisent des réactions biochimiques et il a été démontré que les effets ne résultaient pas de la simple addition de l'action des différentes longueurs d'ondes composant un rayonnement polychromatique mais d'interactions complexes associant des effets activateurs et inhibiteurs (14). Cela explique notamment pourquoi l'exposition à une longueur d'onde isolée peut avoir une efficacité qu'on ne retrouvera pas lorsqu'elle est délivrée dans le spectre large du visible (15). Ces réponses où plusieurs paramètres interviennent permettent d'établir des courbes de réponse dite « biphasique ». La courbe d'Arndt Schulz (figure 4 courbe) illustre la complexité de la réponse: une densité de puissance insuffisante ou un temps trop court comme une densité de puissance trop forte ou un temps trop long n'ont pas d'effets ou des effets inhibiteurs et surtout il y a un équilibre pour un effet optimal entre la densité de puissance et le temps.

Figure 1 : Courbe d'Arndt Schulz



Il est évident que ces paramètres optimaux diffèrent selon les longueurs d'ondes utilisées, la nature du tissu ciblé, l'état redox et également les paramètres de pulses. Ainsi Barolet a montré qu'il existait des modes de délivrance pulsés plus ou moins performants et a déterminé pour un modèle expérimental précis (mesure de la production de collagène I à 72H par une culture de fibroblastes soumis à 3 traitement avec une LED rouge 630nm, 8 mW/cm2, fluence totale 1, 33 J/cm2) qu'il existait des valeurs paramétriques optimales en termes de durée de pulses, de

nombre de pulses par train de pulses et durée des intervalles entre les pulses mais aussi entre les trains de pulses (16). Une revue des travaux publiés entre 1970 et 2010 conclue à l'absence de différence d'effet entre différents modes pulsés ou continus (17).

En pratique, la plupart des essais cliniques utilisent des longueurs d'ondes suffisamment pénétrantes autour de 600nm ou dans le proche IR, des fluences de 1 à 20J/cm² et des irradiances variant en fonction de la distance de la source lumineuse et de la taille du spot de 5 à 50 mW/cm² mais pouvant être plus élevées jusqu'au W/cm² pour l'inhibition neuronale dans le traitement de la douleur par exemple. Les temps d'exposition classiquement utilisés sont très courts d'environ 30 secondes à quelques minutes voir plusieurs dizaines de minutes.

LED et paramètres d'illumination

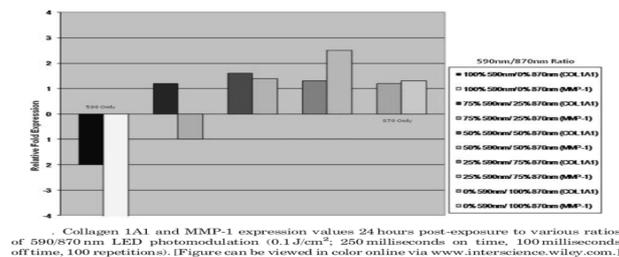
Un grand nombre d'appareils à LED est proposé aux dermatologues alors que très peu n'ont fait l'objet d'études avant leur mise sur le marché. Pour comparer les appareils et interpréter les études, il faut se baser sur certains paramètres de base:

- le spectre lumineux (longueurs d'onde, association de longueurs d'onde) est un paramètre essentiel puisqu'il déterminera les cibles de la photomodulation et par conséquent les différentes indications dermatologiques médicales ou esthétiques.
- la puissance « radiative émise » exprimée en watt et la surface d'irradiation des panneaux qui permettront de calculer l'irradiance (ou « densité de puissance ») en watt/cm² sachant qu'il faut aussi tenir compte de la distance entre la source lumineuse et la peau à l'origine d'une perte de puissance.
- la durée d'exposition par séance et le mode de délivrance en pulse continu ou non

Ces derniers paramètres -densité de puissance et durée d'exposition- détermineront la dose administrée en J/cm².

L'utilisation conjointe de 2 longueurs d'onde produit des effets variables en fonction du pourcentage respectif de chacune dans la combinaison et ce pour une même énergie délivrée comme l'a démontré entre autres Mc Daniel sur l'expression du collagène et des métalloprotéinases par les fibroblastes (18). Ces associations pourraient être à l'origine d'effets en « cascade », une première couleur excitant une molécule qui deviendrait alors photosensible à la seconde couleur... Les modélisations tendent évidemment à se complexifier avec l'introduction de paramètres supplémentaires que représente l'utilisation concomitante ou séquentielle de plusieurs longueurs d'ondes.

Expression du collagène et des métalloprotéinases en fonction des longueurs d'ondes utilisées et de leur combinaison pour une même énergie délivrée in vitro. (McDANIEL DH. 2010)



PUISSANCE RADIATIVE EMISE (WATT)

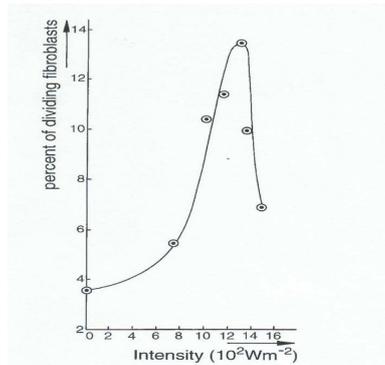
Il est utile de rappeler que ce qui nous intéresse est la puissance délivrée par la LED (puissance radiative émise) et non pas celle qu'on lui fournit pour fonctionner. En effet, même si il y a corrélation entre la puissance absorbée par la LED et la puissance radiative qu'elle va émettre, seule une partie du premier est restituée, le rendement des LEDs étant en général de l'ordre de 20 à 25%, le reste étant dégagé sous forme de chaleur.

La puissance radiative émise exprimée en Watt est la puissance optique émise par la LED sans aucune correction.

Il ne faut pas réduire les effets à des reflets de formules mathématiques qui peuvent parfois conduire à des « impressions de puissance » erronées. S'il est admis que la puissance des LEDs -et par conséquent les fluences délivrées- constituent un critère secondaire par rapport à leur rôle en matière de lasers, il semble cependant exister des seuils d'efficacité. Une étude de la NASA (19) a montré que la multiplication des fibroblastes variait en fonction de la densité

de puissance. Dans les conditions expérimentales de cette étude (exposition à 632nm, à dose constante), l'efficacité est pratiquement nulle en dessous de 40mW/cm², maximale à 130 mW/cm² et diminue brutalement au-delà de 150 mW/cm². Selon D. BAROLET (20) le seuil minimal se situe à 50mW/cm². Même si certains utilisateurs expérimentés pensent qu'on peut aussi obtenir des résultats avec des densités de puissance plus basses, on retiendra le seuil minimal de 40mW/cm² dans les critères de choix d'une LED. On notera aussi que l'exposition à de très fortes irradiances peut aboutir à l'effet inverse de celui recherché.

Irradiance: seuils d'efficacité minimum (40 mW/cm²) et maximum (150 mW/cm²) pour la prolifération de fibroblastes irradiés par une lumière rouge de 632nm à dose constante.

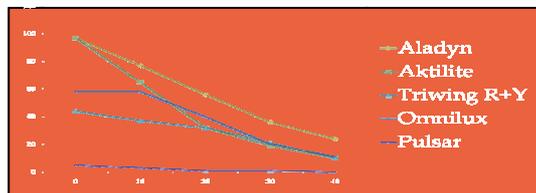


Enfin, si l'irradiance est une donnée essentielle pour comparer les appareils entre eux, il faut préciser qu'elle ne correspond pas exactement à la **densité de puissance reçue par la peau**. En effet, cette dernière sera d'autant plus minorée que la distance entre la source LED et la surface cutanée est grande. Il semblerait que cette décroissance soit différente d'un appareil à l'autre (figure 10).

Perte d'irradiance des LED en fonction de la distance source lumineuse-peau

D'après Hugues Cartier et M. Chamberlin Février 2010

Irradiance en mW/cm²



[distance]

Il faut donc tenir compte de cette déperdition dans les protocoles de traitement en rapprochant la cible le plus possible de la source ou qui corresponde à celle préconisée par l'industriel.

La surface radiative

Les LED sont montées sur des panneaux dont la surface totale est importante à considérer. On a vu son importance pour le calcul de l'irradiance. Mais outre la surface globale, la puissance et la taille de chaque LED, le nombre de LED par unité de surface ou leur espacement, l'agencement des LED sur la surface de la source d'irradiation (le « tricotage ») des LED sont des données à prendre en compte pour juger de l'homogénéité du rayonnement émis.

Pour certaines LED, les semi-conducteurs sont montés et soudés en surface de la carte (SMD: Surface Mounted Device): l'assemblage est facilité, le coût global diminué avec un impact éventuel sur la résistance et l'inductance électriques.

La fluence en J/cm² (ou dose ou densité d'énergie)

La dose effectivement reçue dépendra en fait de la puissance radiative reçue (c'est-à-dire la puissance radiative émise mais corrigée de la déperdition liée à la distance entre la source et la cible cutanée), de la surface d'irradiation et de la durée d'exposition. Il semble qu'il existe également des valeurs seuil pour la fluence. Dans certaines conditions expérimentales, l'activation cellulaire ne se produit pas en dessous de 1 Joule/cm² et cesse brutalement au-delà de 4J/cm² (fig courbe d'Arndt-Schultz).

Figure courbe d'Arndt-Schultz 9
(d'après Sommer AP 2001)

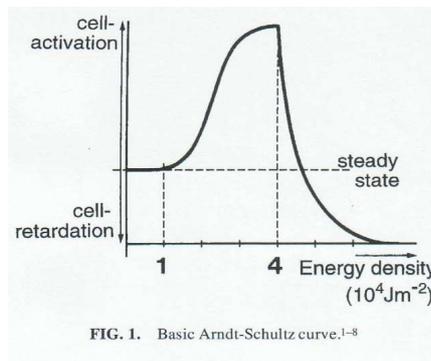


FIG. 1. Basic Arndt-Schultz curve.¹⁻⁸

Le réglage relatif des différents paramètres intervenant dans le calcul de la fluence –irradiance et temps d'exposition- n'est pas anodin. Il existe des fourchettes de valeurs optimales pour la fluence comme pour l'irradiance et elles sont variables selon les longueurs d'ondes considérées et les résultats recherchés (15- 19). Ces seuils doivent être respectés pour obtenir les effets photobiologiques pertinents.

LE TEMPS D'EXPOSITION

Il faut distinguer le temps d'exposition global par séance et le mode d'exposition : durée continue ou mode « pulsé »

Le temps d'exposition semble jouer un rôle primordial puisqu'il intervient dans le calcul de la dose totale délivrée. Rappelons que le seuil minimal d'efficacité couramment admis pour l'irradiance se situe à 40mW/cm² et qu'il est peu probable que des densités très inférieures soient efficaces même en augmentant énormément le temps d'exposition. Si on admet qu'il existe un seuil d'efficacité pour l'irradiance et la fluence, on doit admettre qu'il existe aussi des seuils pour la durée d'exposition.

Le mode d'émission continu ou discontinu du rayonnement reste un sujet polémique.

Les premières études remontent aux années cinquante où la NASA utilisait des LED pour stimuler la croissance de plantes dans l'espace. Les fluences utilisés étaient très variables (0.01 à 2 J/cm²) et à cette époque, le mode d'émission « séquentiel » était privilégié et le mode continu considéré sans intérêt. Les temps d'exposition étaient courts (35 à 60 secondes par séance) avec des cycles alternant irradiation et temps de repos.

Il est possible que le mode pulsé permette aux organites cellulaires de ne pas s'épuiser à l'inverse d'une charge continue d'information lumineuse.

L'intérêt du mode pulsé a été démontré dans plusieurs modèles (21). De plus, les effets photobiologiques des LED in vitro varient en fonction des paramètres de pulses utilisés (22). De nombreux travaux et en particulier ceux de Tina Karu ont conforté la théorie selon laquelle les périodes de repos « Dark period » permettaient à la cellule de ne pas être soumise à un excès d'oxydo-réductions susceptibles de générer des ions superoxydes délétères (23). Il est probable que les cellules nécessitent des pauses pour absorber et traiter les photons. Le mode pulsé pourrait favoriser la dissociation du NO et augmenter la production d'énergie par la mitochondrie et l'activité cellulaire amenant notamment une production accrue de collagène (16). Au vu de certains travaux, il semblerait que des impulsions courtes favorisent aussi la pénétration des photons dans la peau par rapport au mode continu (24). La durée optimale du pulse est probablement variable selon les effets recherchés mais il ne doit pas être trop long sous peine de conduire à l'épuisement des cellules ni trop court sous peine d'être inefficace.

Proposer le mode pulsé comme probablement plus pertinent ne revient pas à dire que le mode continu est dénué d'effets et il est possible que dans des conditions expérimentales particulières, le mode continu s'avère plus performant. Cela explique que certains n'aient pas retrouvé de gain d'efficacité au mode pulsé comme Al-Watban dans des conditions expérimentales particulières : cicatrisation sur le dos d'un rat après blessure par scalpel et luminothérapie à 635nm (25). Une revue récente de la littérature (17) ne retrouve pas de différence majeure entre exposition continue et en mode pulsé sur les effets moléculaires et cellulaire des sources lumineuses « froides » (LLLT et LED). Il est évident que d'autres travaux sont nécessaires : on ne peut pas se fier à quelques résultats isolés et souvent, il faut le préciser, non dénués de conflit d'intérêt. Même si certains utilisateurs sont satisfaits des appareils fonctionnant en délivrance continue, cela ne remet pas en cause la possibilité d'effets

optimisés en mode pulsé et ce d'autant plus que les études comparatives mode pulsé versus mode continu n'utilisent pas toujours des paramètres pulsés adéquates.

Outre l'intensité des pulses, leur durée, l'intervalle entre les pulses (dark period de Tiina Karu), la fréquence de pulsation en Hz, le nombre de pulses par train de pulse et l'intervalle entre eux sont des paramètres à prendre en compte (fig paramètres).

Ainsi BAROLET en 2010 a montré que les courtes durées de pulse (100 microsec) avec des intervalles assez longs (1000 microsec) avec 4 trains de pulse espacés de 750 microsec étaient, dans son modèle expérimental, les meilleurs paramètres pour améliorer la production de collagène (26).

CONCLUSION

En matière de LED, l'objectif est actuellement de déterminer les paramètres optimaux pour chaque indication. Les effets photo-biologiques dépendent du choix des paramètres de l'irradiation: la longueur d'onde, la dose délivrée (fluence), l'irradiance (densité de puissance ou intensité), le temps d'irradiation (durée d'exposition), le mode de délivrance continu ou pulsé avec des combinaisons possibles (temps de pulse-temps de pause) à l'infini pour ce dernier mode.

S'y ajoute le choix de protocoles de traitement: nombre total de séances et intervalles entre les séances. Si beaucoup de progrès ont été fait mais le chemin est encore long pour déterminer les protocoles optimaux.

Indéniablement, l'utilisation des LED dans de domaine dermatologique est devenu commun et que si au-delà de ces apparentes contradictions, à la lumière des multiples travaux scientifiques menés, on comprend mieux le mode d'action des différentes bandes spectrales de la lumière visible sur les cellules et leurs organites mais quant à maîtriser leurs effets...

1. Karu T. Photobiology of low-power laser effects. *Health Phys.* 1989 May;56(5):691-704. Review
2. Mester E, Ludány G, Sellyei M, Szende B, Tota J. The simulating effect of low power laser rays on biological systems. *Laser Rev* 1968;1:3
3. Karu T (1989) Photobiology of low-power laser effects. *Health Phys* 56:691–704
4. Karu TI 1989. Laser biostimulation: a photobiological phenomenon. *J Photochem Photobiol B* 3(4): 638-640).
5. Kim JM, Kim N-H, Tian YS, Lee A-Y. Light-emitting Diodes at 830 and 850 nm Inhibit Melanin Synthesis In vitro. *Acta Derm Venereol* 2012
6. Bolton P, Young S and Dyson M 1990. Macrophage responsiveness to light therapy: a dose response study. *Laser Ther* 2: 101-106.
7. Bolton P, Young S and Dyson M 1991. Macrophage responsiveness to light therapy with varying power and energy densities. *Laser Therapy* 3(3): 105-112.
8. Applegate LA, Scaletta C, Panizzon R, Frenk E, Hohlfeld P, Schwarzkopf S. Induction of the putative protective protein ferritin by infrared radiation: implications in skin repair. *Int J Mol Med.* 2000 Mar;5(3):247-51.
9. Frank S, Menezes S, Lebreton-De Coster C, Oster M, Dubertret L, Coulomb B. Infrared radiation induces the p53 signaling pathway: role in infrared prevention of ultraviolet B toxicity. *Exp Dermatol.* 2006 Feb;15(2):130-7).
10. Barolet D, Boucher A. LED Photoprevention: Reduced MED Response Following Multiple LED Exposures. *Lasers Surg Med*, 2008, 40:106–112
11. Hosoki A, Yonekura S-I, Zhao Q-L, Wei Z-L, Takasaki I, et al. (2012) Mitochondria-targeted superoxide dismutase (SOD2) regulates radiation resistance and radiation stress response in HeLa cells. *J Radiat Res* 53: 58–71.
12. Liebmann, M. Born, V. Kolb-Bachofen, Blue-light irradiation regulates proliferation and differentiation in human skin cells, *J. Invest. Dermatol.* 2010, 130 259–269)
13. Yu HS, Wu CS, Yu CL, Kao and MH Chiou. Helium–Neon Laser Irradiation Stimulates Migration and Proliferation in Melanocytes and Induces Repigmentation in Segmental-Type Vitiligo. *Journal of Investigative Dermatology* (2003) 120, 56–64.)
14. Sutherland JC 2002. Biological effects of polychromatic light. *Photochem Photobiol* 76(2): 164-170.
15. Huang YY, Sharma SK, Carroll J, Hamblin MR. Biphasic dose response in low level light therapy – an update. *Dose-Response*, 9:602–618, 2011).

16. Barolet D; Pascale Duplay, Hélène Jacomy, Mathieu Auclair Importance of pulsing illumination parameters in low level-light therapy. *Journal of Biomedical Optics* 15 4, 048005, 2010).
17. Hashmi JT. Effect of pulsing in low-level light therapy. *Lasers Surg Med.* 42, 450–466, 2010).
18. McDaniel DH, Weiss RA, Geronemus RG, Mazur C, Wilson S, Weiss MA. Varying ratios of wavelengths in dual wavelength LED photomodulation alters gene expression profiles in human skin fibroblasts. *Lasers Surg Med.* 2010 Aug;42(6):540-5).
19. Sommer AP, Pinheiro AL, Mester AR, Franke RP, Whelan HT. Biostimulatory windows in low-intensity laser activation: lasers, scanners, and NASA's light-emitting diode array system. *J Clin Laser Med Surg.* 2001, 19:29-33
20. Barolet D. Light-Emitting Diodes (LEDs) in Dermatology. *Semin Cutan Med Surg,* 2008: 27:227-238),
21. Barolet D, Boucher A, Bjerring P: In vivo human dermal collagen production following LED-based therapy: The importance of treatment parameters. *Lasers Surg Med* 36:76, 2005 (suppl)).
22. P. Brondon, I. Stadler, and R. J. Lanzafame, "Pulsing influences photoradiation outcomes in cell culture," *Lasers Surg. Med.* 41 3, 222–226 2009).
23. T. I. Karu, T. P. Ryabkykh, and S. N. Antonov, "Different sensitivity of cells from tumor-bearing organisms to continuous-wave and pulsed laser radiation 632.8 nm evaluated by chemiluminescence test III. Effect of dark period between pulses," *Lasers Life Sci.* 7 3, 141–156 1996).
24. Pogue BW, Lilge L, Patterson MS, et al: Absorbed photodynamic dose from pulsed versus continuous wave light examined with tissue-simulating dosimeters. *Appl Opt* 36:7257-7269, 1997).
25. Al-Watban FA, Zhang XY, The comparison of effects between pulsed and CW lasers on wound healing," *J. Clin. Laser Med. Surg,* 2004, 22, 15–18).
26. Daniel Barolet; Pascale Duplay, Hélène Jacomy, Mathieu Auclair Importance of pulsing illumination parameters in lowlevel-light therapy. *Journal of Biomedical Optics* 15 4, 048005, 2010).

PHOTOBIMODULATION LED: INDICATIONS

Dr. Michele PELLETIER- AOUIZERATE (European Led Academy President)

La photobiomodulation (PBM) naturelle induite par notre spectre solaire est une nécessité vitale.

Elle nous oblige à revisiter la notion de chromophore. Les cellules rétinienne (photorécepteurs par excellence) sont dédiées à la perception des longueurs d'ondes du visible et leur transmission au cortex. D'autres tissus sont concernés: Ici, les photos accepteurs peuvent réagir à la lumière mais pas seulement.

La photobiomodulation thérapeutique est directement liée à cette capacité « particulière » de capter les photons ou plus exactement l'énergie portée par le photon ou électronvolt. Toutes les cellules de notre organisme sont concernées.

Née il y a 40 ans, la Low Level Laser Therapy (LLLT, Laser bio stimulation) avec le laser Hélium Néon à 632 nm, a pris une place toute particulière dans la réduction de l'inflammation, de la douleur et de la cicatrisation.

Les mécanismes d'action cellulaire et moléculaire sont connus depuis voilà 30 ans. Avec l'avènement des nanotechnologies et des diodes électroluminescentes, les indications semblent prometteuses dans tous les domaines de la médecine.

Nous devons nous attacher aux effets de la PBM sur la cytochrome C oxydase enzyme clef et carrefour de la chaîne respiratoire préambule à des voies physiologiques de synthèse variées. La lumière peut créer un signal rétrograde depuis la mitochondrie jusqu' au noyau pour déclencher l'expression d'un gène

Un des challenges les plus intéressants est l'effet neuroprotecteur du rouge et infrarouge proche pour des essais de traitement de cas de maladie de Parkinson.

Elle stimule La régénérescence neuronale après blessure

La stimulation de cellules souches salutaire pour la réduction des zones nécrosées d'infarctus du myocarde. Elle induit un meilleur fonctionnement cardiaque (études chez l'animal).

Une grande étude multicentrique a été menée avec des sondes laser à 808 nm pour traiter les suites d' AVC en réveillant les neurones agonisants de zones de pénombre ; La PBM est plus efficace sur les cellules en souffrance.

Utiliser les photons ou du moins leur énergie dans une démarche thérapeutique, nous ramène à la dimension du diagnostic clinique et de l'évaluation des paramètres utiles.

Ainsi le calcul de la dose en joules par cm² ne sera efficace que par la délivrance au tissu d'une densité de puissance donnée d'une ou plusieurs d'onde pendant un temps déterminé en un certain nombre de séances sur le mode continu et/ ou pulse.

L'examen clinique du patient, l'évaluation de son état général, l'appréciation de la lésion (par exemple un ulcère de jambe) seront les préambules nécessaires à l'évaluation de la dose et de la posologie lumineuses.

Comme une vision moderne de cette nouvelle médecine.....

NOUVELLES SOURCES LUMINEUSES : EFFETS SECONDAIRES

Dr Jean-Pierre CESARINI* – Paris - ANSES: expert du CES « Agents Physiques, nouvelles technologies, grands aménagements ».

La directive européenne ECO (2005/32/EC) concernant les produits utilisant de l'énergie a pour but d'améliorer le rendement énergétique de certains produits d'usage courant. Elle a pour conséquence le retrait des éclairages de type tungstène et la promotion des sources lumineuses de faible consommation : lampes à fluorescence (CFLs), lampes à iodure et lampes à émission par diodes (LEDs). Ce dernier type de source a connu depuis quelques années un développement quasiment exponentiel touchant tous les secteurs de la vie économique : éclairages intérieurs et extérieurs, bureaux, véhicules, etc. Le rendement de ces sources est dix fois meilleur que les mêmes consommations par sources tungstène et présente une durée de vie pratiquement illimitée. Par ailleurs, cette durée de vie n'est pas liée au nombre d'activation contrairement aux autres sources mieux adaptées à un éclairage continu.

Le SCENIHR (Comité Scientifique pour l'évaluation des risques liés aux technologies innovantes) a évalué l'aggravation des symptômes de certaines pathologies en présence de CFLs. Seule l'émission de radiations UV/bleues a été considérée comme un facteur potentiel d'aggravation des symptômes des sujets sensibles à la lumière (dermatite actinique chronique, urticaire solaire...). 250 000 individus dans l'UE pourraient être impactés. Certains CFLs peuvent émettre des UVA, UVB et traces d'UVC et par conséquent, lors d'expositions prolongées à distance < 20 cm, pourraient induire des dommages cutanés et rétinien. Une double enveloppe pourrait annuler ces risques.

En 2008, l'ANSES s'est auto-saisie de l'évaluation de l'impact sanitaire des LEDs et le groupe de travail *ad hoc*, constitué d'experts en ophtalmologie, dermatologie, cycle circadien et éclairage, a rendu ses conclusions en 2010. Les risques identifiés comme les plus préoccupants dans le cadre d'une généralisation de l'emploi des LEDs sont des effets photochimiques de la lumière bleue, l'éblouissement induit par les très fortes luminances de ces sources et les modifications du cycle circadien en réaction à l'augmentation du rapport bleu/vert.

La rétine est essentiellement la cible des risques liés à la lumière bleue ; trois populations sont particulièrement sensibles à ce risque : i ; les enfants (transparence du cristallin) et les sujets aphakes ou pseudophakes, ii ; populations dont les pathologies oculaire et cutanée peuvent être aggravées (DMLA, substances photosensibilisantes...), iii ; populations exposées aux LEDs puissantes par leur métier (spectacle, éclairagistes...).

Il a été constaté que la norme d'éclairage en vigueur (NF EN 62471) est insuffisamment adaptée à la métrologie des LEDs et nécessite une nouvelle norme qui est en cours de développement par ISO-CIE. L'ANSES a recommandé de réglementer l'installation des éclairages à LEDs appartenant aux groupes de risque > 1. Le rapport de l'ANSES « Effets sanitaires des systèmes d'éclairage utilisant des diodes électroluminescentes » a été transmis au SCENIHR qui l'a intégré dans son dernier rapport concernant les sources lumineuses de nouvelles technologies (2012).

* : Césarini JP. Risques oculaires du rayonnement bleu. Radioprotection 2009, **44** : 463-478.

LES LAMPES POLYCHROMATIQUES PULSEES OU LAMPES FLASH OU LUMIERE INTENSE PULSEE.

Catherine RAIMBAULT - METZ

A la différence des lasers, les lampes polychromatiques pulsées, appelées aussi lampes flash ou ILP, émettent une lumière polychromatique non cohérente : on parle de bande spectrale avec des longueurs d'ondes comprises entre 500 et 900 à 1200 nanomètres.

Les cibles visées dans la peau sont l'hémoglobine (couleur rouge), la mélanine (taches pigmentées, couleur des poils) et l'eau.

Les lampes sont munies de filtres qui coupent certaines longueurs d'ondes permettant de privilégier le traitement des lésions vasculaires ou pigmentaires. Ainsi les LPP ont pour certaines plusieurs filtres ou pour d'autres plusieurs applicateurs ou pièces à main que le dermatologue sélectionnera selon l'indication médicale souhaitée. Les filtres les plus courts sont généralement utilisés en vasculaire ou pour les poils fins et clairs, les lésions pigmentaires peu foncées, les filtres plus élevés pour l'épilation et cela d'autant plus que le phototype est mat.

La lumière est transmise à la peau par l'intermédiaire d'un quartz ou d'un saphir d'une surface de 2 à 22 cm² mais en moyenne de 5 cm², qui entre en contact avec la zone à traiter. Des avancées techniques récentes ont amélioré l'efficacité et la tolérance des LPP : pulse carré, reproductible, durée et séquençage des pulses (paramètres que le praticien peut modifier avec certaines machines), systèmes de refroidissement, qualité des filtres...On applique au préalable un gel transparent favorisant la transmission optique.

Les lampes polychromatiques pulsées peuvent être utilisées dans plusieurs indications médicales qui seront détaillées :

- L'épilation.
- Les lésions vasculaires : couperose, télangiectasies, certains angiomes plans.
- Les altérations de la peau liées au vieillissement solaire ou héliodermie : on parle de photoréjuvenation et de remodelage cutané, ou de photo-réjuvenation photodynamique si elle est précédée par l'application d'un photosensibilisant.
- L'acné en association avec des traitements anti-comédogènes
- Certaines cicatrices.
- Certains types de vergetures récentes, rouges.

C'est la couleur du premier filtre qui conditionne l'indication médicale, les résultats obtenus dépendent des possibilités offertes par chaque appareil, mais aussi en grande partie de l'apprentissage de chaque praticien. La grande diversité des lampes sur le marché avec des caractéristiques techniques différentes, rend les paramétrages non comparables d'une machine à l'autre.

Pour éviter les effets indésirables, notamment les risques de brûlure, fréquents en raison de la surface traitée (épilation, héliodermie), il est important d'examiner la peau avant chaque séance : La peau ne soit pas bronzée, et ne doit pas avoir été exposée au soleil depuis au moins un mois, il ne faut pas appliquer d'autobronzant, ni absorber de pilule à bronzer.

L'amélioration des LPP ces dernières années, leur efficacité dans les domaines d'application dermatologiques les plus fréquemment rencontrés, leur association à des plateformes associant Laser et LPP, font qu'elles sont maintenant choisies par de nombreux praticiens.

C.C. - TRAITEMENT DE VERRUES RESISTANTES AU TRAITEMENT CONVENTIONNEL PAR LASER ND-YAG A PROPOS DE 10 CAS

C. NICOLAS – Commercy (55)

Les verrues, hors localisations génitales sont habituellement traitées par traitement local (cryothérapie, préparation kératolytique) mais peuvent parfois être résistantes et devenir invalidantes.

Nous avons évalué l'efficacité d'un traitement par laser Nd-YAG 1064 nm sur 10 patients présentant des verrues (mosaïques ou verrues vulgaires des mains ou des pieds) résistantes à au moins deux traitements différents et qui évoluaient depuis plus d'un an.

Les paramètres laser utilisés étaient : spot de 4 mm, durée de pulses 14 msec et fluence variable entre 120 et 240 joules/cm². Les patients ont reçu de 1 à 3 séances espacées de 4 semaines. Ils ont bénéficié d'une anesthésie locale par froid pulsé +/- anesthésie de contact (Emla) et pour certains une anesthésie locale. Les douleurs ressenties durant le laser étaient souvent importantes malgré les anesthésies par froid ou anesthésies de contact, la douleur étant proportionnelle à l'augmentation de la fluence pour traiter ces lésions.

5 patients sur 10 ont été guéris, 2 patients ont été très nettement améliorés et 3 patients ont rapidement récidivé ou sont non améliorés.

Le traitement par laser Nd-YAG dans les verrues résistantes au traitement conventionnel semble être une approche intéressante avec des résultats satisfaisants, cependant il semble que l'efficacité est nettement corrélée à l'élévation des fluences et le traitement devient douloureux, une anesthésie locale étant alors indispensable afin de pouvoir appliquer des fluences suffisantes pour avoir un résultat satisfaisant.

P - VITILIGO APPARU APRES PHOTO-TOXICITE A L'HYDROCHLOROTHIAZIDE
LOMBART F, ARNAULT JP, LOK C. Service de dermatologie, CHU Amiens.

Le vitiligo peut classiquement apparaitre sur des zones de traumatisme par phénomène de Koebner. Son apparition *de novo* sur photosensibilité médicamenteuse est plus rarement rapportée.

Observation : Une patiente de 61 ans était hospitalisée au printemps pour des plaques ulcéro-hémorragiques du visage, du cou avec respect du « V » sous mentonnier et du dos des mains évoluant depuis 1 mois (figure 1). Elle n'avait, pour seul antécédent, qu'une HTA traitée par hydrochlorothiazide introduit 3 mois auparavant. L'évolution était favorable après arrêt du traitement et soins locaux. Le bilan éliminait les autres étiologies connues de photosensibilisation et diagnostiquait une thyroïdite avec auto-anticorps anti-TPO non connue antérieurement. Deux mois après l'épisode aigu apparaissait une dépigmentation vitiligoïde avec hyperpigmentation périphérique sur les zones initialement atteintes et cicatrisées. La patiente était rapidement perdue de vue ne permettant pas de suivre l'évolution.

Discussion :

La phototoxicité liée aux thiazidiques est polymorphe : exanthème maculo-papuleux parfois nécrotique, éruption lichenoïde, lupus induit.

Des leucodermies vitiligoïdes apparues après photosensibilisation médicamenteuse aux thiazidiques ont été rapportées chez des patients asiatiques (1). La repigmentation était alors rapide et spontanée et la présence des mélanocytes sur la biopsie en zone dépigmentée plaidait pour un arrêt de la synthèse de mélanine sans destruction des mélanocytes. Le mécanisme exact et notamment l'importance relative de la présence du thiazidique ne sont pas connus, les mélanocytes étant vulnérables à des traumatismes non spécifiques (rayon X, UV, brûlures, froid...).

Dans notre cas, l'association à une thyroïdite d'Hashimoto et le renforcement pigmentaire en périphérie font privilégier un vitiligo vrai (mélanocytopenique) apparu par phénomène de Koebner plutôt qu'une leucodermie mélaninopénique. Mais l'absence de suivi évolutif et d'analyse histologique ne permettent pas de conclure.

1. Masuoka E, Bito T, Shimizu and al. Dysfunction of melanocytes in photoleukomelanoderma following photosensitivity caused by hydrochlorothiazide. *Photodermatology, Photoimmunology and Photomedicine* **27**, 328-330

JEUDI 6 JUIN APRES-MIDI

PHOTOPROTECTION ET CANCERS CUTANES : ROLE DES INFRAROUGES ET DE LA LUMIERE VISIBLE

*Pr L MEUNIER - Service de Dermatologie, CHU Nîmes
Université Montpellier I, IBMM, UMR CNRS 5247, Montpellier*

Le spectre solaire est composé de photons dont les longueurs d'onde vont de 290 à 4000 nm. Il est divisé en trois bandes : les ultraviolets (UV) (290-400 nm), le visible (400-700 nm) et l'infrarouge (IR) (760-4000 nm). Le rayonnement IR joue un rôle important car il représente 54% de l'énergie solaire alors que les UV n'en représentent que 7%. Les IR sont subdivisés en IRA (760-1440 nm) qui représentent 30% de l'énergie solaire, IRB (1440-3000 nm) et IRC (3000 nm-1 mm). Une autre façon de les classer est de les répartir en IR proches (360-3000 nm), moyens (3000 – 30000 nm) et lointains (30000 nm-1 mm). L'absorption des IR par la peau dépend de leur longueur d'onde : elle ne concerne que l'épiderme pour les IRC alors que les IRA sont absorbés à 48% dans le derme et à 8% dans l'hypoderme. L'existence de manifestations cutanées provoquées par les IR est connue depuis longtemps : il s'agit de l'erythema ab igne et des pigmentations dues aux chauffeuses ou aux convecteurs. Histologiquement, ces lésions sont caractérisées par une atrophie épidermique, une vasodilatation, des dépôts de mélanine et d'hémossidérine dans le derme. Les IR peuvent également être responsables de kératoses thermiques susceptibles de dégénérer en carcinomes, ils peuvent aussi provoquer des altérations tissulaires proches de l'élastose solaire et entraîner une majoration de l'héliodermie. Certains de leurs effets biologiques sont connus : protection contre la formation des « sunburn cells » (SBCs) induites par les UVB, réduction chez la souris de la prolifération épidermique, de la densité des cellules de Langerhans et des réactions d'hypersensibilité retardée provoqués par les UVB, augmentation de la ferritine in vitro et in vivo dans les kératinocytes et les fibroblastes (1, 2). Les effets sur l'apoptose induite par les UVB ont été les plus étudiés. Chez la souris, l'exposition préalable à une source de chaleur offre une protection transitoire contre l'apoptose induite par les UVB (3). Les travaux de l'équipe de Louis Dubertret ont permis de préciser ces mécanismes. Ainsi, sur des fibroblastes humains en culture, une irradiation par des IR (700-2000 nm) exerce un effet protecteur contre la cytotoxicité induite par les UV (4). Cet effet est durable et cumulatif, il ne dépend pas de la peroxydation lipidique membranaire et de la production d'HSP (heat shock protéines). Les travaux de Sandra Franck et de Bernard Coulomb (5) ont par la suite montré que la mitochondrie était une cible privilégiée de l'action des IR et que ceux-ci pouvaient préparer les fibroblastes à résister contre l'apoptose induite par les UV en intervenant à un stade précoce de l'apoptose mitochondriale. Cette voie de la mitochondrie n'est pas la seule à intervenir et les IR peuvent également exercer un effet protecteur via la protéine p53 (6). En effet, les IRA stimulent in vitro la phosphorylation de cette protéine et interviennent par ce mécanisme dans la transactivation d'autres protéines régulatrices de l'apoptose telles que p21 et GADD45. In vitro, une irradiation préalable par des IR permet également de réduire les dégâts de l'ADN provoqués par une exposition aux UVB (6).

Les métalloprotéinases (MMP) sont des endopeptidases intervenant dans la dégradation du collagène et de l'élastine (la MMP-1 est la collagénase). Leur activité est régulée par des inhibiteurs endogènes appelés TIMPs. Les UV sont connus pour activer les MMPs (7). Les IRA activent également les MMP1 et cet effet passe par la voie des MAP kinases (MEK/ERK) (8). Ils diminuent également la synthèse du collagène de type I (9). Les mécanismes d'activation des MMP sont complexes et font également intervenir la production d'espèces réactives de l'oxygène. Là encore la mitochondrie semble être le principal chromophore. En effet les IRA stimulent la production de ROS mitochondriaux et l'induction de MMP1 par les IR dépend essentiellement de la production de ce type de ROS (10).

Les analyses du transcriptome (ensemble des ARNm cellulaires) effectuées sur des fibroblastes après exposition aux IRA ont démontré que la réponse cellulaire à ce type d'irradiation était bien différente de celle observée après une exposition aux UV.

Les principaux groupes de gènes parmi les 599 transcrits régulés concernent ceux de la matrice extracellulaire (activation de MMP-1 et non de son inhibiteur) et ceux intervenant dans l'homéostasie calcique qui sont activés alors qu'il existe une diminution de l'activité des gènes

intervenant dans l'adhésion et la migration cellulaire (fibronectine, VCAM-1, certaines cadhérines et intégrines) (11).

On constate également une activation gènes intervenant dans la réponse au stress et une augmentation de certains activateurs de la transcription (STAT3), jouant un rôle important au cours la carcinogénèse. Les effets sur l'apoptose dépendent des conditions expérimentales et des phases précoces ou tardives de celle-ci:

-effets pro-apoptiques à eux seuls, effets protecteurs si administrés avant une irradiation UVB.

-stimulation des étapes précoces et inhibition des phases tardives

Cette modulation de l'apoptose étant en partie due à la capacité de stimulation des ROS.

Les principales voies de signalisation concernées sont celles du calcium intracellulaire, des MAP kinases (ERK1/2, p38), de l'IL-6 /STAT3 et de l'inositol triphosphate.

Les effets du rayonnement visible (400-700 nm) sur la peau sont encore très mal connus (12). Liebel et al (13), employés par Johnson & Johnson, ont montré que l'exposition au visible entraînait la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), de cytokines pro-inflammatoires et de collagénase interstitielle (MMP1). Il n'y avait pas d'induction de dimères de thymine. Des filtres solaires offrant une protection contre les UVA et les UVB n'avaient pas ou peu d'effet protecteur contre la production de ROS induite par le visible ; l'adjonction d'anti-oxydants a augmenté cette capacité de protection.

Les rayonnements visibles et IR ont vraisemblablement des chromophores différents du spectre UV et des actions spécifiques dont certaines modulent l'effet des UV. La connaissance de ces mécanismes est importante pour optimiser la photoprotection.

Références

1. Holzer AM, Athar M, Elmetts CA. 2010. The other end of the rainbow: infrared and skin. *J Invest Dermatol* 130: 1496-9
2. Applegate LA, Scaletta C, Panizzon R, Frenk E, Hohlfield P, Schwarzkopf S. 2000. Induction of the putative protective protein ferritin by infrared radiation: implications in skin repair. *Int J Mol Med* 5: 247-51
3. Kane KS, Maytin EV. 1995. Ultraviolet B-induced apoptosis of keratinocytes in murine skin is reduced by mild local hyperthermia. *J Invest Dermatol* 104: 62-7
4. Menezes S, Coulomb B, Lebreton C, Dubertret L. 1998. Non-coherent near infrared radiation protects normal human dermal fibroblasts from solar ultraviolet toxicity. *J Invest Dermatol* 111: 629-33
5. Frank S, Oliver L, Lebreton-De Coster C, Moreau C, Lecabelle MT, Michel L, Vallette FM, Dubertret L, Coulomb B. 2004. Infrared radiation affects the mitochondrial pathway of apoptosis in human fibroblasts. *J Invest Dermatol* 123: 823-31
6. Frank S, Menezes S, Lebreton-De Coster C, Oster M, Dubertret L, Coulomb B. 2006. Infrared radiation induces the p53 signaling pathway: role in infrared prevention of ultraviolet B toxicity. *Exp Dermatol* 15: 130-7
7. Quan T, Qin Z, Xia W, Shao Y, Voorhees JJ, Fisher GJ. 2009. Matrix-degrading metalloproteinases in photoaging. *J Invest Dermatol Symp Proc* 14: 20-4
8. Schieke S, Stege H, Kurten V, Grether-Beck S, Sies H, Krutmann J. 2002. Infrared-A radiation-induced matrix metalloproteinase 1 expression is mediated through extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation in human dermal fibroblasts. *J Invest Dermatol* 119: 1323-9
9. Schroeder P, Haendeler J, Krutmann J. 2008. The role of near infrared radiation in photoaging of the skin. *Exp Gerontol* 43: 629-32
10. Schroeder P, Pohl C, Calles C, Marks C, Wild S, Krutmann J. 2007. Cellular response to infrared radiation involves retrograde mitochondrial signaling. *Free Radic Biol Med* 43: 128-35
11. Calles C, Schneider M, Macaluso F, Benesova T, Krutmann J, Schroeder P. 2010. Infrared A radiation influences the skin fibroblast transcriptome: mechanisms and consequences. *J Invest Dermatol* 130: 1524-36
12. Mahmoud BH, Hexsel CL, Hamzavi IH, Lim HW. 2008. Effects of visible light on the skin. *Photochem Photobiol* 84: 450-62
13. Liebel F, Kaur S, Ruvolo E, Kollias N, Southall MD. 2012. Irradiation of Skin with Visible Light Induces Reactive Oxygen Species and Matrix-Degrading Enzymes. *J Invest Dermatol*

EFFICIENCE DES CAMPAGNES DE DEPISTAGE DE MELANOME ET DE PHOTOPROTECTION DANS LE MONDE

*Pr J.P. DAURES, CHU CAREMEAU NIMES,
UNIVERSITE MONTPELLIER I*

Nous présenterons d'abord les concepts et leurs conséquences de la notion de prévention primaire et de la notion de dépistage organisé : ces éléments fondamentaux vont permettre ensuite de discuter les résultats de la littérature concernant ces deux types d'action en santé publique pour le mélanome. En effet, de nombreux travaux de méthodologie très hétérogènes ont été réalisés dans de nombreux pays et principalement en Australie et dans les pays à forte exposition solaire. Nous présenterons ensuite les recommandations des grands organismes de prévention internationaux et nous argumenterons les décisions proposées.

En tenant compte des spécificités de chaque pays, nous proposerons des orientations de ces campagnes afin qu'elles puissent aboutir aux résultats essentiels en santé publique que sont la diminution de l'incidence des mélanomes toutes variables confondues par ailleurs pour la prévention primaire et la diminution de la mortalité par mélanome pour la prévention secondaire.

ACTUALITES EN PHOTOPROTECTION VESTIMENTAIRE

Jean-Louis Peyron – CHU Montpellier

L'utilisation de vêtements photoprotecteurs est devenue courante chez l'enfant et rentre dans le cadre général des stratégies de prévention anticancéreuse (1). Les études ont clairement démontré l'effet protecteur des vêtements sur l'apparition de nouveaux naevus chez l'enfant, liés à l'exposition solaire (2). Leur emploi trouve son intérêt également dans toutes les activités de plein air chez les travailleurs exposés ou lors des loisirs. De très grands progrès ont été faits depuis une quinzaine d'années, qu'il s'agisse de la définition de normes précises sur le facteur de protection, des facteurs affectant les capacités protectrices des tissus, du développement de tissus à la fois confortables et suffisamment protecteurs.

La détermination du facteur de protection se fait habituellement in vitro ; elle nécessite la mesure de la transmittance spectrale (fraction d'énergie qui passe au travers d'un tissu sans être absorbé) du rayonnement UV (290-400 nm) direct et diffus au travers du tissu. Le facteur de protection vestimentaire ou UPF (UV Protection Factor) est le rapport de la dose érythémale efficace (entre 290 et 400 nm) de la peau non protégée sur la dose érythémale efficace de la peau protégée. Il n'existe pas de méthode faisant l'unanimité quant aux tests sur tissus mouillés ou étirés.

Il est également possible d'effectuer une détermination in vivo du facteur de protection (selon le même principe que celui des photoprotecteurs externes). Les études comparatives (3) montrent une bonne corrélation, ce qui privilégie les techniques in vitro plus faciles à réaliser

Le premier standard de détermination remonte à 1996 (Australie et Nouvelle Zélande, AS/NZ 4399) (4). Le standard européen (EN 13758 textiles-solar protection properties), qui date de 2001, s'en inspire directement (5). Il comporte 2 volets : le premier concerne la technique de détermination identique au standard australien auquel il rajoute des conditions de température et d'humidité, ainsi que des recommandations sur la reproductibilité des mesures. Le second définit les propriétés que doit présenter un vêtement pour revendiquer le titre de photoprotecteur : UPF > 40, transmission UVA <5%, nécessité de couvrir le cou, les épaules et les ¾ des bras, ainsi que la totalité des cuisses. Elles sont résumées par un pictogramme fixé sur le vêtement qui correspond au standard (EN 13758-2, 50+)

Les facteurs affectant le caractère photoprotecteur des tissus sont multiples et continuent à faire l'objet de nombreuses publications (6)

- Densité de la trame (pourcentage de la surface du tissu contenant la trame). L'UPF et le facteur de protection UVA varient exponentiellement avec ce pourcentage.

- Variété de tissu : tissé (toile, sergé, satin) ou tricoté (jersey, interlock, mailles jetées, etc.)
L'arrangement de la trame et des fibres jouera sur le caractère plus ou moins serré des fils, la surface d'espace libre entre les fibres lorsque le tissu est étiré, le degré de rétrécissement après lavage (7)

- Poids/m² : Pour une fibre donnée, l'UPF varie exponentiellement avec cette variable

- Epaisseur du tissu (nombre de couches de tissu): toutes autres variables étant constantes, l'augmentation de l'épaisseur élève la valeur de l'UPF

- Type de fibre : L'absorption UV intrinsèque est très variable d'une fibre à l'autre. Le coton non traité, la soie, le polyamide, l'acrylique ont une faible absorption à l'inverse de la laine. Le polyester absorbe bien les UVB alors que l'acrylique, la viscose, le coton, le nylon, le satin protègent mieux dans les UV longs.

- Couleur : La majorité des colorants absorbent une partie de UV, les couleurs les plus foncées et les concentrations les plus fortes étant les plus efficaces (UPF 6 pour un tissu en coton naturel, 16 pour le beige, 80 pour le bleu foncé, 256 pour le noir)

- Additifs, incorporés pendant la filature ou plus tard à la finition ou au lavage :

Les agents d'azurage optique améliorent la brillance de la couleur blanche (90% des tissus blancs en contiennent) en absorbant les UVA longs (350-360 nm) et en réémettant vers 430 -450 nm. Ils améliorent ainsi le CP UVA.

Les capteurs d'UV absorbent les UVB et sont capables d'augmenter fortement l'UPF s'ils se lient correctement aux fibres textiles (d'autant plus que la densité de la trame est élevée). Ils permettent d'améliorer les capacités photoprotectrices de tissus agréables à porter en été mais naturellement peu protecteurs (ex : tissus clairs en coton). Les plus utilisés sont des composés organiques (OH benzophénone, OH phenylbenzotriazole, OH phenyltriazine),

n'absorbant pas dans le visible, photostables (Rayosan C[™], Thiotan R[™], Tinuvin[™]). Les écrans minéraux (TiO₂, ZnO) sont également employés (8).

- Etirement : Il entraîne une baisse de l'UPF par élargissement des espaces entre les fibres. C'est un phénomène classique avec les tissus tricotés ou élastiques (il est important d'éviter les vêtements trop ajustés). Pour un tissu donné, des équations relient le taux d'étirement à l'UPF (ex : 10% d'étirement peut entraîner une baisse de 40% de l'UPF)

- Degré d'humidité : les modifications de l'UPF dépendent du type de tissu. Les fibres hydrophiles (coton, lin, viscose, modal) se dilatent en diminuant la taille des pores. Les fibres hydrophobes (polyester) ne changent pas de diamètre. Par ailleurs, l'humidité diminue la diffusion du rayonnement UV au travers du tissu en favorisant le rayonnement direct. En pratique, le lin, la viscose, le polyester augmentent leur UPF, le coton le baisse (9). Un maillot de bain (tricot Nylon/Elasthane = Lycra) baisse son UPF de 1/3.

Il n'y a pas de différence entre eau de mer et eau de piscine.

D'une façon générale, l'effet de l'humidité et de la couleur est moins important que le type de tissu et l'ajustement du vêtement.

- Style du vêtement : les vêtements lâches offrent une meilleure protection.

- Etat du vêtement : L'UPF augmente en général après lavage pour les tissus en coton ; cela s'explique par le rétrécissement du tissu qui diminue la taille des orifices interfibres (ex : UPF 20 à l'état neuf, 38 après le 1^{er} lavage, 40 après le 2^{ème}). Les limites en sont évidentes pour un tissu trop vieux et usé.

On dispose actuellement d'un très grand nombre de données sur de multiples tissus grâce à la banque de données de l'ARPENSA (« Australian Radiation Protection And Nuclear Safety Agency »). La gamme d'UPF pour un même type de tissu est très large (10 à 10000), ce qui implique que la détermination de l'UPF reste toujours nécessaire pour un vêtement revendiquant la qualité de photoprotecteur (10). Les UPF moyens les plus élevés concernent le Nylon/Elasthane (96-270, moyenne 161) suivi du Nylon (35-240, moyenne 99), du coton (35-220, moyenne 82), du Polyester (43-140, moyenne 76) et du Polyester/coton (27-65, moyenne 41)

Références :

1. Menter JM et al. Protection against UV photocarcinogenesis by fabric materials. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 711-716
2. Harrison SL et al. The North Queensland "Sun-safe Clothing" study: design and baseline results of a randomized trial to determine the effectiveness of sun-protective clothing in preventing melanocytic naevi. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 536-545
3. Gambichler T et al. UPF of fabrics: comparison of laboratory and field-based measurements. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2002; 18: 135-140
4. Standards for evaluating clothing: Standards Australia/ Standards New Zealand. *Sunscreens-evaluation and classification. Report N° AS/NZS 4399. Sidney/Wellington: 1996*
5. European Standard EN13758: Textiles. Solar UV protective properties. CEN, Brussels 2001
6. Gies P. Photoprotection by clothing. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007; 23: 264-274
7. Majumdar A et al. Effect of weave, structural parameters and UV absorbers on in vitro protection factor of bleached cotton woven fabrics. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2012; 28: 58-67
8. Medan N et al. Effects of UV absorbers on cotton fabrics. *Adv Environ Biol* 2012; 6: 2151-2157
9. Gambichler T et al. Influence of wetness on the UPF of textiles: in vitro and in vivo measurements. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2002; 18: 29-35
10. Ghazi S et al. What level of protection can be obtained using sun protective clothing? Determining effectiveness using an in vitro method. *Int J Pharm* 2010; 397: 144-146

RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES ECRANS SOLAIRES

Anne Bouloc, Paris

Le rayonnement solaire est responsable de nombreux dommages : coups de soleil, accélération du vieillissement, cancers cutanés. Il est capital de guider les utilisateurs pour permettre une bonne protection solaire (éviction des expositions aux heures où le rayonnement UV est le plus intense, protection vestimentaire, ...) et aussi pour un bon usage des produits solaires.

Plus de 40 % des personnes reconnaissent mal appliquer les produits : quantité insuffisante, uniquement les premiers jours, oubli de certaines zones du corps (chez les femmes: la racine des cheveux, les oreilles, le dos des mains et des pieds, la face interne des genoux, les lisières du maillot de bain ; chez les hommes les mêmes zones ainsi que le visage, la nuque et le haut du dos). En ce qui concerne les enfants, même si 9 parents sur 10 pensent bien les protéger, plus d'un parent sur 2 rapporte que son enfant a eu un coup de soleil pendant l'été.

Aussi il nous a paru important de développer une technique d'application simple, systématique, facile qui puisse être adaptée à tous les utilisateurs. Cette technique précise comment prélever la juste dose de produit pour la zone où il va être appliqué et comment adopter une gestuelle efficace permettant une couverture homogène et donc optimale.

Nous avons conçu cette méthode en 3 étapes : doser, déposer, étaler. Pour faciliter la juste dose de 2mg/ cm², les doses sont converties en nombre de cuillères à café et visualisées sur la main. La technique de dépôt par petites touches permet de bien répartir le produit sur l'ensemble de la zone. L'étalement par mouvement circulaire permet une répartition uniforme sans oublier de zone.

Nous avons réalisé une étude avec l'aide d'un dermatologue indépendant pour valider cette nouvelle technique. 3 groupes de personnes (20 femmes, 20 enfants, 20 hommes) ont été étudiés et nous avons comparé leur technique habituelle avec cette nouvelle méthode. Nous avons mesuré la quantité de produit appliqué, regardé avec une lampe de Wood la qualité de l'application. Une analyse statistique a ensuite été effectuée. Nous avons pu démontrer que cette nouvelle technique d'application est efficace. Elle permet une application du produit plus homogène avec moins de zones oubliées. Elle permet d'appliquer significativement plus de produit que ce soit chez les adultes ou chez les enfants. En outre la méthode a été jugée facile et agréable à réaliser.

C.C. - EFFETS SECONDAIRES CUTANES DU VORICONAZOLE : CONNAISSANCES, ATTITUDES ET COMPORTEMENTS CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE.

H. ADAMSKI¹, S. RONCERAY¹, C. BELLEGUIC², B. DESRUES², G. RAULT³, A. HALOUN⁴, S. QUETANT⁵, M.T. LECCIA⁶, A. DUPUY¹.

¹ : Service de dermatologie, CHU de Rennes,

² : Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose, Rennes,

³ : Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose, Centre de Perharidy, Roscoff

⁴ : Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose, Nantes

⁵ : Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose, Grenoble

⁶ : Service de dermatologie, CHU de Grenoble

Introduction :

Une photosensibilité et des cancers cutanés ont été décrits lors de la prise de voriconazole. Du fait de ces effets indésirables, ce médicament a été placé sous surveillance renforcée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Cet antifongique azolé commercialisé en France depuis 2002 est souvent utilisé chez les patients atteints de mucoviscidose en raison des fréquentes infections bronchiques d'origine fongique en particulier à *Aspergillus* spp..

Matériel et méthodes :

Une étude rétrospective multicentrique a été menée en France dans quatre Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose afin d'évaluer les connaissances, les attitudes et les comportements vis-à-vis des risques dermatologiques du voriconazole et de décrire les effets secondaires cutanés sous ce traitement. Le travail a porté sur une population d'adultes suivis pour mucoviscidose ayant été traités par voriconazole.

Résultats :

Trente-sept patients, d'âge moyen 28 ans [18-46], ont été interrogés. Ils avaient eu un traitement par voriconazole pendant une durée moyenne de 27 mois [2-101]. Quarante-neuf pour cent des patients connaissaient le risque de photosensibilité sous voriconazole, 69% déclaraient avoir été informés des effets secondaires cutanés de ce traitement et 61% affirmaient avoir modifié leur comportement vis-à-vis du soleil pendant le traitement. Les facteurs associés au changement de comportement étaient une durée plus longue de traitement, l'information reçue et la photosensibilité ressentie. Cinquante-neuf pour cent des patients avaient eu une photosensibilité, à type de phototoxicité, pendant le traitement. Les facteurs associés à la photosensibilité étaient un âge plus jeune, une durée plus longue de traitement (durée moyenne 41 mois *versus* 9 mois ; $p=0,0001$) et la prise concomitante de ciprofloxacine.

Discussion :

Une fréquence importante de photosensibilité sous voriconazole a été observée dans notre population de patients suivis pour mucoviscidose. Ce résultat s'explique probablement, en partie, par la durée prolongée de traitement souvent nécessaire chez ces patients. La majorité des patients avaient été informés des effets secondaires cutanés du voriconazole et avaient une bonne connaissance du risque de phototoxicité. Le principal facteur associé au changement de comportement vis-à-vis du soleil était la survenue de photosensibilité sous traitement.

Conclusion :

La photosensibilité sous voriconazole est fréquente, notamment chez les patients atteints de mucoviscidose. Une information adaptée des patients sur les risques de photosensibilité et de cancers cutanés est indispensable, en particulier en cas de traitement prolongé, afin qu'ils changent leur comportement vis-à-vis du soleil pendant la durée du traitement. Une photoprotection rigoureuse, comportementale, vestimentaire et par produits de protection solaire, est nécessaire.

P discuté - RECTOCOLITE ULCERO-HEMORRAGIQUE A L'IPILIMUMAB
VALOIS A, GRANEL-BROCARD F, CUNY JF, BARBAUD A, SCHMUTZ JL

Introduction : L'Ipilimumab (Yervoy®) est un anticorps anti-CTLA4 disponible actuellement pour le traitement du mélanome métastatique B-RAF non muté. Les effets secondaires de l'ipilimumab sont d'ordre immunologique, liés à son mécanisme d'action. Les plus graves sont les colites auto-immunes avec risque perforatif, les hépatites, les atteintes endocriniennes et neurologiques.

Observation : Un patient de 72 ans était traité par Ipilimumab à la posologie de 10mg/kg associé à de la radiothérapie de type cyberknife selon le protocole Laurent Mortier, pour un mélanome métastatique sans primitif retrouvé. Suite à la troisième cure d'Ipilimumab, le patient a développé une colite ulcéro-hémorragique avec un amaigrissement de 10 kg en 3 semaines et des selles glairo-sanglantes. Il n'avait pas de déglobulisation. Le diagnostic était confirmé par rectosigmoïdoscopie qui montrait une colite hémorragique et par un scanner abdomino-pelvien montrant un aspect de pancolite. Une corticothérapie à 1mg/kg/jour était initiée avec une bonne évolution. Du fait de l'absence de critère de gravité sur la coloscopie de contrôle qui retrouvait une suffusion hémorragique sans ulcération ni risque de perforation, l'indication d'un traitement par anti-TNF alpha type Rémicade n'était pas retenu. Seul un traitement par Pentasa et Imodium était instauré. Du fait d'une positivité de la PCR sanguine pour le CMV et de la présence de CMV sur les biopsies digestives, un traitement par Ganciclovir puis Valganciclovir était réalisé pendant 3 semaines. A 3 mois de l'apparition de la rectocolite, l'évolution était favorable permettant une décroissance des corticoïdes progressive. Concernant le traitement du mélanome, la réalisation des trois cure d'ipilimumab et d'une séance de radiothérapie stéréotaxique cérébrale type cyberknife avaient permis une légère régression de la métastase qui sera recontrôlée prochainement.

Discussion : Dans l'étude MDX-010-20, les entérocolites à médiation immunitaire graves, potentiellement mortelles ou mortelles (diarrhée avec augmentation du nombre de selles de 7 ou plus par rapport au début du traitement, fièvre, iléus, signes péritonéaux; grades 3 à 5) ont été rapportées chez 7 % des patients traités par YERVOY et une entérocolite modérée (comme chez notre patient) chez 5 % des patients parmi les 511 patients traités. Il y avait 1% des patients qui avaient une perforation intestinale et 0,8 % décédaient à la suite de complications. Le délai médian d'apparition d'une entérocolite de grade 3 à 5 était de 7,4 semaines après l'instauration du traitement et le nombre médian de doses administrées avant l'apparition de l'entérocolite était de 3. Des algorithmes décisionnels existent pour la gestion de ces effets secondaires digestifs. Pour les colites de grades 3/4, il est recommandé de traiter par corticoïdes fortes doses puis, si échec à 1 semaine, de discuter l'infliximab. La place de l'infliximab dans un contexte de mélanome métastatique soulève des interrogations notamment concernant les risques de sepsis ou sur l'évolution du mélanome mais les cas rapportés montrent son efficacité en 24 à 72h pour la plupart des patients. En cas d'échec de l'infliximab, les patients avaient une colectomie totale. Malgré des effets secondaires immunologiques sévères sous ipilimumab, il semble possible de reposer ce traitement chez les patients.

LES ACTIONS DE LA VITAMINE D : AU-DELA DU METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE

Georges WERYHA, Marie LUPORSI - Service d'Endocrinologie - CHU de Nancy

La vitamine D est le facteur anti-rachitique imaginé par Trousseau. Elle est vitamine avant son hydroxylation en 1alpha et hormone après (calcitriol ou 1,25 (OH)₂ vitamine D). Ses actions hypercalcémiantes, hypercalciuriantes et antirachitiques sont parfaitement décrites. La nécessité de normaliser les taux plasmatiques de vitamine D apparaît comme une évidence soutenue par de nombreuses méta-analyses.

Les actions extra-osseuses de cette vitamine sont nombreuses.

Elle diminue le risque de fracture et le risque de chute du sujet âgé en améliorant la qualité des haubans musculaires. La normalisation des taux plasmatiques de vitamine D est associée à une amélioration de l'espérance de vie du vieillard.

Les actions immunologiques de la vitamine D font l'objet de recherches soutenues et de spéculations foisonnantes.

Le calcitriol inhibe la différenciation et les fonctions des cellules dendritiques. Il réduit l'immunité acquise. Le déficit en vitamine D est associé chez l'homme à une augmentation des maladies auto-immunes tel que le diabète de type I, la sclérose en plaque et les entéropathies inflammatoires. Par contre, la vitamine D augmente l'immunité innée en activant les fonctions monocytaires et macrophagiques. In vitro, les monocytes et les macrophages mis en présence de mycobactérium surexpriment le récepteur de la vitamine D et l'activité de la 1alpha hydroxylase. La supplémentation en vitamine D diminue la durée de survie intracellulaire du mycobactérium. Les essais cliniques réalisés à ce jour n'ont pas porté la preuve de l'intérêt clinique de la supplémentation en vitamine D dans le traitement de la tuberculose.

Les gluco-corticoïdes ont une action anti-vitamine D prédominant au niveau de l'épithélium digestif. Cette propriété est utilisée au cours du traitement des hypercalcémies dues à une intoxication par la vitamine D.

Le calcitriol a une action génomique par l'intermédiaire de son récepteur (VDR). L'activité du complexe VDR/calcitriol dépend du polymorphisme du VDR qui est étudié dans de nombreux domaines cliniques. La vitamine D agit également par l'intermédiaire d'un VDR membranaire qui a un rôle important dans la régulation métabolique immédiate des cellules cibles, en particulier pour la cellule épithéliale digestive.

En pratique clinique, il faut faire la distinction entre le supplément nutritionnel apporté par les dérivés de la vitamine D₂ et D₃ et les formes hydroxylées en 1alpha qui ont des actions biologiques hypercalcémiantes et hypercalciuriantes brutales.

VITAMINE D, SOLEIL ET CANCERS

JC BEANI – CHU Grenoble

Des travaux expérimentaux et plusieurs études épidémiologiques observationnelles ont montré un effet protecteur des expositions solaires vis-à-vis de la survenue de cancers, de maladies cardiovasculaires et métaboliques et de maladies dysimmunitaires. Parallèlement d'autres études ont montré que les mêmes pathologies pouvaient être associées à un déficit en vitamine D.

Une corrélation entre ces deux constations a été faite et a conduit sans preuve évidente à rapporter l'effet positif du soleil à une synthèse accrue de vitamine D car la principale source de la vitamine D est sa synthèse endogène, qui débute par la photooxydation du 7-déhydrocholesterol des membranes kératinocytaires, en prévitamine D3 sous l'effet des UVB. Des lors est née une polémique à propos du bien-fondé des règles de photoprotection délivrées par les dermatologues et les bienfaits des cabines à bronzer ont été promus par les industriels concernés.

Voyons tout d'abord les données de la littérature qui laisseraient à penser qu'un déficit en vitamine D est associé à certaines pathologies.

M Piccolo et H Lim [1] dans une revue de la littérature montrent que l'apport en vitamine est associé au risque de cancers du tractus digestif (colorectal et pancréas), du sein, des maladies cardiovasculaires, du diabète, de la sclérose en plaque, voir de toute cause de mortalité confondue. En fait il ne s'agit pas d'une analyse critique de la littérature et seulement pour le cancer colorectal, on retrouve une méta-analyse qui semble indiquer que les sujets ayant un taux sérique de 25(OH) D de 92.5 nmol/l ont un risque de cancer colorectal de 50% inférieur à ceux qui ont un taux de 15 nmol/l).

Beaucoup plus solide au plan scientifique est la revue de la littérature faite par un groupe de 14 experts [2] réunis par agences gouvernementales US et canadiennes, pour établir les références en apports de calcium et vitamine D. La conclusion de ce rapport est que :

-pour la santé osseuse des conclusions pour un lien de causalité entre déficit et pathologie peuvent être fait et des références en termes d'apports peuvent être établies.

- par contre pour les pathologies non squelettiques, incluant les cancers, les maladies cardio-vasculaires, les désordres auto-immuns, les infections, les essais randomisés sont dispersés et les preuves sont non conclusives et insuffisantes pour établir une causalité et sont inconsistantes pour définir une référence d'apport optimal en vitamine D.

Les auteurs insistent sur le fait qu'une supplémentation excessive pourrait être à l'inverse délétère.

Un point crucial préalable est de clairement définir le taux de vitamine D à partir du quel il existe une insuffisance qui induirait la survenue d'une pathologie. La mise au point faite dans les annales de dermatologie par MT Leccia [3] montrent qu'il n'existe pas aujourd'hui de définition consensuelle des normes pour les taux de vitamine D ni aucune définition précise de la notion d'insuffisance. Par ailleurs les dosages posent déjà problème car la méthode de référence est la chromatographie liquide couplée à la spectrophotométrie de masse (LC-MS/MS) [4] alors que la grande majorité des dosages, en particulier dans les études épidémiologiques faisant un lien entre pathologie et déficit en vitamine D, est faite en routine par des techniques d'immuno-analyse automatisée dont on a montré qu'elles avaient un défaut de sensibilité et un manque de reproductibilité [5].

Voyons maintenant quelques données sur exposition solaire et prévention de certaines pathologies.

Holick MK [6,7] a fait plusieurs mises au point sur les études épidémiologiques qui montreraient un lien entre la latitude de lieu de vie et mortalité par certains cancers (seins, colon, prostate) ainsi que survenue de maladies cardiovasculaire, de maladies auto-immunes (surtout le diabète) ainsi que la sclérose en plaque ; bien qu'aucune de ces études n'analysent le métabolisme de la vitamine D, il fait un lien entre cet effet potentiel du soleil et la synthèse de vitamine D !

Mohr et col[8] analysent la relation exposition aux UVB et incidence des cancers du poumon dans 111 pays et trouvent une relation positive latitude et incidence chez homme (RR=0.55 $p<0.01$) et la femme (RR 0.36, $P<0.01$) et une association inverse irradiance UVB et incidence chez l'homme ($p<0.0003$) et la femme ($p<0.0002$) ainsi des taux inférieurs d'irradiance UVB sont associés de manière indépendante avec un haut taux d'incidence de cancers du poumon

Après que Berwick et col[9] aient montré que dans le mélanome, la survie est supérieure en cas d'antécédents de coup de soleil, d'un niveau exposition solaire élevé et présence d'élastose solaire (témoignant de l'importance des expositions solaires), Moan et col[10] retrouvent que l'incidence du mélanome de la vulve aux USA augmente du Sud au nord alors que l'incidence des autres mélanomes situés sur les zones de la peau exposées au soleil diminue du Sud au Nord ainsi l'influence de la latitude sur l'incidence est opposée entre le mélanome de la peau en général et celui de la vulve en particulier ; les auteurs, bien qu'aucun dosage n'ait été fait, impliquent le rôle de la vitamine D pour cet effet positif du soleil !

De vries et col [11] analysent le risque de cancers de prostate dans une cohorte de patients chez qui avaient été diagnostiqués antérieurement un cancer cutané et retrouvent un risque relatif abaissé (0,89) surtout si cancers à stade avancé (0,73) par rapport à la population générale de référence ; l'analyse plus précise montre qu'en fait c'est le sous-groupe des patients atteints de carcinomes basocellulaires ou épidermoïdes sur les zones chroniquement photoexposées qui est à l'origine de ce risque diminué alors que le risque n'est pas différent dans le sous-groupe des carcinomes non situés dans les zones photoexposées ou dans le sous-groupe mélanome ; la multiplication des expositions solaires paraît de fait induire une « protection » contre le risque du cancer de prostate. Les auteurs posent la question d'un effet protecteur via la vitamine D mais ils indiquent que les résultats des études sur vitamine D et cancer de la prostate sont contradictoires [12,13] et donc ne concluent pas sur le mécanisme de cette protection.

Pour les lymphomes, les résultats sont plus discordants : une étude [14] a montré que l'exposition résidentiel aux UV était associée à un risque réduit de lymphomes non –Hodgking, une autre le contraire [15] mais les deux sont d'accord, le risque n'est pas relié aux taux de vitamine D !

Au demeurant, penser que la multiplication des expositions est une solution pour prévenir ces pathologies est douteux voir dangereux ; ainsi Rukin et col [16] analysent les antécédents d'exposition solaire coup de soleil dans enfance, bains de soleil, exposition dans la semaine, durant les W-e, les vacances) dans 3 groupes d'homme : sujets atteints de cancer de la prostate (528) , de carcinome basocellulaires (442) et d'hypertrophie bénigne de prostate (365) et montrent que les expositions qui réduisent le risque de cancer de la prostate , augmente le risque de carcinome basocellulaires et qu'il est impossible d'établir un type d'exposition qui protégerait du cancer de la prostate sans augmenter le risque de carcinomes cutanés .

Peut-on valider la cascade : une insuffisance d'exposition solaire induit un déficit en vitamine D subséquente qui cause certaines pathologies ?

La simple analyse de la quantité d'UV nécessaire pour obtenir une synthèse de vitamine D suffisante conduit à penser le contraire. Des études ont montré que chez des sujets à peau blanche, une exposition aux UV d'une durée de cinq à 30 minutes (selon le phototype, la saison et la latitude) du visage, des bras et des jambes répétée deux à trois fois par semaine permet une photosynthèse correcte de vitamine D et un stockage suffisant pour les périodes peu ensoleillées [17,18]. D'autres auteurs ont montré que des expositions sub-érythémales d'environ une DEM par semaine au Royaume-Uni permettent d'obtenir des taux de vitamine D supérieurs ou égaux à 50 nmol /L, que ce soit lors d'expositions quotidiennes ou lors des loisirs [19]. Par ailleurs plusieurs travaux récents remettent en question la notion d'étroite dépendance à la saison et à la latitude de la photosynthèse de vitamine D qui avait été admise du fait du spectre d'action situé dans l'UVB [20,21].

De même, il semblerait que la mélanine ne bloque pas la photosynthèse de vitamine D [22, 23,24] et donc l'hypothèse que la photoproduction de vitamine D chez les sujets à peau noire, nécessiteraient une exposition quatre fois supérieure en UV-B pour synthétiser une quantité équivalente à celle d'un individu à peau claire est aujourd'hui controversée.

Toutes ces données montrent que dans la vraie vie avec une hygiène de vie correcte, les expositions solaires sont suffisantes pour induire une synthèse de vitamine D couvrant les besoins en vitamine D ; ainsi après avoir fait une analyse exhaustive des données de la littérature sur ensoleillement et synthèse de vitamine D Grujil conclut que « dans la vraie vie », l'exposition au soleil naturel procurée par trois marches en extérieur d'une demi-heure par semaine avec des vêtements, permet d'obtenir un taux correct de vitamine D (50 nmol/L) chez la majorité des personnes [25].

Existe-t-il des preuves que le mécanisme de cette protection potentielle par les expositions solaires puisse être la synthèse accrue de vitamine D ?

Van der Rhee H et col [26] ont revu toutes les études cas-contrôle et de cohorte concernant la relation entre cancer du sein, colorectal, de la prostate et les lymphomes non-Hodkingniens (LMNH) et à la fois l'exposition solaire et la vitamine D de manière à voir si la protection procurée par le soleil était médiée par la vitamine D ou bien d'autres mécanismes. Ils concluent que la plupart des études suggèrent que l'exposition solaire chronique mais pas intermittente est associée à un risque réduite de cancer du sein, colorectal, de la prostate et les lymphomes non-Hodkingniens. Dans le cancer colorectal et à degré moindre dans le cancer du sein, les taux de vitamine D sont trouvés être inversement associés au risque de cancer, par contre dans le cancer de la prostate et les LMNH, aucune association n'est trouvée. Après analyse critique de ces publications, les auteurs concluent que les preuves que l'exposition solaire est un facteur protecteur pour les cancers du sein, colorectal, de la prostate et les lymphomes non-Hodkingniens se multiplient et que la même conclusion peut être faite concernant les taux élevés de vitamine D et le risque de cancer colorectal et peut-être du sein. Pour le rôle protecteur du soleil, particulièrement dans le cancer de la prostate et les LMNH d'autres voies indépendantes de la vitamine D sont en cause, tel que la modulation du système immunitaire, le rythme circadien, la dégradation de l'acide folique pourrait jouer un rôle. La pathologie inflammatoire où le lien entre exposition solaire est le plus souvent retrouvé est la sclérose en plaque et parallèlement des résultats contradictoires ont été trouvés ente cette pathologie et la vitamine D

Becklund BR et col[27] ont conduit une étude fort intéressante sur un modèle murin de sclérose en plaque et ils montrent qu'un traitement continu par UV réduit de manière très importante la sévérité de la maladie mais qu'il ne modifie pas les taux de vitamine D de manière importante et en tout état que les taux de vitamine D induit par ces expositions solaires sont insuffisants pour avoir le même effet sur la maladie ; l'effet des UV est donc indépendant de la vitamine D et les auteurs suggèrent qu'il puisse être le fait d'une action sur le système immunitaire.

L'apport supplémentaire de vitamine D a-t-il un effet sur la survenue de pathologie lié aux expositions solaire ?

Asgari et col [28] sur la cohorte Vitamine et lifestyle(Vital) (37382 Hommes et 40337 Femmes), qui étudie les relations entre maladies et les habitudes alimentaires et la prise de suppléments vitaminiques, ne montrent pas de lien entre mélanome et apport en vitamine D qu'il soit alimentaire ou par des suppléments ; la tendance est même d'une augmentation du risque quand la prise alimentaire augmente.

Au total, le rôle de la vitamine D dans la prévention de pathologies en dehors des pathologies osseuses est loin d'être établie. Il existe plus de preuves pour un rôle du soleil dans la réduction du risque de certains cancers ou pathologie inflammatoire. Il n'existe aucun argument solide pour penser aujourd'hui que cet effet bénéfique potentiel des expositions solaires puisse être à rapporter à une synthèse accrue de vitamine D induisant une augmentation de ses taux sériques.

En conclusion nous pouvons citer Berwick à propos de mélanome et vitamine D: « The paradox that ultraviolet radiation (UVR) exposure is the major environmental risk factor for melanoma etiology as well as a major source of vitamin D might be explained by viewing vitamin D levels as the result of a healthy lifestyle rather than a cause of health. ».

Références

1. Lo Piccolo Mc et Lim Henry W. Vitamin D in health and disease A/S Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine, 2010 26, 224–229
2. Ross A.C., Manson J.E., Abrams S.A., Aloia J.F., Brannon P.M., Clinton S.K., et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute on Medicine: what clinicians need to know J Clin Endocrinol Metab 2011 ; 96 : 53-58
3. Leccia MT Skin, sun exposure and vitamin D: Facts and controversies. Ann Dermatol Venereol. 2013 Mar;140 (3):176-82
4. Tai S.S., Bedner M., Phinney K.W. Development of a candidate reference measurement procedure for the determination of 25-hydroxyvitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D2 in human serum using isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrophotometry Anal Chem 2010 ; 82 : 1942-1948
5. Farrell C.J., Martin S., McWhinney B., et al. State-of-the-art vitamin D assays: a comparison of automated immunoassays with liquid chromatography-tandem mass spectrometry methods Clin Chem 2012 ; 58 : 1-13
6. Holick M.F. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers and cardiovascular disease Am J Clin Nutr 2004 ; 80 : 1678S-1688S
7. Holick M.F. Vitamin D and sunlight: strategies for cancer prevention and other health benefits Clin J Am Soc Nephrol 2008 ; 3 : 1548-1554
8. Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, Grant WB, Garland FC Could ultraviolet B irradiance and vitamin D be associated with lower incidence rates of lung cancer? J Epidemiol Community Health. 2008;62:69-74
9. Berwick M, Armstrong BK, Ben-Porat L, Fine J, Krickler A, Eberle C, Barnhill R. Sun exposure and mortality from melanoma. J Natl Cancer Inst. 2005;97(3):195-9
10. Moan J, Porojnicu AC, Dahlback A, Grant WB, Juzeniene A. Where the sun does not shine: is sunshine protective against melanoma of the vulva? J Photochem Photobiol B. 2010 3;101(2):179-83.
11. de Vries E, Soerjomataram I, Houterman S, Louwman MW, Coebergh JW. Decreased risk of prostate cancer after skin cancer diagnosis: a protective role of ultraviolet radiation? Am J Epidemiol. 2007 Apr 15;165(8):966-72.
12. Platz EA, Leitzmann MF, Hollis BW, et al. Plasma 1,25-dihydroxy- and 25-hydroxyvitamin D and subsequent risk of prostate cancer. Cancer Causes Control 2004;15:255-65.
13. Jacobs ET, Giuliano AR, Martinez ME, et al. Plasma levels of 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D and the risk of prostate cancer. J Steroid Biochem Mol Biol 2004;89–90:533-7.
14. Chang ET, Canchola AJ, Cockburn M, Lu Y, Wang SS, Bernstein L, Clarke CA, Horn-Ross PL Adulthood residential ultraviolet radiation, sun sensitivity, dietary vitamin D, and risk of lymphoid malignancies in the California Teachers Study.. Blood. 2011;118:1591-923.
15. Bertrand KA, Chang ET, Abel GA, Zhang SM, Spiegelman D, Qureshi AA, Laden F. Sunlight exposure, vitamin D, and risk of non-Hodgkin lymphoma in the Nurses' Health Study. Cancer Causes Control. 2011 ;22:1731-41.
16. Rukin NJ, Zeegers MP, Ramachandran S, Luscombe CJ, Liu S, Saxby M, Lear J, Strange RC. A comparison of sunlight exposure in men with prostate cancer and basal cell carcinoma Br J Cancer. 2007 Feb 96:523-8.
17. Holick M.F. Vitamin D deficiency N Engl J Med 2007 ; 357 : 266-281 [cross-ref]
18. Berwick M., Kesler D. Ultraviolet radiation exposure, vitamin D and cancer Photochem Photobiol 2005 ; 8 : 1261-1266
19. Webb A.R., Kift R., Durkin M.T., O'Brien S.J., Vail A., Berry J.L., et al. The role of sunlight exposure in determining the vitamin D status of the UK white adult population Br J Dermatol 2010; 163: 1050-1055
20. Hagenau T., Vest R., Gissel T.N., Poulsen C.S., Erlandsen M., Mosekilde L., et al. Global vitamin D levels in relation to age, gender, skin pigmentation and latitude: an ecologic metaregression analysis Osteoporos Int 2009 ; 20 : 133-140
21. Gilaberte Y., Aguilera J., Carrascosa J., Figueroa F.L., Romaní de Gabriel J., Nagore E., et al. Evidence and controversies Actas Dermosifiliogr 2011 ; 102 : 572-588.

22. Bogh M.K., Schmedes A.V., Philipsen P.A., Thieden E., Wulf H.C. Vitamin D production after UVB exposure depends on baseline vitamin D and total cholesterol but not on skin pigmentation *J Invest Dermatol* 2010 ; 130 : 546-553
23. Springbett P., Buglass S., Young A.R. Photoprotection and vitamin D status *J Photochem Photobiol* 2010 ; 101 : 160-168
24. Young A.R. Some light on the photobiology of vitamin D *J Invest Dermatol* 2010; 130: 346-348
25. de Grujil F.R. Sufficient vitamin D from casual sun exposure? *Photochem Photobiol* 2011 ; 87 : 598-601 .
26. Becklund BR, Severson KS, Vang SV, DeLuca HF UV radiation suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis independent of vitamin D production. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 ;107(14):6418-23
27. van der Rhee H, Coebergh JW, de Vries E. Is prevention of cancer by sun exposure more than just the effect of vitamin D? A systematic review of epidemiological studies. . *Eur J Cancer*. 2012 Dec 10.
28. Asgari M.M., Maruti S.S., Kushi L.H., White E. A cohort study of vitamin D intake and melanoma risk *J Invest Dermatol* 2009 ; 129 : 1675-1680

VITAMINE D ET PHOTOPROTECTION

Christophe Bédane – Limoges

Beaucoup d'informations contradictoires circulent sur la vitamine D son taux sérique optimal et ses conditions de dosage ainsi que son rôle biologique dans la prévention de certains cancers. L'idée récente d'une carence quasi généralisée en vitamine D dans les populations des pays tempérés a souvent conduit sur la base de dosages approximatifs à des suppléments probablement inutiles dans beaucoup de cas.

Une des hypothèses généralement proposées serait que les mesures de photoprotection recommandées par la communauté dermatologique dans le cadre de la prévention des cancers cutanés entraîneraient une réduction massive de l'exposition solaire dans les pays occidentaux et de ce fait une carence en vitamine D qui devrait alors être supplémentée.

La vitamine D qui est indispensable à l'absorption et à la fixation du calcium est apportée par voie alimentaire, elle est principalement contenue dans les poissons gras et par photosynthèse : l'irradiation UVB transforme le 7 déhydrocholesterol en pré-vitamine D3 qui est ensuite doublement hydroxylée dans le foie puis les reins pour donner le 1-25 dihydroxycholécalférol qui est la forme biologiquement active de la vitamine D.

La technique de référence pour le dosage de vitamine D est la chromatographie liquide couplée à la spectrophotométrie de masse. Cette technique sophistiquée n'est pas réalisée en routine et les dosages proposés font appel à des techniques d'immuno-analyse automatisée qui comportent une grande marge d'erreur. Il faudrait par ailleurs corrélérer le dosage de vitamine D à celui du calcium et de la parathormone.

Les longueurs d'onde qui correspondent à la synthèse de vitamine D sont dans le spectre UVB celles qui ont les effets les plus délétères en terme de carcinogenèse cutanée. La polémique sur la protection solaire s'est développée sur le fait que les photoprotecteurs ont un effet prédominant sur la prévention de l'érythème dont 90% est induit par le rayonnement UVB. L'idée est donc naturellement venue que l'exposition répétée à de petites doses d'UVB pourrait réduire la carence en vitamine D.

Il est généralement admis que l'utilisation de photoprotecteurs externes (PPE) ne modifie pas les taux sériques de vitamine D.

L'étude ancienne de Matsuoka (1992) qui avait montré une chute significative des taux sériques de vitamine D après utilisation de photoprotecteurs externes sur une faible cohorte de patients n'a jamais été confirmée. Les travaux de Marks en Australie (1995) et de Farrerons en Espagne (1998) n'ont jamais montré de déficit en vitamine D corrélé à l'usage de photoprotecteurs externes mais au contraire une augmentation de ces mêmes taux chez les sujets utilisant des PPE car ils s'exposaient plus. Tout ceci pose la question de l'utilisation des PPE dans la vraie vie, l'ensemble des travaux évaluant la quantité de PPE montre que l'on applique en moyenne que le quart de la dose préconisée rappelons que celle-ci est de 2mg/cm² de peau et que même chez les enfants elle n'excède pas le plus souvent 0,75 mg/cm². La photoprotection réelle n'est donc en rien comparable à celle qui est revendiquée par l'indice figurant sur le tube de PPE. Ceci remet également en cause le marketing actuel de l'industrie qui privilégie une communication sur des indices très forts. Il est désormais clair qu'une meilleure photoprotection est assurée par un indice moyen appliqué en bonne quantité plutôt qu'avec un indice très fort appliqué en quantité insuffisante.

La photoprotection vestimentaire est par contre très efficace et un déficit en vitamine D justifiant une supplémentation a été montré sur des populations atteintes de dermatoses avec photosensibilité et utilisant des mesures de photoprotection très rigoureuses. Il est également démontré dans certains groupes ethniques, transplantés, populations âgées, populations féminines voilées ou sujets noirs vivant sous des latitudes élevées qu'une supplémentation orale devait être instituée.

En conclusion il est parfaitement établi que les mesures de photoprotection préconisées par les dermatologues vis-à-vis du risque de cancer cutané doivent être maintenues et expliquées. La survenue d'un déficit en vitamine D lors qu'elle est avérée peut être facilement compensée par une supplémentation orale et ne doit jamais justifier le recours aux UV artificiels.

PATHOLOGIES INFLAMMATOIRES CUTANÉES ET VITAMINE D

JF CUNY – CHU NANCY

Le calcium et la vitamine D sont deux nutriments essentiels bien connus depuis plus de 100 ans concernant leur rôle bénéfique pour l'os et des recommandations ont été établies sur les quantités quotidiennes nécessaires en fonction de l'âge (1).

Un véritable engouement pour la vitamine D est constatée depuis plusieurs années dont l'origine est peut-être, comme le souligne Wolpowitz (2), liée à ses bienfaits sous l'action du soleil (2) puis actuellement, depuis que les méfaits de celui-ci sont mieux connus, aux conséquences des carences induites par les déficits en vitamine D.

Le dosage de la vitamine D le plus classique et le plus simple est celui de la 25(OH)D et il a été défini un taux sérique suffisant (> à 37,5 et pour d'autres 100 nmol/l) et un taux de déficit (< 25 ou 20 nmol/l selon les auteurs) : lors de déficit, il existe en général des manifestations cliniques osseuses (rachitisme ou ostéomalacie). Entre déficit et taux normal, il a été défini un taux insuffisant pour lequel des manifestations cliniques variées pourraient être constatées, et sont le sujet actuellement de nombreux articles et controverses. L'équipe de B. Gilcrest (3) et récemment MT Leccia (4) ont donné un état précis des effets connus de la vitamine D et des nombreux domaines où des études sont nécessaires pour lever les doutes.

Il faut rappeler que le dosage de la 25(OH)D est critiqué pour plusieurs raisons : nombreuses techniques de dosage dont la plus fiable n'est, en général, pas utilisée (5), absence de corrélation au taux de PTH, absence de parallélisme entre le taux de 25(OH) D et de 1,25 (OH)2D3, volume de distribution de la 25(OH)D et sa grande liposolubilité. Par ailleurs, d'autres facteurs interviennent sur l'activité de la vitamine D : la DBP (Vitamine D Binding Protein) et le VDR (Vitamine D receptor) connus actuellement par leur variabilité génétique (6,7).

Nous aborderons les différents domaines dermatologiques où la vitamine D semble jouer un rôle.

Psoriasis

De nombreuses études se sont intéressées au rapport entre Vitamine D et psoriasis aboutissant à la commercialisation de dérivés de la vitamine D topiques dans son traitement. Cependant, nous nous intéresserons essentiellement au taux circulant de vitamine D chez le psoriasique et lors de son traitement.

Gisondi (8) en 2012 mesure la 25(OH)D, la PTH, la calcémie chez 145 patients (91 H) ayant un psoriasis chronique en plaques, chez 112 patients (90 F) avec une polyarthrite rhumatoïde et chez 141 (84 H) contrôles, dont l'âge moyen est 51 ans : la prévalence du déficit (<20 ng/ml) est de 55,8% lors de psoriasis, 37,5% lors de PR et 29,7% chez les témoins. La prévalence du déficit en hiver s'élève à 80,9% lors de psoriasis, 41,3% lors de PR et 30,3% pour les contrôles. L'insuffisance en vitamine D est associée avec le psoriasis indépendamment de l'âge, du BMI, de la calcémie, du taux de PTH, et de la saison. Par contre, il est impossible d'établir un lien de causalité ou de chronologique entre déficit en Vit D et psoriasis.

Werner de Castro(9) rapporte récemment l'observation d'une femme ayant une polyarthrite rhumatoïde traitée par adalimumab responsable d'une éruption psoriasique paradoxale ; le traitement par vitamine D en raison d'un déficit en vitamine D permet la disparition de la dermatose.

Il est également étudié le rôle de la photothérapie pour le psoriasis sur les taux de vitamine D. Ryan(10) effectue une étude prospective chez 30 patients psoriasiques ayant une photothérapie UVB TI-01 et chez 30 patients contrôles psoriasiques : une augmentation du taux de vitamine D est constatée alors que la dermatose s'améliore.

Une des explications avancées pour expliquer l'effet bénéfique de la vitamine D sur le psoriasis serait son effet régulateur sur la sécrétion de l'IL-1 par les kératinocytes des plaques de psoriasis (11).

Dermatite atopique et sensibilisation de contact

Il a été suggéré dans de petites études que la prise d'ergocalciférol pouvait améliorer pendant l'hiver la dermatite atopique des enfants(12)

Cependant, une étude Cochrane s'est intéressée aux différentes publications concernant l'intérêt des compléments alimentaires et en particulier de la vitamine D ; aucune étude bien conduite et publiée jusqu'en 2010 ne démontre un effet bénéfique de la vitamine D (13)

Récemment, une étude s'est intéressée au polymorphisme génétique de la vitamine D et a constaté chez des patients ayant une dermatite atopique sévère une sur-représentation de certains allèles codant pour le récepteur de la vitamine D (VDR) (14). Chez la souris ayant un déficit du VDR pour le calcitriol, une altération des protéines de barrière, telles que la filaggrine, la loricrine et l'involucrine, est constatée (14).

Cependant, il existe des études contradictoires sur le rôle de la vitamine D dans la dermatite atopique (15, 16).

Enfin, concernant la sensibilisation de contact, les analogues de la vitamine D ont un rôle immunodépresseur vis-à-vis d'une sensibilisation active au DNCB (17).

Auto-immunité, lupus, arthrite juvénile, sclérodermie

Plusieurs études ont rapporté que des taux bas de vitamine D étaient associés à l'incidence ou à la sévérité de maladies "auto-immunes" incluant maladies inflammatoires intestinales, sclérose en plaques, lupus systémique, diabète de type 1, polyarthrite rhumatoïde (18)

Vitiligo

45 patients ayant un vitiligo, les prélèvements de 25 OH Vit D étaient effectués à la même période et corrélés à l'évolutivité de la maladie (surface, phototype, ethnie, ancienneté du vitiligo, auto-immunité (19).

Urticaire

La vitamine D joue un rôle dans l'immunité innée et adaptative en stimulant les Toll-récepteurs, en augmentant les cytokines pro inflammatoires et la réponse T helper de type 2. Des taux bas de 25(OH)D seraient plus fréquents lors d'urticaire chronique (20).

Sarcoïdose

Dans une étude portant sur 59 patients ayant une sarcoïdose, 58 avaient un taux de 25 (OH)D insuffisant (<28 ng/ml) ou déficient (< 10ng/ml) ; cependant, 71% avaient un taux de 1,25 (OH)2D3 à un taux normal (33,5 pg/ml) probablement en rapport avec la sécrétion d'interféron gamma due à la sarcoïdose. Chez les patients ayant un bas taux de 25(OH)D, la prise d'une supplémentation a été responsable d'hypercalcémie (21)

Conclusion :

Si dans la plupart des pathologies, il est constaté des taux bas de 25(OH)D, il manque des preuves d'une efficacité thérapeutique de la correction des anomalies constatées. Il est difficile d'expliquer l'engouement actuel pour cette vitamine dans d'autres pathologies que celle bien connue osseuse si ce n'est peut-être le développement actuel de molécules dérivées de la vitamine D qui auraient une plus grande sélectivité pour son action immunologique (22) en évitant les complications bien connues toxiques (telles que l'hypercalcémie et l'hyperphosphatémie) (23).

1) Institute of medicine of the National Academies: Dietary reference intakes for calcium and vitamine D. Report brief Nov 2010.

2) Wolpowitz D, Gilchrist BA : The vitamin D questions: How much do you need and how should you get it? J Am Acad Dermatol : 2006 ; 54 : 301-17

3) Reddy KK, Gilchrist BA : What is all this commotion about Vitamin D? J Invest Dermatol 2010 ; 130 : 321-6

4) Leccia MT : Peau, soleil et vitamine D: réalités et controverses. Ann Dermatol Venerol 2013 ; 140 : 176-182

5) Bakke B: The relation between skin disorders and vitamin D Br J Dermatol 2012; 166:471-2

6) Malik S, Fu L, Juras DJ, Karmali M, Wong BYL, Gozdzik A, Cole DEC : Common variants of the vitamin D binding protein gene and adverse health outcomes. Crit Rev Clin Lab 2013; 50: 1-22.

7) Moran-Auth Y, Penna-Martinez M, Shoghi F, Ramos-Lopez E, Badenhop K : Vitamin D status and gene transcription in immune cells. J Steroid Biochem Mol Biol. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.02.005>

8) Gisondi P, Rossini M, Di Cesare A, Idolazzi L, Farina S, Beltrami G, Peris K, Girolomoni G: Vitamin D status in patients with chronic plaque psoriasis. Br J Dermatol 2012; 166: 505-10

9) Werner de Castro GR, Neves FS, Pereira IA, Fialho SCM, Ribeiro G, Zimmermann AF: Resolution of adalimumab-induced psoriasis after vitamin D deficiency treatment. Rheumatol Int 2012;32 :1313-6.

- 10) Ryan C, Moran B, McKenna MJ, Murray BF, Brady J, Collins P, Rogers S, Kirby B: The effects of Narrowband UV-B treatment for psoriasis on vitamin D status during wintertime in Ireland. *Arch Dermatol* 2010; 146:8:836-42.
- 11) Balato A, Schiattarella M, Lembo S, Mattii M, Prevede N, Balato N, Ayala F: Interleukin-1 family members are enhanced in psoriasis and suppressed by vitamin D and retinoid acid. *Arch Dermatol Res* 2013; 305: 255-262
- 12) Sidbury R, Sullivan AF, Thadhani RI, Camargo CA : Randomized controlled trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in Boston: a pilot study. *Br J Dermatol* 2008; 159:245–7
- 13) Bath-Hextall FJ, Jenkinson C, Humphreys R, Williams HC: Dietary supplements for established atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; CD005205
- 14) Heine G, Hoefler N, Franke A, Nöthling U, Schumann RR, Hamann L, Worm M: Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with severe atopic dermatitis in adults : *Br J Dermatol* 2013; 168: 855-8
- 15) Peroni DG, Piacentini GL, Cametti E, Chinellato I, Boner AL Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children *Br J Dermatol* 2011; 164: 1078-82
- 16) Chiu YE, Havens PL, Siegel DH, Ali O, Wang T, Holland KE, Galbraight SS, Lyon VB, Drolet BA : Serum 25-hydroxyvitamin D concentration does not correlate with atopic dermatitis severity. *J Am Acad Dermatol* [10.1016/j.jaad.2013.01.010](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.01.010)
- 17) Hannemann K, Scull HM, Cooper KD, Baron ED : Effect of topical Vitamin D analogue on in vivo contact sensitization. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1332-4
- 18) Ersoy-Evans S : Commentary: Vitamin D and autoimmunity is there an association *J Am Acad Dermatol* 2010; 62:942-4
- 19) Silverberg JL, Silverberg AI, Malka E, Silverberg NB : A pilot study assessing the role of 25 hydroxy vitamin D levels in patients with vitiligo vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 937-410
- 20) Benson AA, Toh JA, Vernon N, Jariwal SP: The role of vitamin D in the immunopathogenesis of allergic skin diseases. *Allergy* 2012; 67: 296–301
- 21) Sage RJ, Sudhaker Rao D, Burke RR, Lim HW : Preventing vitamin D toxicity in patients with sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 2011;64: 795-6
- 22) Zhang CF, Liu ZP: Recent Developments of 2-Substituted Analogs of 1,25(OH)2D3 *Curr Med Chem* 2013 Mar 8
- 23) Culver PJ: Vitamin supplementation in health and disease *New England J Med* 1949; 241: 1050-6

C.C. - EVOLUTION DU TAUX DE 25(OH) D SOUS PHOTOTHERAPIE UVB-TL01, PUVATHÉRAPIE, BIOTHÉRAPIE, MÉTHOTREXATE, ACITRÉTINE, CICLOSPORINE DANS LE PSORIASIS

Laurent LAW PING MAN¹, Phi Linh NGUYEN-THI^{2,3,4}, Florence GRANEL-BROCARD¹, Claire POREAUX¹, Jean François CUNY¹, Annick BARBAUD¹, Jean-Luc SCHMUTZ¹

1. Service de Dermatologie Hôpitaux de Brabois Bâtiment des Spécialités Médicales
Philippe Canton Rue du Morvan - 54511 Vandoeuvre les Nancy Cedex, France
2. INSERM, CIC-EC, CIE6, Nancy, F-54 000, France
3. CHU Nancy, Epidémiologie et Evaluation Cliniques, Nancy, F-54 000, France
4. Université de Lorraine, CIC-EC, CIE 6, Nancy, F-54 000, France

Introduction : le déficit en 25 (OH) D concerne 50 à 75 % de la population générale, et 80 % des patients psoriasiques en période hivernale. Un traitement d'attaque par photothérapie UVB-TL01 corrige le taux de 25 (OH) D. L'objectif de ce travail est de décrire l'évolution du taux de 25(OH) D sous photothérapie UVB-TL01, puvathérapie, biothérapies, méthotrexate, acitrétine, ciclosporine dans le psoriasis.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude prospective descriptive monocentrique menée chez tous les patients atteints de psoriasis étendus traités dans le service de Dermatologie (en consultation) par photothérapies, biothérapies et traitements conventionnels par voie orale du psoriasis (méthotrexate, acitrétine, ciclosporine) sur une période de 3 mois (de fin décembre 2012 à février 2013).

Critères d'inclusion : patients âgés de plus de 18 ans, atteints de psoriasis étendus : BSA > 30 ou PASI > 10 ou DLQI > 10 ou absence d'amélioration sous traitements topiques, absence de photothérapie sur les 3 derniers mois et absence de supplémentation en vitamine D dans les 10 semaines qui précèdent l'inclusion. Le taux de 25(OH) D était mesuré avant (T0), à 1 mois (T1), à 3 mois (T3) et à 6 mois (T6) du début du traitement.

Résultats préliminaires : 31 patients ont été inclus : 11 patients sous photothérapie UVB-TL01, 4 patients sous puvathérapie, 10 patients sous ustékinumab, 1 patient sous adalimumab, 4 patients sous méthotrexate, 1 patient sous ciclosporine.

16% (5) des patients avaient une carence en 25 (OH) D (5 ng/mL), 74,2% (23) avaient une insuffisance en 25 (OH) D (20-30 ng/mL), seulement 3 patients avaient des taux recommandés en 25 (OH) D (> 30 ng/mL).

Le PASI de base à (T0) était de 12, et le DLQI de base à (T0) était de 11.5.

Le taux moyen de 25 (OH) D à T0 qui était de 23.2 ng/mL a été corrigé à 41.3 ng/mL à T1 chez les patients sous UVB-TL01 ; il était à 15.2 ng/mL à T0 et augmente à 17.1 ng/mL à T1 chez les patients sous méthotrexate ; enfin il était à 13.0 ng/mL à T0 et à 13.8 ng/mL à T1 chez les patients sous biothérapies.

Discussion : 80% des patients psoriasiques avaient un déficit en 25 (OH) D (< 30ng/mL) en période hivernale. Ce taux de prévalence est comparable à ceux observés dans la littérature. Un traitement d'attaque par UVB-TL01 (20 à 30 séances) corrige le taux de 25 (OH) D chez des patients psoriasiques présentant un déficit en 25(OH) D. L'évolution du taux de vitamine D sous biothérapie, méthotrexate et ciclosporine dans le psoriasis sera présentée dans les prochains travaux de l'équipe car l'étude est actuellement en cours.

VENDREDI 7 JUIN MATIN

ETUDES COMPORTEMENTALES DE L'UTILISATION DES CABINES UV

C.BOULITROP - Service de dermatologie, CHU Dijon

L'utilisation des cabines UV est rapportée dans la littérature aussi bien dans la population générale que plus particulièrement chez les adolescents.

Dans les études relatives aux populations adultes, il ressort une prédominance féminine, caucasienne, avec un pic d'utilisation entre 18 et 25 ans. Il existe une corrélation avec un bon niveau socioculturel. Il faut distinguer les utilisateurs occasionnels (quelques séances dans leur vie), les utilisateurs habituels (autours de 10 séances par an) et les addicts dont les motivations sont en rapport avec leur dépendance et associées parfois avec d'autres addictions (tabac, alcool, régimes alimentaires, drogues ...). Classiquement les utilisateurs de cabine UV sont attirés par la sensation de bien être, le résultat esthétique du bronzage. Nombreux sont les sujets croyant préparer leur peau aux expositions du soleil, afin d'éviter les érythèmes actiniques. La connaissances des risques de cancers cutanés est variable selon les études.

Chez les adolescents, la fréquentation des cabines UV est variable selon les pays : 1,4% en France, 6% en Angleterre, 10% aux USA, 38% au Danemark. Il existe là encore une prédominance féminine. L'utilisation est favorisée par le désir de plaire, la tolérance parentale et environnementale (fréquentations, législation).

1. Benmarhnia T, Léon C, Beck F. Exposure to indoor tanning in France: a population based study. *BMC Dermatol* 2013; 13: 6 sous presse
2. Schneider S, Diehl K, Bock C & all. Sunbed Use, User characteristics, and motivations for tanning. Results from the german population-based SUN-study 2012. *JAMA Dermatol* 2013; 149: 43-9
3. Center for Disease Control and Prevention. Use of indoor tanning devices by adults-United states, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61: 323-6
4. Coups E, LA P. A More systematic review of correlates of indoor tanning. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 610-6
5. Tella E, Beauchet A, Vouldoukis I & all. French teenagers and artificial tanning. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 428-32
6. Bentzen J, Krarup A, Castberg I & all. Determinants of sunbed use in a population of Danish adolescents. *Eur J Cancer Prev* 2013; 22: 126-30
7. Mayer J, Woodruff S, Slymen D & all. Adolescents' use of indoor tanning: a large-scale. Evaluation of psychosocial, environmental, and policy-level correlates. *Am J Public Health* 2011; 10: 930-8
8. Thomson C, Woolnough S, Wickenden M & all. Sunbed use in children aged 11-17 in England: face to face quota sampling surveys in the National Prevalence Study and six cities study. *BMJ* 2010; 340: c877

RISQUE CANCERIGENE CUTANE DES APPAREILS DE BRONZAGE ARTIFICIEL

Michel JEANMOUGIN - Hôpital Saint-Louis, Paris

En 2009, le Centre international de recherche sur le cancer a classé l'ensemble du spectre UV, qu'il soit émis par le soleil ou délivré par des dispositifs artificiels de bronzage, comme « cancérogène certain pour l'homme » (groupe 1) (1).

1) L'exposition aux UV solaires est le principal facteur impliqué dans la survenue des carcinomes cutanés.

- Sa responsabilité est établie sur des arguments cliniques et épidémiologiques :

- prédominance nette sur les zones photo-exposées (visage et cou, extrémités des membres pour CE, tronc pour CB et mélanomes), prédilection pour les phototypes clairs (roux, blonds), corrélation avec la susceptibilité à développer des éphélides, des kératoses actiniques et le nombre de naevus pour les mélanomes;
- augmentation d'incidences dans les pays à fort niveau d'ensoleillement, avec un risque corrélé à la diminution de la latitude (augmentation de l'irradiance UVB) et au degré d'exposition solaire : exposition chronique cumulée pour les CE, expositions intermittentes « brûlantes » pour les CB, coups de soleil sévères dans l'enfance et /ou l'adolescence pour les mélanomes.

- Pour les carcinomes, le spectre d'action carcinogène implique avant tout (pour 65%) les UVB (290-320 nm) avec un pic d'efficacité maximale à 293 nm, mais intéresse également (pour 35%) les UVA (320-400 nm), particulièrement les UVA longs avec un épaulement à 380 nm. Pour les mélanomes, le spectre d'action implique également les UVB avec un maximum à 302 nm et les UVA longs avec un pic à 365 nm.

- La photo-carcinogénèse est un processus à étapes multiples, les UVB et les UVA pouvant intervenir, directement ou indirectement, à tous les niveaux : initiation – promotion - transformation. L'irradiation UV entraîne de nombreuses perturbations épidermiques, fortement suspectes de participer à la photocarcinogénèse : altérations de l'ADN, production d'EROs et induction d'une photo-immunosuppression. Quelques études expérimentales montrent que les altérations moléculaires UVA-induites peuvent également être mises en évidence chez l'homme après 10 séances d'expositions en solarium (détection dans les kératinocytes de dimères cyclobutane de pyrimidine sur l'ADN et de l'expression de la protéine p53 (2).

2) La fréquentation des solariums est en progression constante.

- Depuis 30 ans, la pratique du bronzage par UV artificiels est en croissance importante, notamment en Europe du Nord où plus de 60% des femmes (94% en Islande) et 50% des hommes sont des adeptes de solariums avant 35 ans, les adolescents s'adonnant de plus en plus au bronzage artificiel. L'utilisation très régulière des solariums doit être considérée comme une conduite addictive (3) particulièrement chez les accros du bronzage, dépendant d'un besoin incontrôlable de s'exposer aux UV : 16% des consommateurs recevant plus de 100 séances par an.

- La promotion publicitaire orchestrée par les associations professionnelles du bronzage artificiel est en pleine expansion et utilise des arguments malhonnêtes et dangereux pour le consommateur. Elle revendique pour les UVA des effets bénéfiques pour la santé qui ne peuvent pas leur être attribués (synthèse de vitamine D, amélioration de la dépression saisonnière, protection vis à vis des expositions ultérieures) et, surtout, contredit les données scientifiques sur la cancérogénicité des UV artificiels.

3) Les enquêtes épidémiologiques cas-témoins établissent la causalité entre l'exposition aux solariums et le risque de cancers cutanés.

- Pour le mélanome, l'analyse critique de 27 études (1986-2012) a été réalisée dans une méta-analyse exhaustive récente (4), incluant 11 428 cas. Elle montre une association positive pour l'utilisation du bronzage artificiel avec un risque relatif (RR) de 1,25, avec une relation dose-dépendante. Le risque de mélanome augmente de 1,8% par année d'utilisation de solarium; il est pratiquement doublé (RR 1,87) quand les premières irradiations en solarium ont débuté avant l'âge de 35 ans. Une exposition supérieure à 10 séances annuelles augmente significativement le risque (RR 1,8) . La plupart des études soulignent une plus grande vulnérabilité des individus jeunes à l'impact carcinogène des solariums. Ainsi en Australie, 76% des mélanomes apparus entre l'âge de 18 à 29 ans sont imputables aux UV artificiels. Le risque

augmente avec le nombre de séances et avec un âge précoce des premières séances (RR 6,57).

- Pour les carcinomes, 6 études ont montré que la pratique des solariums augmente nettement le risque de carcinomes épidermoïdes (RR 2,23) avec une majoration des 10 à 20 % chez les sujets s'étant exposés tôt dans la vie, mais semble peu augmenter le risque de carcinomes basocellulaires (R 1,09) (4). Le risque de carcinomes cutanés a été estimé en fonction du nombre de séances sur 10 ans : 10 séances augmentent le risque de 3%, 30 séances de 10 %, 100 séances de 39% et 300 séances de 173% (5).

4) L'impact sanitaire des solariums sur le mélanome peut être évalué :

En analysant les études d'incidence et de mortalité du mélanome cutané dans 18 pays de la communauté européenne, il a été estimé que sur les 63 942 nouveaux cas de mélanomes par an, 3 428 cas (5,4%) peuvent être attribués à l'usage des solariums, la plupart (2 341) survenant chez des femmes. Dans cette population européenne, les solariums seraient ainsi responsables du décès de 498 femmes et de 296 hommes (4). En France, les experts estiment que 4,6% des cas de mélanomes cutanés, soit 347 cas annuels (76% de femmes), seraient attribuables à l'utilisation des cabines de bronzage, responsables de 76 décès annuels (6).

- Les solariums constituent à l'évidence un problème de santé publique et il paraît indispensable de diminuer la pratique des UV artificiels à visée esthétique.

- Les autorités sanitaires doivent renforcer les mesures réglementaires (en France, norme IEC 60-335-2-27 édition 1997).
- Des campagnes de communication doivent être dirigées vers les consommateurs d'UV, ciblant notamment les femmes et/ou les sujets à peau claire, pour décourager les jeunes adultes de cette pratique dont les risques s'ajoutent à ceux des expositions solaires intenses.
- D'autres mesures ont été proposées : taxation spécifiques des cabines UV, interdiction totale de mise à disposition des UV pour un usage esthétique (comme au Brésil en 2009).

- 1) IARC Working Group. A review of human carcinogens. Part D : radiations. Lancet Oncology 2009; 10: 751-2
- 2) Whitmore SE, Morison WL, Potten CS, Chadwick C. Tanning salon exposure and molecular alterations. J Am Acad Dermatol 2001; 44 :775-80
- 3) Mosher CE, Danoff-Burg S. Addiction to indoor tanning: relation to anxiety, depression, and substance use. Arch Dermatol 2010 ; 146 : 412-7
- 4) Boniol M, Autier P, Boyle P, Gandini S. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use : systematic review and meta-analysis. BMJ 2012 ; 345 : 1-12
- 5) NRPB. Board statement on effects of ultraviolet radiation on human health and health effects from ultraviolet radiation. National Radiation Protection Board (UK) 1995 ; 6 : 143-58
- 6) Boniol M, Coignard F, Vacquier B, Benmarhina T, Gaillot-de-Saintignon J, Le Tertre A et al. Evaluation de l'impact sanitaire de l'exposition aux ultraviolets délivrés par les appareils de bronzage artificiels sur le mélanome cutané en France. BEH 2012; 18-19 : 210-4.

SOLARIUM ET CANCERS CUTANES : LEGISLATION DE L'UTILISATION DES CABINES

Dr Jean-Pierre CESARINI – Paris - ANSES: expert du CES « Agents Physiques, nouvelles technologies, grands aménagements ».

Un peu d'histoire : le rayonnement ultra-violet (RUV-A, B, C) a été considéré, avant l'avènement des sulfamides et des antibiotiques, comme une thérapeutique anti-infectieuse majeure, « dénuée de tout risque » selon le professeur Saidman (1928). Les années 1960 ont vu l'introduction de nouveaux types de sources émettant principalement des UVA et B, l'usage de ces sources destinées essentiellement au bronzage cosmétique (et au traitement de différentes dermatoses) s'étant largement répandu après un jugement de la Cour de Cassation (1962) permettant leur mise en œuvre commerciale par les coiffeurs, les esthéticiennes, les centres de mise en forme ou spécialisés dans le bronzage. Ce n'est qu'à la suite de multiples publications et rapports (50 brûlés graves/an) qu'en 1997, une législation par décret (97-617) a réglementé en France l'usage des RUVs à des fins de bronzage. A partir de 1990, de multiples enquêtes épidémiologiques et plusieurs méta-analyses nationales, européennes et internationales (INCa-2010, SCENIHR-2006, OMS-2011) ont mis en évidence les risques à long terme (carcinomes, mélanomes cutanés) directement liés aux expositions répétées aux RUVs artificielles qui s'additionnent aux RUVs reçues lors des expositions solaires. Aujourd'hui l'usage de RUVs artificielles est interdit au Brésil, en Australie. En 2009, l'OMS (IARC) a classé le rayonnement UV comme cancérigène certain (classe 1) pour l'homme.

Contenu de la législation actuelle : le décret 97-617 (1997), relatif à la vente et à l'usage public des équipements de bronzage utilisant les RUVs contient 20 articles et 3 annexes. Les principes qui ont dirigé la rédaction de cette législation sont de 4 ordres : compatibilité avec les standards européens, contrôle des appareils par les autorités de santé, enseignement obligatoire des opérateurs, protection et sécurité des consommateurs. La législation précise les caractéristiques physiques des appareils (types I et III), l'obligation d'une déclaration initiale et de contrôles techniques tous les deux ans par des organismes agréés, la qualification des opérateurs avec remise à jour des connaissances tous les cinq ans, les informations obligatoires accompagnées de mises en garde du public. Les contrôles exercés par la DGCCRF ont montré une amélioration importante de l'observance de ces points jusqu'en 2006 suivie d'une dégradation et d'une stabilisation autour de 80%.

Il est force de constater que le nombre d'appareils mis en circulation (18 000) ne fait qu'augmenter et que l'industrie du bronzage cherche par tous les moyens à conforter sa pratique (allégations de bien-être, de production de vitamine D anti-ostéoporose qui protégerait également d'une trentaine de pathologies dont le cancer !!!...). Les accidents observés jusqu'en 1998 ont pratiquement disparu. L'usage à domicile de RUVs, contrairement aux pays nordiques (35%), reste marginal.

Futur de la législation : en 2007, la Communauté Européenne a exigé que seul le type III des appareils UV soit autorisé avec une puissance limitée à un soleil tropical (UV-index 12 UVA + UVB) et que les sujets de phototypes I et II ainsi que les mineurs (en dessous de 18 ans) ne soient pas acceptés pour recevoir des RUVs artificielles. Un projet de décret actualisant le décret 97617 a été émis par la Direction Générale de la Santé. Un avis de l'ANSES (2013) sur ce projet de décret recommande la cessation, à terme, de tout usage du bronzage par UV artificiel et de la vente d'appareils délivrant des UV artificiels à visée esthétique.

Etude SOLADO - Adolescents et bronzage artificiel

Emmanuel MAHE, Service de Dermatologie, Hôpital Victor Dupouy, Argenteuil

L'exposition aux rayonnements ultraviolets solaires et artificiels est un facteur de risque important de cancers de la peau. S'il existe une réelle épidémie d'utilisation de cabines de bronzage (CB) dans le monde, cette mode s'est développée un peu plus tardivement en France que dans les pays anglo-saxons et scandinaves.

Les réglementations se modifient actuellement dans le monde quant à l'utilisation de ces CB, avec notamment l'interdiction de leur utilisation au Brésil et dans certaines régions d'Australie. La France a adopté d'emblée l'une des législations les plus strictes qui, par exemple, restreint l'accès des CB aux adultes âgés de 18 ans et plus. Avant 2011, aucune donnée n'était disponible en France concernant l'utilisation des CB par les adolescents.

Nous avons mené deux études afin de mieux appréhender le comportement des adolescents vis-à-vis du bronzage artificiel [autobronzants en crème (AC) ou oral (AO) et cabines de bronzage (CB)] : études « SOLADO (SOLEil et ADOlescents) Antony » en janvier 2012 et « SOLADO Dermatologues » en juin-juillet 2012.

La première étude, préliminaire, visait à valider le questionnaire a au sein de 2 écoles, un collège et un lycée, d'Antony (92), chez les adolescents de 11 à 17 ans.

La deuxième étape a été menée auprès de 1000 dermatologues exerçant en cabine libéral. Ces dermatologues ont été tirés au sort à partir de la base de données Rosenwald. A ces 1000 dermatologues a été adressé un courrier incluant : feuille d'information, 10 fiches d'enquête, une enveloppe pré-timbrée de retour. Il leur était demandé d'inclure les 10 premiers adolescents (11-17 ans) consultant au cabinet, entre le 1^{er} juin et le 31 juillet 2012.

La fiche d'évaluation, anonyme, évaluait le phototype, les antécédents de coup de soleil, les comportements de bronzage artificiel des enfants et de leurs parents.

Dans la première étude, 713 adolescents ont pu être évalués et dans la deuxième, 1618 adolescents. Respectivement 1% et 10-11% utilisaient des AO ou des AC. De 0.5 à 1.4%, en fonction de l'étude, déclarait avoir pratiqué l'année précédente des UV artificiels. Le profil des enfants pratiquant les techniques de bronzage artificiel était plutôt des filles (AO, AC), en fin d'adolescence (AC, CB) considérant important d'être bronzées en été (AC, CB), au printemps (AC, CB), ou toute l'année (AC, CB). Dans les 3 groupes la pratique parentale de techniques de bronzage artificiel était associée à la pratique de ces techniques par les enfants.

Même si on ne peut exclure un biais de déclaration dans ces 2 études, ces enquêtes soulignent plusieurs points : les adolescents consultant en dermatologie semblent peu pratiquer des CB et utiliser des AO (chiffres plus faibles que ceux publiés par l'InVS en 2012). Il existe cependant un profil type pouvant être la cible des campagnes de prévention : jeunes filles, de 16-17 ans, avec un profil « familial » de consommation de techniques de bronzage artificiel.

Ces chiffres de pratiques des CB par les adolescents restent faibles par rapports aux chiffres communiqués par les pays anglo-saxons et scandinaves. Il est cependant difficile de dire aujourd'hui si c'est l'impact de la réglementation qui aboutit à de tels chiffres ou s'il s'agit d'un simple retard de pratique.

Etude réalisée à l'aide d'un financement obtenu auprès de la SFD (Appel d'Offre Dermatologie libérale, septembre 2011 – Dr Jean-François Sei), et avec le soutien de la SFD, de la FFFCEDV et du SNDV.

C.C. - METASTASES CUTANÉES EN TRANSIT ULTRA-TARDIVES, 15 ANS APRES DES METASTASES OSSEUSES DE MELANOME CUTANE.

Laurent LAW PING MAN¹, Florence GRANEL-BROCARD¹, Claire POREAUX¹, Annick BARBAUD¹, Jean-Luc SCHMUTZ¹

1. Service de Dermatologie Hôpitaux de Brabois Bâtiment des Spécialités Médicales Philippe Canton Rue du Morvan - 54511 Vandoeuvre les Nancy Cedex, France

OBSERVATION : Une femme âgée de 78 ans consultait pour des nodules de perméation des membres inférieurs apparus 14 ans après le diagnostic de métastases osseuses fémorales et 23 ans après le diagnostic initial de mélanome cutané (MC). En 1990 elle présentait un mélanome du creux poplité, d'indice de Breslow à 0.98 mm, niveau III de Clark, sans ulcération traité par exérèse chirurgicale avec des marges non connues, et 12 cures de Dacarbazine. Le scanner thoraco abdomino pelvien d'évaluation ne montrait pas de lésion à distance. Un suivi annuel de 1990 à 1998 par imagerie était sans particularité. En Mars 1998, la patiente présentait des douleurs fémorales bilatérales avec envahissement osseux objectivé par IRM, et scintigraphie osseuse. Les biopsies osseuses fémorales confirmaient le diagnostic de métastases osseuses de mélanome cutané primitif. Un traitement par enclouages médullaires fémoraux, 10 séances de radiothérapie complémentaire, ainsi que 12 cures de dacarbazine et cisplatine avaient permis une rémission complète. Le bilan d'évaluation scannographique en 2001 montrait une stabilité des lésions osseuses fémorales, sans autre lésion à distance, avec disparition des douleurs. Le suivi annuel de 2001 à 2004 par imagerie était sans particularité. En avril 2012, elle consultait pour des nodules de perméation des membres inférieurs dont l'analyse histologique confirmait le diagnostic de métastases cutanées de mélanome primitif connu, sans argument pour un deuxième mélanome. La recherche du C-kit et de la mutation B-Raf était négative. Il n'y avait pas d'autre lésion à distance au scanner. Le morpho-tep confirmait la présence de multiples foyers hypermétaboliques sous cutanés des deux membres inférieurs. L'indication à la perfusion isolée de membre était retenue, avec une évolution favorable.

DISCUSSION : Les récurrences survenant avec un intervalle libre de plus de 10 et 15 ans sont respectivement décrites dans la littérature sous le terme de récurrences tardives et ultra-tardives. L'incidence des récurrences tardives dans le MC varie entre 0.9 à 7%. Les récurrences ultra-tardives de MC sont rares. Neuf cas ont été rapportés dans la littérature, dont un cas présentant une récurrence ultra-tardive de MC sous la forme de métastases péritonéales, 41 ans après le diagnostic de MC localisé. Un cas de métastase ultra-tardive de MC avec dissémination secondaire le long du trajet d'éveinage a également été décrit. Aucun facteur prédictif de métastase tardive de MC (âge moyen lors du diagnostic initial, site primaire lésionnel, sexe, indice de Breslow initial, forme clinique du MC) n'a été mis en évidence. Le mécanisme de dormance tumorale pourrait expliquer les métastases tardives de MC. Le pronostic des métastases tardives de MC dépend du site de récurrence. Les métastases locorégionales tardives de MC ont un bon pronostic (survie médiane de 50 mois). Celui des métastases tardives viscérales et à distance de MC est effroyable (survie médiane de 6 mois). Notre patiente présentait des métastases cutanées en transit 23 ans après le diagnostic initial de MC localisé du creux poplité ; mais surtout une survie sans récurrence exceptionnellement longue suite à des métastases osseuses de MC, habituellement de mauvais pronostic. Le rôle de la radiothérapie complémentaire et chimiothérapie adjuvante par dacarbazine et cisplatine a probablement contribué au bon pronostic de notre patiente, sans lien formellement établi. Ce cas souligne l'importance d'insister sur l'auto-surveillance auprès des patients et la vigilance des praticiens même après plus de 15 ans sans récurrence.

CONCLUSION : Il s'agit du premier cas de récurrence ultra-tardive (15 ans) suite à des métastases osseuses de MC.

P discuté - LYMPHOME T PERIPHERIQUE NON SPECIFIQUE PHOTOSENSIBLE : UNE PRESENTATION EXCEPTIONNELLE

M. REIGNEAU^a, E. REDON^a, S. BOLOGNA^b, C. BASTIEN^c, F. CHASTEL^a, A. BARBAUD^a,
JL SCHMUTZ^a

^a Dermatologie, ^b Hématologie, ^c Anatomopathologie, CHU Nancy, Nancy, France

Les lymphomes T périphériques non spécifiques (LTP-NS) sont caractérisés par un phénotype atypique ne les rapprochant d'aucun autre type de lymphome. Nous rapportons un cas d'association de photosensibilité et de LTP-NS.

Une femme de 62 ans consultait pour une dermatose photodéclenchée connue depuis 7 ans et permanente depuis 5 mois. Elle présentait une éruption érythémateuse infiltrée des zones photo-exposées, compatible avec une dermatite actinique chronique (DAC), des adénopathies cervicales et une hyperlymphocytose. La mesure de la dose érythémale minimale était effondrée. L'immunophénotypage en cytométrie de flux montrait une population lymphocytaire T atypique avec un caractère polyclonal (CD3+, CD5+, CD4+, CD8-, CD30- et un trou phénotypique des CD2 et CD7). L'histologie cutanée et ganglionnaire objectivait une infiltration lymphomateuse T atypique (CD30+, CD4-, CD8-) concluant à un LTP-NS avec localisation cutanée secondaire. La patiente était traitée avec succès par chimiothérapie puis auto-greffe de moelle osseuse.

La distinction entre DAC et lymphome cutané, en particulier le mycosis fungoïde (MF) est difficile en raison de similitudes cliniques et histologiques. A l'inverse de certains lymphomes T dont les MF, l'infiltrat lymphoïde présent dans la DAC est réactionnel, exprime surtout le CD3 et le CD8 et faiblement le CD4, avec des réarrangements polyclonaux des gènes du TCR γ . Ce qui n'était pas le cas chez notre patiente. De plus, Bisland et al ne montre pas d'augmentation du risque de malignité en particulier de lymphome dans une étude de 231 DAC comparées à la population générale. Ainsi, il semble improbable que notre patiente ait présenté une DAC qui se soit secondairement transformée en un lymphome T. Deux hypothèses diagnostiques étaient initialement évoquées chez cette patiente: un LTP-NS ganglionnaire et cutané ou un lymphome cutané T primitif CD30+ avec localisation secondaire ganglionnaire. La première était retenue devant la faible expression du CD4 et le faible épidermotropisme des lésions. Les LTP-NS sont des lymphomes périphériques agressifs rares représentant 25% des lymphomes malins non hodgkiniens de type T (LMNH-T) Ils sont caractérisés par un phénotype T CD4+/CD8-, la fréquente perte d'expression du CD5 et du CD7 et des réarrangements des gènes du TCR γ monoclonaux. Seuls quatre cas de lymphomes de Sézary, deux de MF et un de leucémie/lymphome T de l'adulte lié à HTLV1 ont été rapportés associés à une photosensibilité. La photosensibilité est une présentation inhabituelle de LMNH-T. Nous rapportons le premier cas de LTP-NS ganglionnaire et cutané photosensible mimant une DAC.

COMMUNICATIONS ORALES LIBRES ET DISCUSSION DE POSTERS

C.C. - LE VEMURAFENIB : UN NOUVEAU TYPE DE PHOTOTOXICITE UVA-DEPENDANTE

*P GELOT¹, H DUTARTRE¹, A KHAMMARI¹, A BOISROBERT¹, JM NGUYEN², C SCHMITT³,
JC DEYBACH³, S SEITE⁴, B DRENO¹*

1 Unité d'Oncodermatologie, CHU Nantes

2 Unité d'épidémiologie et biostatistique, CHU Nantes

3 Centre Français des Porphyrines, Hôpital Louis Mourier, Colombes

4 Laboratoire pharmaceutique La Roche Posay, Asnières

Le vemurafenib, inhibiteur spécifique de la protéine kinase BRAF, est une nouvelle thérapie ciblée du mélanome métastatique utilisée chez les patients porteurs d'une tumeur exprimant la mutation BRAF. Les effets secondaires cutanés sont fréquents notamment la photosensibilité présente dans 35 à 63% des cas. Le but de notre étude était d'explorer la photosensibilité du vemurafenib par la réalisation d'explorations photodermatologiques ainsi que d'évaluer l'effet préventif d'un produit de protection solaire et d'en préciser les mécanismes.

Dans cette étude prospective monocentrique, 18 patients (6 F, 12 H, âge moyen de 57 ans) avec un mélanome de stade IIIc non résecables ou stade IV ont été inclus. Une mesure de la Dose Erythémale Minimale polychromatique (DEM LT) et en UVA (DEM UVA) ainsi que des dosages de vitamine PP et porphyrines érythrocytaires ont été réalisés avant et à 2 mois de vemurafenib. Lors de l'initiation du traitement, une infirmière spécialisée éduquait les patients sur les risques de photosensibilité et les méthodes de photoprotection.

Les explorations photodermatologiques ont montré que la photosensibilité au vemurafenib était une phototoxicité UVA-dépendante. En effet, après 2 mois de vemurafenib, la DEM UVA était abaissée chez 17 patients sur 18 (5 à 20 J/cm²; moyenne 13 J/cm²) alors que la DEM LT était inchangée, les DEM initiales étant normales. 10 patients (55%) ont présenté un épisode de photosensibilité d'aspect clinique phototoxique. Les concentrations de vitamine PP étaient abaissées et celles de porphyrines augmentées après 2 mois de vemurafenib.

Notre étude confirme le mécanisme phototoxique UVA-dépendant en accord avec Dummer et al. Cette photosensibilité était particulière car l'érythème et les sensations de douleurs ou brûlures apparaissaient pendant l'exposition aux UVA contrairement aux phototoxicités habituelles où l'érythème apparaît de façon retardée de 12 à 24 heures après le test. De plus, à la différence de l'urticaire solaire, l'érythème n'était pas accompagné de prurit et persistait plusieurs jours. D'après les carnets de suivi, la survenue des épisodes de photosensibilité était liée à une mauvaise observance du PPS.

Notre étude confirme le risque élevé de photosensibilité induite par le vemurafenib par un mécanisme nouveau de phototoxicité UVA-dépendante d'apparition immédiate. Cette photosensibilité peut être prévenue par l'application de mesures strictes de photoprotection dont l'utilisation d'un produit de protection solaire de fort indice UVA.

C.C. - PHOTOSENSIBILITE : UN NOUVEAU SYMPTOME DU SYNDROME DE WOODHOUSE-SAKATI ?

AC Bursztejn, L Martin, B Leheup, Schmutz JL

Introduction. Le syndrome de Woodhouse-Sakati (WS) fut décrit pour la première fois en 1983. Il associe classiquement hypogonadisme, alopecie, diabète, surdité, retard mental et syndrome extrapyramidal (1). Récemment, des mutations de C2orf37 ont pu être formellement associées à ce syndrome. Nous en présentons un cas atypique chez un jeune homme de 21 ans.

Observation. Un jeune homme de 21 ans était adressé à la consultation de dermato-génétique en raison de lésions cutanées associées à un tableau de régression testiculaire. Il présentait une hypotrichie diffuse avec présence de quelques cheveux fins au niveau occipital, une absence de sourcils et de rares cils. On notait également, une photosensibilité avec lentiginose localisée aux zones découvertes ainsi que sur des zones bien circonscrites au niveau du tronc. Le patient présentait une atrophie cutanée avec lipodystrophie : lipoatrophie distale des 4 membres, excès adipeux du tronc. Enfin, il existait un aspect ichtyosiforme des membres inférieurs et une hyperkératose sur des zones de frictions (articulations métacarpo-phalangiennes, coudes). Le patient était issu d'un mariage non apparenté et appartenait à la communauté de gens du voyage. Au niveau morphologique il présentait un visage allongé, triangulaire, avec front haut et large ainsi qu'un nez fin aux bords parallèles. Par contre, il n'avait ni anomalie unguéale, ni anomalie dentaire, pas d'atteinte neurologique, ni de déficit intellectuel, ni surdité.

Devant l'aspect morphologique et les origines du patient, le diagnostic de syndrome de WS a été évoqué. L'analyse moléculaire est en cours.

Discussion. Le syndrome de WS est une maladie génétique autosomique récessive rare. Depuis la description initiale, une cinquantaine de cas ont été rapportés dans la littérature. La majorité des patients sont originaires d'Arabie saoudite. Il existe une importante variabilité inter et intrafamiliale avec notamment, une pénétrance incomplète des symptômes chez les sujets jeunes. Hormis l'alopecie prédominant au niveau temporal, peu de signes dermatologiques sont décrits au cours de ce syndrome. Récemment, Habib et al. ont rapporté un vieillissement prématuré de la peau chez la moitié de leur patients (2). Chez le patient présenté ici, il n'existait pas d'authentique poikilodermie, en l'absence de télangiectasies. Pourtant l'aspect clinique des lésions de photosensibilités pouvait faire évoquer d'autres syndromes du vieillissement prématuré tels que le syndrome de Rothmund-Thomson ou le syndrome de Bloom.

Conclusion. Le rôle et la fonction du gène C2orf37 restent encore à découvrir. Cela permettra certainement, à terme, de mieux comprendre les parent s entre différents syndromes et les variabilités phénotypiques inter et intrafamiliales.

Références.

1. Ben-Omran T, Ali R, Almureikhi M, Alameer S, Al-Saffar M, Walsh CA, et al. Phenotypic heterogeneity in Woodhouse-Sakati syndrome : two new families with a mutation in the C2orf37. *Am J Med Genet A* 2011;155:2647-53.
2. Habib R, Basit S, Khan S, Khan MN, Ahmad W. A novel splice site mutation in gene C2orf37 underlying Woodhouse-Sakati syndrome in a consanguineous family of Pakistani origin. *Gene* 2011;490:26-31.

C.C - UNE ERUPTION EN PELERINE.

E Deveza (1), F Vitte (2), J Raffoul (2), C Monnin (2), AS Dupond (3).

(1) Service de Dermatologie, CHU Besançon, 25000 Besançon

(2) Service d'Anatomie Pathologique- Centre hospitalier Belfort/Montbéliard, 90016 Belfort

(3) Service de Dermatologie- Centre hospitalier Belfort/Montbéliard, 25209 Montbéliard

Observation : Nous rapportons le cas d'un patient de 76 ans, traité par Coveram, Eupressyl, Lasilix, Digoxine, Minisintrom, Ciprofibrate et Novonorm. Il consultait pour une éruption apparue en Juillet 2012, en pèlerine, du haut du dos et du décolleté. Elle était asymptomatique, faite de macules érythémateuses, d'évolution centrifuge, donnant des plaques à centre clair, légèrement atrophiques et hypo pigmentées. En histologie, dans le derme papillaire, on observait un granulome avec des macrophages (CD163+), des cellules géantes et des lymphocytes. Il n'y avait pas de vascularite. La coloration par l'Orcéine montrait une elastophagocytose, qui est la présence de fibres élastiques dans le cytoplasme des macrophages. Nous avons posé le diagnostic de granulome annulaire elastolytique à cellules géantes ou granulome actinique d'O'Brien [3].

Discussion : Le granulome actinique est défini comme une forme de granulome annulaire (GA) touchant les zones photo exposées [1]. Cette définition reste controversée, des travaux récents plaident pour deux entités distinctes avec des critères histologiques propres. Le GA est un granulome cutané palissadique entourant une zone de nécrobiose, le granulome actinique est caractérisé par l'elastophagie [2]. Pour notre cas les il y avait plusieurs hypothèses etiopathogéniques à discuter. Le granulome actinique peut être idiopathique. Il peut s'agir d'une réaction immunitaire à type de granulome à corps étranger visant à réparer les lésions induites par les UV. Ceci est conforté par la localisation, la présence de lymphocytes T CD4 et l'elastophagocytose [3]. On trouve dans la littérature une association plus fréquente du diabète et du cholestérol à ce type de granulome [4,5]. L'enquête de pharmacovigilance a rapporté l'introduction du Novonorm précédant l'éruption et celle du Coveram (coversyl et amlodipine) en avril 2012. Aucun cas n'est décrit sous Novonorm, il existe un cas de GA sous fibraté, une éruption type GA sous Amlor [6]. Sur une série de 20 granulomes cutanés médicamenteux, 6 étaient imputables aux inhibiteurs calciques (délai d'apparition allant jusqu'à 5 ans). Chez ce patient, un test thérapeutique à été réalisé, 3 mois après l'arrêt de l'Amlor (en février), il présentait une régression de l'éruption sur le décolleté, elle était stable dans le dos. Enfin nous avons évoqué une amélioration saisonnière durant l'hiver.

Conclusion : La place du granulome actinique au sein des granulomes annulaires reste un sujet de controverse. Les causes et facteurs déclenchants de cette pathologie reste discutés.

Bibliographie

- [1] Stein JA, Fangman B, Strober B. Actinic granuloma. Dermatol Online J. 2007Jan27;13(1)19.
- [2] Moguelet P, Vignon-Pennamen MD. Granulomes cutanés palissadiques. EMC 98-475-A-10.
- [3] Limas C. The spectrum of primary cutaneous elastolytic granulomas and their distinction from granuloma annulare: a clinicopathological analysis. Histopathology 2004,44,277-282.
- [4] Rangunatha S, Anitha B, Inamadar AC *et al*. Cutaneous disorders in 500 diabetic patients attending diabetic clinic. Indian J Dermatol. 2011Mar-Apr;56(2):160-164.
- [5] Wu W, Robinson-Bostom L, Kokkotou E *et al*. Dyslipidemia in granuloma annulare: a case-control study. Arch Dermatol. 2012oct;148(10):1131-6.
- [6] Lim AC, Hart K, Murrell D. A granuloma annulare-like eruption associated with the use of amlodipine. Australas J Dermatol(2002)43,24-27.

C.C. – URTICAIRE SOLAIRE SEVERE IDIOPATHIQUE ASSOCIEE A DES MANIFESTATIONS D'ANAPHYLAXIE DE GRADE III EN ECHEC THERAPEUTIQUE

Poreaux C (1), Le Treut C (1), Valois A (1), Barbaud A (1), Schmutz J.L (1)

Observation : Nous rapportons le cas d'une patiente de 33 ans qui présentait des lésions urticariennes depuis l'été 2011 lors de chaque exposition solaire. Cette symptomatologie, résistante aux anti-histaminiques fortes doses (desloratadine 20mg/j), motivait une consultation dans le service de Dermatologie au printemps 2012. A l'interrogatoire, elle n'avait pas d'antécédents personnels notables ni atopiques. On retrouvait un tabagisme actif à 25 cigarettes par jour. Elle prenait une contraception oestro-progestative par lévonorgestrel et éthinylestradiol qui avait été interrompue sans amélioration sur la symptomatologie. Les réactions érythémato-oedémateuses avaient lieu dans les secondes qui suivaient l'exposition solaire sur les zones photo-exposées, étaient précédées de sensations douloureuses et dysesthésiques et régressaient en 30 minutes. Le spectre solaire concerné comprenait la lumière visible et les UVA. Lorsque le temps d'exposition dépassait plusieurs minutes, l'urticaire solaire se compliquait d'angioedèmes et de malaise avec perte de connaissance. Les examens complémentaires confirmaient le caractère idiopathique de son urticaire solaire. Le test d'urticaire à la chaleur était négatif. La biopsie cutanée ne trouvait pas d'anomalie particulière. Sur le plan biologique, les porphyries érythrocytaires étaient normales, tout comme la tryptase sérique. Elle présentait une macrocytose isolée depuis de nombreuses années sans cause carencielle (VGM 103), des IgE totales à 429 UI/ml et une hypovitaminose D sévère. Le retentissement sur la vie quotidienne était majeur avec un DLQI à 22/30, des poussées quotidiennes compliquées d'angioedèmes derrière les vitres, responsables d'arrêts de travail prolongés. Les explorations photo biologiques trouvaient une DUM effondrée à 0.25 J/cm² en UVA en juillet 2012. Sur le plan thérapeutique, nous avons proposé une cure unique d'immunoglobulines intraveineuses polyvalentes à 2g/kg sur 48h. Les explorations photo biologiques retrouvaient une progression de la DUM en UVA à 0.55 J/cm² à 1 mois et à 0.8 J/cm² à 3 mois de la cure. Cela n'avait aucune traduction clinique, la patiente présentant toujours des manifestations d'urticaire en plaques quotidiennes compliquées par deux fois d'angioedèmes laryngés ayant nécessité le recours aux corticoïdes par voie générale lors de soins dentaires réalisés par le dentiste à la lumière bleue et lors de l'exposition aux ampoules halogènes de sa salle de bain. En conséquence, devant les récents cas publiés dans la littérature sur l'efficacité de l'omalizumab dans l'urticaire solaire résistante, nous avons proposé 3 cures espacées chacune de 4 semaines (1000 mg lors de chaque cure par voie sous cutanée). Lors de l'évaluation clinique, elle ne décrivait plus que 3 à 4 poussées par semaine. Lors de l'exploration photo biologique et de l'exposition à 0.8 J/cm² d'UVA, elle avait brutalement présenté des manifestations d'anaphylaxie grade III associant bronchospasme, chute tensionnelle à 6/5mmHg, FC à 130/min ayant nécessité l'injection de bétaméthasone 4mg, une oxygénothérapie au masque, un remplissage vasculaire puis l'administration d'adrénaline. Il n'y avait eu aucune réaction urticarienne sur la zone de peau exposée aux 0.8J/cm² en UVA. Les symptômes ont été d'emblée systémiques.

Discussion : L'urticaire solaire sévère idiopathique est rare et son traitement est mal codifié. Nous rapportons le cas d'une urticaire solaire de gravité exceptionnelle en échec des thérapeutiques récemment publiées. Le retentissement psychologique et professionnel est majeur. L'acquisition d'une tolérance par UVA-thérapie n'avait pas été retenue en raison de la DUM de départ extrêmement basse, des manifestations d'anaphylaxie de grade III et de l'éloignement géographique de la patiente. Plusieurs traitements ont été proposés dans les formes sévères résistantes mais il s'agit de séries limitées ou de cas isolés du fait de la rareté et de la variabilité des phénotypes de cette pathologie. L'efficacité des Immunoglobulines IV a été rapportée chez 13 patients sur 15 traités dans la littérature avec une amélioration rapide et durable. Nous ne l'avons pas constaté chez notre patiente tout comme avec l'anti-IgE omalizumab qui avait permis une amélioration rapide en 1 à 6 cures chez 4 des 5 patients traités. Le mécanisme physiopathologique reste inconnu. Il serait dû à une hypersensibilité de type I véhiculée par les IgE dirigées contre un photoallergène élaboré à partir d'une molécule actuellement non identifiée, présente dans la peau ou dans le sérum sous l'influence du spectre déclenchant. C'est dans cette hypothèse qu'on a été proposés dans des cas sévères les plasmaphèreses (6 patients répondeurs sur les 7 publiés), la photochimiothérapie

extracorporelle (1 seul cas) et la ciclosporine (1 seul cas publié avec une efficacité suspensive). L'alpha-MSH (Melanocyte-Stimulating hormone) a plus récemment été proposée dans le traitement de l'urticaire solaire et a permis chez cinq malades traités une augmentation de la DUM ainsi qu'une diminution de l'intensité de la réaction urticarienne. Elle n'est pas commercialisée en France. En l'absence de thérapeutique efficace dans l'urticaire solaire sévère, la prise en charge consiste essentiellement à prévenir l'exposition aux UV en conseillant le port de vêtements foncés couvrants, les écrans solaires 50+, l'équipement des vitres du domicile avec des films anti-UVA et UVB, traiter l'hypovitaminose D et organiser un soutien psychologique.

Conclusion : La prise en charge des urticaires sévères est encore mal codifiée et on peut espérer qu'à l'avenir, en connaissant mieux sa physiopathologie, notre arsenal thérapeutique donnera de meilleurs résultats.

C.C. - EFFICACITE DE LA PHOTOTHERAPIE DYNAMIQUE (PTD) DANS LE TRAITEMENT DES VERRUES VULGAIRES CHEZ L'IMMUNODEPRIME

F. GRANDEL-BROCARD, JF. CUNY, J. WATON, JL. SCHMUTZ

Service de Dermatologie – Hôpitaux de Brabois 54500 Vandoeuvre Les Nancy

Nous rapportons l'observation d'une patiente transplantée rénale, en impasse thérapeutique pour une volumineuse verrue du talon droit, traitée avec efficacité après 2 séances de PTD.

Observation : Une femme âgée de 54 ans, transplantée rénale en 1993, et 2002 présente depuis dix ans des verrues pour lesquelles de nombreux traitements locaux ont été essayés à plusieurs reprises sans résultats : solutions verrucides kératolytiques, imiquimod, cryothérapie, Efudix®salicylé. En 2006, la patiente est traitée par de la Bléomycine® au dermojet (4 séances), sans efficacité. Malgré la baisse de moitié du Prograf® et du Cellcept® en 2006 nous n'observons aucune amélioration. La verrue du talon droit est volumineuse, inconfortable et gêne la patiente lors de la marche avec difficultés pour se chausser (fig.1). Après un décapage à base de collodion élastique, d'acide lactique, d'acide salicylique et de vaseline salicylée à 30 %, nous réalisons une première séance de PTD en octobre et une deuxième séance en décembre 2007. Nous utilisons l'appareil de Waldmann Eclairage, la PDT 1200, avec l'application de méthyl aminolévulinate sous forme de crème 4 heures avant l'exposition à la lumière infrarouge (770 à 670 nm). Nous administrons la puissance de 80 J/cm² et jugulons la douleur par refroidissement au moyen de ventilateurs. L'hyperkératose est éliminée lors des décapages manuels jusqu'à observer une disparition complète de la verrue (fig.2).

Discussion : la PTD est utilisée dans le traitement des cancers cutanés non mélanocytaires mais les indications sont amenées à s'élargir vers d'autres dermatoses. Le principe de base est celui de la destruction sélective des cellules anormales des tissus cibles par une réaction chimique activée par l'énergie lumineuse. Le photosensibilisant le plus utilisé est le 5 alpha-aminolévulinique (Metvixia® seul disponible en France). La lumière rouge est préférée compte tenu de sa meilleure pénétration dans la peau. Les indications validées en France par l'AMM sont les traitements des kératoses actiniques, des carcinomes basocellulaires superficiels et des carcinomes épidermoïdes in situ. Concernant les infections à papilloma virus (HPV), la PTD a été évaluée dans les condylomes urétraux, montrant un taux de réponse de 95 % avec un taux de récurrence de 5 % à 6-24 mois (1). Les infections HPV les plus sévères comme les papillomatoses laryngées et un cas d'épidermodysplasie verruciforme ont été traitées par PDT systémique ou topique avec des améliorations notables. Concernant les verrues, les résultats sont très inconstants dus certainement à l'hyperkératose : des taux de rémission ont également été rapportés après une séance de PDT mais les études ont obtenu des taux d'efficacité de 56 à 100 % après plusieurs séances, meilleurs que ceux du placebo (placebo- PDT) ou de la cryothérapie pour les formes résistantes (2). Le problème reste la gestion de la douleur ce qui limite son utilisation notamment pour l'enfant. Dans tous les cas les lésions doivent être décapées avant le traitement. Des résultats positifs ont été rapportés pour le traitement de verrues plantaires résistantes avec 88 % de réponse complète et peu d'effets secondaires (2 à 3 sessions espacées de 2 à 4 semaines), ce qui nous a conduit à le proposer avec succès, malgré la poursuite des immunosuppresseurs.

Références :

- 1- Herzinger T, Wienecke R, Weisenseel P, et al. Clin exp Dermatol 2006 ; 31 :51-3
- 2- Stender IM, Na R, Fogh H, Glud C, Wulf HC. Lancet 2000 ; 355 :963-6

C.C. - ERYTHEME PIGMENTE FIXE SOLAIRE

Jeanmougin M, Manciet JR, Bagot M.

Hôpital Saint-Louis Paris

L'érythème pigmenté fixe (EPF) est défini comme une éruption récurrente laissant une pigmentation résiduelle et est considéré comme pathognomonique de toxidermie. Nous rapportons une observation d'un tableau d'EPF apparaissant après des expositions solaires et reproduit après irradiation UVA.

Observation :

Depuis 5 ans, ce patient de phototype IV, âgé de 64 ans, adepte du nudisme, voit apparaître lors d'expositions solaires estivales (côte d'azur, canaries), des plaques urticariennes des fesses, disparaissant en quelques jours en laissant des macules pigmentées. Les lésions récidivent chaque année en se multipliant. Actuellement, il existe une dizaine de macules pigmentées ovoïdes sur les fesses et la face postérieure des cuisses. L'examen histologique (juin 2011) est non spécifique, à type de lichénification inflammatoire. Le patient ne prend aucun médicament, ni complément alimentaire.

L'exploration photobiologique (appareil Waldmann UV 802 KL) montre :

- une DEM polychromatique normale (160mJ/cm²)
- un phototest polychromatique itératif (1 DEM x 3) sur la fesse droite négatif
- un phototest UVA itératif (7 J/cm² x 3) sur la fesse gauche positif avec induction d'un érythème infiltré le lendemain de chaque irradiation.

Commentaires :

Un tableau d'EPF peut apparaître après des expositions solaires et être déclenché après irradiation par des UV artificiels. Cette entité, différente de l'urticaire solaire fixe, est rapportée dans 4 observations chez des adultes avec une symptomatologie sémiologique comparable (1-4). Les explorations photobiologiques étaient normales en peau saine (1,4) mais reproduisaient l'éruption érythémato-oedémateuse quand les irradiations avaient lieu sur les sites lésionnels, 3 fois avec les UVB (2,3,4) pour des doses infra-DEM et 4 fois avec les UVA (1-4) pour des doses de 6 à 19J/cm².

1) Emmett E.A. Fixed long ultraviolet eruption. Arch Dermatol 1975; 111 : 212-4.

2) Langeland J. Exanthema fixum due to ultraviolet radiation. Acta Derm Venereol 1982; 62 : 169-71.

3) Del Rio E., Guimaraens D., Aguilar A et al. Fixed exanthema induced by ultraviolet radiation. Dermatology 1996; 193 : 54-5.

4) Valdivieso R., Canarte C. It is not a fixed drug eruption, it is a fixed "sunlight" eruption. Int J Dermatol 2010; 49 : 1421-3.

C.C. - TESTS DE PROVOCATION AVEC L'APPAREIL WALDMANN UV 802 KL

JEANMOUGIN M., MANCIET JR., BAGOT M.

Nous rapportons notre expérience (janvier 2010-mars 2013) de 190 malades suspects de photodermatose, ayant bénéficié d'une exploration photobiologique à l'aide de l'appareil de photodiagnostic Waldmann UV 802 KL.

Matériel et méthode

- Le diagnostic clinique de la photodermatose était envisagé par l'interrogatoire et l'examen clinique comme très vraisemblable : A, vraisemblable : B, plausible : C, douteux : D, ou exclu : E.
- L'appareil Waldmann UV 802 KL comprend un module d'irradiation équipé de 2 lampes fluocompactes : 36 W UVB/UV6 (280-360 nm, pic à 324 nm), 36W UVA/PUVA (320-410 nm, pic à 355 nm) et un système de mesure Variocontrol contrôlant la fermeture programmée de 6 clapets.
- Les résultats des tests photobiologiques (tests de Saidman polychromatique et A, phototests itératifs polychromatiques(PIP) et UVA (PIA), photopatchtests (PPT)) étaient classés comme positifs : I, douteux : II ou négatifs : III. Leur pertinence par rapport aux données cliniques était considérée comme très bonne : 1, bonne : 2 ou mauvaise : 3.

Résultats

- Dans 27 cas suspects d'urticaire solaire (12 A, 8B, 4C, 2D, 1E), les tests de Saidman polychromatiques (7 fois), UVA (11 fois) et visible (1 fois) ont reproduit l'éruption dans 12 sur 20 cas (60%) où la symptomatologie était très évocatrice d'urticaire solaire, avec une pertinence de 1.
- Dans 37 cas suspects de lucite polymorphe (12A, 16B, 7C, 2D), le PIP (1-1,5 DEM x 3, dos) était nettement positif 22 fois et douteux 6 fois, associé à une discrète positivité du PIA dans 10 cas, avec une pertinence de 1 dans 27/35 cas.
- Dans 46 cas de LEB « clinique » (7A, 23B, 13C, 3D), le PIA (8 J/cm² x 3, décollété) était positif 15 fois et douteux 8 fois (23 négatifs), associé à un PIP douteux 2 fois. La pertinence est de 1 dans 21/43 cas.
- Parmi les 12 cas suspects de photosensibilisation médicamenteuse systémique (2 A, 3B, 3C, 4D), les PPT n'étaient positifs que dans 4 cas de photosensibilisation vraisemblable (2A,2B) au Bactrim® (sulfanilamide 5%, PPD 1%), au Captéa®, au kétoprofène, au fénofibrate et négatifs dans 8 cas (1B, 3C, 4D).
- Pour 14 cas de photosensibilité rémanente (4A, 7B, 3C), l'effondrement de la DEM polychromatique (13 fois) et de la DEMA (13 fois) a permis de retenir le diagnostic de dermatite actinique chronique.
- Parmi les 25 cas suspects de photoallergie de contact, la pertinence est excellente pour 10 cas de dermite de contact (10A) à un gel de kétoprofène (9 Kétum®, 1 Profenid® avec PPT positifs 10 fois (10 UVA, 6 UVB) et photoallergie croisée avec les benzophénones (5/10), l'octocrylène (4/7), le fénofibrate (4/8) et le diclofénac (2/8). Sur 15 cas de suspicion d'allergie aux produits solaires (9A, 5B, 1D), les PPT ont identifiés dans 12 cas les filtres responsables (7 benzophénone 3, 6 octocrylène, 3 dibenzoylméthane) avec photoallergie croisée au kétoprofène (7/12) et dans un cas les parfums.
- Dans 8 cas de « photosensibilité phobique » (1C, 7D), l'exploration est restée négative, en dehors d'un cas de PIP douteux.
- Dans 1 cas de prurigo actinique, le PIA a reproduit l'éruption.

Commentaires

Au vu de notre expérience, l'appareil Waldmann UV 802 KL paraît adapté pour l'exploration photobiologique en permettant de photo-déclencher les critères « photobiologiques » des photodermatoses :

- par les tests de Saidman B et A pour affirmer une urticaire solaire (sensibilité 60%, spécificité 100%) ou une dermatite actinique chronique,
- par le PIP (UV6) pour confirmer une lucite polymorphe (sensibilité 77,1%, spécificité 100% hors Jessner Kanoff),
- par le PIA : positivité en faveur d'une LEB (sensibilité 48,8%, spécificité 100% si PIB négatif),
- par les photopatchtests pour prouver la responsabilité d'un allergène exogène, particulièrement dans les photoallergies de contacts.

C.C. - LE ROLE DE L'HELIODERMIE DANS LA DERMATOSE EROSIVE ET PUSTULEUSE DES JAMBES (DEPJ).

C Brouillard¹, F Truchetet¹

¹Service de Dermatologie du CHR de Metz-Thionville

Introduction : La DEPJ est une entité clinique associant pustules, croûtes et érosions, siégeant préférentiellement sur le tiers moyen de la face antérieure de jambe et souvent bilatérale. Son principal diagnostic différentiel est la pemphigoïde bulleuse.

Observation

Il s'agissait d'une femme de 82 ans, présentant une insuffisance veineuse chronique et de multiples érosions des membres inférieurs, sensibles et bilatérales, associées à des pustules. La peau était fine et atrophique sur l'ensemble des faces antérieures des jambes. Le diagnostic de DEPJ était porté.

Discussion : La DEPJ, décrite en 1987 par Lanigan et Cotteril, survient préférentiellement chez la femme âgée. Plusieurs facteurs associés ont été décrits tels que l'atrophie cutanée, l'insuffisance veineuse chronique, les traumatismes locaux. Les rôles de la carence en zinc, de la compression veineuse et des infections fongiques sont discutés. La localisation préférentielle de la DEPJ sur les faces antérieures de jambes de femmes âgées, plus exposées au UV soulève l'influence de l'héliodermie. L'existence chez les patients atteints de DEPJ de plusieurs cas de carcinomes épidermoïdes dont la prévalence semble élevée (23%) renforcent cette hypothèse. Le rôle de l'héliodermie est également souligné par la description d'un cas de dermatose érosive et pustuleuse du scalp (DEPS) associée à une DEPJ. En effet, ces pathologies sont proches cliniquement et histologiquement et surviennent sur un tégument atrophique, exposé au soleil, et se compliquent toutes deux de kératoses actiniques et de carcinomes. Les remaniements fibro-inflammatoires de l'héliodermie pourraient favoriser la DEPJ. Sur le plan thérapeutique, la DEPJ est très corticosensible, corticodépendante et la durée de traitement est souvent prolongée. Une alternative classique est l'emploi de tacrolimus. La photothérapie dynamique (PDT) a été récemment employée, permettant à la fois une épargne cortisonnée mais également de prendre en charge la pathologie précancéreuse dans un contexte d'héliodermie. Cette méthode a été employée sur de très faibles effectifs avec des résultats mitigés : parfois couronnée de succès, parfois pourvoyeuse de poussées dans la DEPS.

Conclusion : L'héliodermie semble favoriser la DEPJ. Les dermocorticocoides sont le traitement de première intention mais ils sont délétères sur un tégument déjà atrophique. Le tacrolimus est efficace mais limité par son rôle carcinogène. Ainsi, la PDT pourrait être une alternative intéressante qui reste à évaluer.

**P discuté - EFFLORESCENCE DE KYSTES DU CUIR CHEVELU SOUS
VEMURAFENIB APRES EXPOSITION SOLAIRE ET RADIOTHERAPIE ENCEPHALIQUE :
ATTENTION A LA PHOTOSENSIBILISATION ET A LA RADIOSENSIBILISATION !**
*M. REIGNEAU^A, F. GRANEL-BROCARD^A, L. GEOFFROIS^B, AS BAUMAN^C, P. TRECHOT^d, A.
BARBAUD^A, JL. SCHMUTZ^A*

Introduction : Le vémurafenib, un inhibiteur de BRAF indiqué dans le traitement des mélanomes métastatiques ou inopérables porteurs de la mutation BRAFV600E est associé à de nombreux effets indésirables cutanés à type d'éruption, de photosensibilité, de papillomes verruqueux, de kératoacanthomes voir de carcinomes épidermoïdes. Nous rapportons un cas d'efflorescence de kystes miliaires particulièrement importante du cuir chevelu et du front dans les suites d'une réaction de photosensibilité et de radiothérapie encéphalique.

Observation : M. X, 52 ans, était traité en 2008 pour un mélanome nodulaire ulcéré, d'indice de Breslow 1,46 mm de la région axillaire droite. En 2012, il présentait une évolution métastatique multi viscérale, avec notamment 4 métastases cérébrales, compliquées d'un tableau d'hypertension intracrânienne. La plus large mesurait 2 cm de diamètre. La recherche de mutation BRAF était positive et un traitement par vémurafenib 1920 mg/j était débuté mi-avril 2012, suivi d'une irradiation encéphalique in toto fin avril 2012. Un mois plus tard, il développait un érythème des zones photo exposées et un œdème induré du front et du cuir chevelu suite à une courte exposition solaire, suivi une semaine plus tard de la survenue de milliers de kystes miliaires parfois confluent. La topographie des lésions était bien limitée à la zone précédemment exposée au soleil et à la radiothérapie, suggérant le rôle inducteur des UV et de la radiothérapie. La biopsie cutanée révélait des kystes infundibulaires. L'impact sur la qualité de vie du patient était majeur. Un traitement local par rétinoïdes topique était proposé. Le vémurafenib était arrêté pendant 5 jours, jusqu'à amélioration des symptômes, puis repris avec une réduction de dose de 50%. Deux semaines plus tard, l'ensemble des lésions avait disparues.

Discussion : La photosensibilité induite par le vémurafenib concerne le spectre des UVA essentiellement et peuvent être responsables de réactions de photosensibilités sévères. Peu de données en revanche concerne à ce jour le risque lié à l'association de la radiothérapie et du vémurafenib : deux cas de radiodermites sévères et un cas de dermatite de rappel de rayonnement ont été rapportés à ce jour. La survenue de kystes est rapportée en début de traitement par vémurafenib mais la présentation clinique de notre patient et la chronologie suggère un phénomène de Koebner induit par l'exposition solaire et la radiothérapie cérébrale. Il est intéressant de noter que les kystes, les kératoacanthomes et les carcinomes épidermoïdes survenant sous vémurafenib, forment un continuum en lien avec l'activation paradoxale de la voie des MAP-kinases dans les kératinocytes non porteurs de la mutation BRAF. Notre observation suggère que les radiations et les UV pourraient aggraver ce phénomène. L'intensité et le retentissement psychosocial des lésions a conduit à interrompre transitoirement le traitement par ailleurs efficace sur le contrôle tumoral. Ces données incitent à la prudence : les mesures de photo protection doivent être renforcées et l'arrêt du vémurafenib dans la période encadrant la radiothérapie discuté.

P discuté - PHOTOTHERAPIE DYNAMIQUE (PTD)
DANS LE TRAITEMENT DU PSORIASIS : pas si inefficace que ça...
F. GRANDEL-BROCARD, JF. CUNY, AC. BURSZTEJN, A. BARBAUD, JL. SCHMUTZ
Service de Dermatologie – Hôpitaux de Brabois 54500 Vandoeuvre Les Nancy

Introduction : La PTD est utilisée depuis de nombreuses années pour le traitement des cancers cutanés et de lésions précancéreuses, mais aussi dans d'autres pathologies bénignes. Nous souhaitons rapporter notre expérience dans le traitement du psoriasis.

Observation : Mr V. Bonifacio, né en 1947 est suivi pour un psoriasis accompagné de rhumatisme psoriasique. Il a des antécédents marqués par une hypertension artérielle et une chorioretinopathie de Birdshot diagnostiquée en 2000, actuellement stable. Il prend des anti-inflammatoires non stéroïdiens et il applique des topiques (Daivonex, Diprosalic, Daivobet). Une photothérapie UVB TL 01 a été débutée en 2005, permettant une bonne amélioration des lésions, mais il a été observé une récurrence dès l'arrêt des séances. Le patient se dit très gêné par une plaque latéro-externe du membre inférieur gauche, particulièrement rebelle et prurigineuse (figure 1). Nous avons convenu de traiter par PTD cette plaque réfractaire et nous avons réalisé cinq séances au rythme d'une par mois avec une douleur acceptable. Nous avons observé une amélioration avec régression du prurit, de l'érythème ainsi que de l'infiltration de la plaque (figure 2). Il n'y a eu aucun effet indésirable local, ni systémique et le patient est satisfait du résultat esthétique.

Discussion : La PTD utilise un composé non toxique appelé photosensibilisant qui se concentre préférentiellement dans les tissus cibles ; ces derniers sont ensuite exposés à une source lumineuse. Cette photo activation du sensibilisant conduit à la formation de radicaux libres et à la mort cellulaire. Dans le service, nous utilisons la lampe Waldmann (PDT 1200) ainsi qu'un dérivé méthyle ester de l'acide aminolévulinique topique, le Metvixia®. Le photosensibilisant est appliqué sous occlusion pendant trois à quatre heures et la zone est recouverte par un film de polyuréthane transparent. Nous exposons ensuite la zone à traiter à la lumière rouge (670 à 770 nm) et nous administrons la puissance de 80 Joules/cm². La douleur est jugulée grâce à un refroidissement au moyen de ventilateurs externes. Seules de petites séries de cas ou études pilotes ont été publiées avec un taux de réponse variant de 5 à 100 % après des séances uniques ou répétées (jusqu'à 12) avec des douleurs importantes et des taux de récurrence élevés parfois seulement au bout de 15 jours. La littérature montre donc des résultats peu probants avec souvent des patients qui abandonnent cette prise en charge en raison des douleurs pendant les séances (1), ce qui n'a pas été le cas pour notre patient. De façon récente, un article a fait la revue de la littérature dans cette indication ; là encore l'effet indésirable majeur reste la douleur et les sensations de brûlure qui peuvent être expliquées par la stimulation nerveuse et/ou les dommages tissulaires. Pour réduire ces douleurs, il est possible d'utiliser des ventilateurs externes, la vaporisation d'eau fraîche ou une prémédication par antalgiques ou benzodiazépines. Au travers de cette grande revue de la littérature (2), la PDT reste un traitement potentiel pour le psoriasis rebelle aux autres thérapeutiques avec comme avantage, sa sélectivité et surtout l'absence de risque de carcinogénèse.

Conclusion : La PTD a une place dans notre arsenal de thérapeutique en relais, ou en association avec d'autres traitements efficaces contre le psoriasis.

Bibliographie : 1. FRANSSON J, ROS AM. Clinical and immunohistochemical evaluation of psoriatic plaques treated with topical 5-ALA PDT. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2005; 21 : 326-32
2. TANDON YK, YANG MF, BARON ED. Role of photodynamic therapy in psoriasis: a brief review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2008; 24 : 22-30

VENDREDI 7 JUIN APRES-MIDI

OCTOCRYLENE : LE POINT EN 2013

Martine Avenel-Audran L'UNAM Université, Hôpital d'Angers, Service de dermatologie

Depuis la publication des 50 premiers cas en 2010 (1), l'allergie à l'octocrylène (OC) est bien connue et caractérisée. Elle touche une population ciblée. La majorité des cas sont des adultes dont 88% ont un antécédent de photoallergie au kétoprofène (KP). La clinique est celle d'un eczéma photoallergique touchant les parties exposées au soleil sur lesquelles a été appliqué un produit de protection solaire (PPS) contenant de l'OC. Les photopatch tests (PPT) à l'OC sont positifs de même qu'au PPS utilisé quand il est testé. Lorsque que les PPT à l'OC sont effectués à titre systématique chez les patients photoallergiques au KP, un bon nombre d'entre eux (64%) ont des PPT positifs, mais pas toujours pertinents. La deuxième population, plus restreinte, est celle des enfants, qui eux, présentent plus volontiers un eczéma de contact avec des PT positifs pour l'OC et le PPS utilisé. Ce qui est frappant c'est le très jeune âge de ces enfants : 77 % voient débiter cet eczéma avant 5 ans et 36% avant 2 ans. Ceci s'explique sans doute par une utilisation très précoce des PPS chez les tout-petits. La molécule d'OC a deux sites électrophiles susceptibles d'interagir avec les protéines épidermiques et, chimiquement, l'OC a donc les attributs d'un allergène. Mais, il reste des zones d'ombre, car il n'y a toujours pas d'explication certaine à cette fréquente association photallergie au KP et photoallergie à l'OC. A la différence de la benzophénone-3 et des fibrates qui ont en commun avec le KP un noyau benzophénone expliquant de possibles réactions croisées, l'OC n'a pas de parenté chimique avec le KP. L'hypothèse d'une modification des protéines épidermiques persistante après photoréactivité avec le KP a été avancée (2). Ceci pourrait expliquer que d'autres molécules sans parenté chimique avec le KP puissent donner des PPT positifs chez les patients photoallergiques au KP, comme c'est le cas pour l'OC, mais aussi pour l'alcool cinnamique, le mélange de parfums, le fentichlor...Enfin, l'avancée intéressante est la mise à disposition depuis 2 ans de PPS efficaces ne comportant pas d'OC. Ainsi, enfants et patients (photo)allergiques au KP peuvent bénéficier d'une bonne photoprotection. En dehors de cette population à risque, il importe de rappeler que l'OC a des qualités qui justifient la poursuite de son utilisation. Grâce à son spectre large, sa résistance à l'eau et son pouvoir stabilisateur d'autres filtres, en particulier du butylméthoxydibenzoylémthane, seul filtre UVA, il contribue à l'efficacité des PPS à fort indice de photoprotection.

Références

1. Avenel-Audran M., Dutartre H, Goossens A, Comte C et al. Octocrylene: An emerging (photo)allergen. Arch Dermatol 2010; 146: 1-5.
2. Karlsson I Chemical and Dermatological Aspects of UV-absorbing Compounds Doctoral Thesis Göteborg University 2011

QUOI DE NEUF EN PHOTOALLERGIE MEDICAMENTEUSE ?

Pr Annick BARBAUD - Service de Dermatologie – CHU NANCY

Université de Lorraine – 54500 – Vandoeuvre les Nancy

I – Photoallergies de contact.

Une étude multicentrique européenne a été réalisée en testant une batterie de 26 molécules irradiées à 5 joules/cm² chez des patients suspects de photoallergie recrutés dans 30 centres européens différents. 1031 patients ont été inclus (715 étaient des femmes, (69%), 739 provenaient de centres britanniques. Parmi eux, 200 sujets ont eu des réactions avec au total 346 patch tests positifs. Chez les patients ayant l'application des photopatch tests durant 24h avant irradiation, le pourcentage ayant des photopatch positifs était de 14%, tandis qu'il était de 30% chez ceux chez lesquels les photopatch tests avaient été appliqués pendant 48h avant l'irradiation. Ceci fait supposer une plus grande sensibilité des photopatch tests (ou une plus grande phototoxicité) lorsque ceux-ci sont laissés en place 48h. Les allergènes les plus souvent retrouvés avec photopatch tests positifs étaient le kétoprofène (128 cas), l'étofénamate (59 cas avec peut être parmi eux un nombre de patients ayant des réactions phototoxiques et non photoallergiques), l'octocrylène (41 cas), la benzophénone 3 (37 cas). Cette étude montrait également que dans 48 cas les photopatch tests étaient retrouvés avec des produits personnels apportés par le patient, avec des réactions aux écrans solaires utilisés dans 30 cas, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) appliqués dans 8 cas. Ceci a conduit l'European Society of Contact Dermatitis à proposer des recommandations pour la réalisation d'une batterie standard des photopatch tests en 2013. la batterie recommandée comporte 20 molécules. Une batterie d'ajout comportant 15 molécules est proposée. Par contre par rapport à des batteries plus anciennes 26 molécules dont le musk ambrette ou le fentichlor ne sont plus recommandés. Comme dans les conclusions de l'étude multicentrique européenne les produits suspectés apportés par les patients doivent aussi être testés.

L'étude multicentrique européenne retrouvait donc une grande fréquence de photoallergie au kétoprofène avec une association non exceptionnelle avec des photopatch tests positifs à l'octocrylène. Une étude pharmacologique analysé les effets de l'association d'un écran solaire, le butylmethoxidibenzoyl méthane (BMDDBM) à un gel de kétoprofène avec l'objectif de diminuer le risque de photosensibilisation par cet AINS et même voir s'il pourrait être d'une quelconque utilité chez des patients déjà photosensibilisés au kétoprofène. Sur les photopatch tests, il n'y avait pas de réaction croisée entre kétoprofène et BMDDBM suggérant l'absence de photoréactivité croisée entre les deux molécules, par ailleurs l'adjonction de BMDDBM ne perturbait ni l'absorption de kétoprofène ni son action anti-inflammatoire. L'ajout de BMDDBM dans les topiques contenant du kétoprofène pourrait donc diminuer le risque de photosensibilisation par l'AINS. Par contre, il n'est d'aucune utilité chez les patients déjà sensibilisés au kétoprofène. Il faut malgré tout se souvenir que l'application de gel de kétoprofène sous pansement ne prévient pas certains cas de photosensibilisation systémique à cet AINS. Ce risque n'était pas évalué par cette étude.

Les gels anti-prurigineux contenant de l'isothipendyl chlorhydrate contenue par exemple dans l'Apaisyl gel® peuvent être photosensibilisants avec photopatch tests positifs après irradiation par UVA.

La chlorpromazine est un photoallergène bien connu. De nouvelles sources d'exposition exposant à des pulpites par photoallergie à la chlorpromazine doivent être connues. Il s'agit de photoallergies localisées aux dernières phalanges chez des personnes préparant des médicaments pour un membre de leur famille, qu'il s'agisse de l'administration de gouttes de chlorpromazine ou de l'écrasement de comprimés de chlorpromazine. Trois cas de pulpites ont été rapportés. Enfin, dans les photoallergènes phototoxiques de contact, en cas de voyage en Nouvelle-Zélande, le ficus pumila peut être photosensibilisant avec des photopatch tests positifs sans réaction croisée avec le ficus benjamina.

II – Les urticaires solaires.

Les urticaires solaires sévères résistantes aux anti-histaminiques ont fait l'objet de quelques publications avec des traitements d'exception qu'il s'agisse de la ciclosporine, de 13 succès chez 15 patients traités par immunoglobulines intraveineuses, de plasmaphérese (5 cures sur

10 jours) avec de bonnes réponses dans 6 cas sur 7. Une biothérapie anti-IgE (Omalizumab, Xolair®) a été essayée dans 5 cas à raison de 150 à 400 mg toutes les 2 à 4 semaines en 4 cures. 4 patients sur 5 ont eu un résultat favorable.

III – Photosensibilité médicamenteuse systémique.

Le vémurafénib entraîne des photosensibilisations qui peuvent être sévères. La recommandation est de supprimer toute exposition solaire durant le traitement avec information des patients sur la nécessité de porter des vêtements couvrants, des lunettes de soleil de catégorie 3 au moins, d'utiliser un écran solaire d'indice de protection maximale à large spectre UVA et UVB et un baume protecteur solaire pour les lèvres durant le traitement et 5 jours après l'arrêt de celui-ci. Le traitement doit être interrompu en cas de réaction de grade III, à savoir un érythème sur plus de 30% de la surface corporelle avec phlyctènes, ou nécessitant une corticothérapie orale ou d'analgésique puissant. La phototoxicité du vémurafénib est située principalement dans le spectre des UVA. Nous venons par ailleurs de rapporter un cas d'efflorescence de kystes kératosiques sur le site antérieur d'une radiothérapie chez un patient sous vémurafénib faisant évoquer un phénomène de « recall dermatitis » peut être aggravé par une phototoxicité de la biothérapie.

Parmi les anti-viraux, le voriconazole est connu pour sa photo-carcinogénèse, mais également sont potentiel phototoxique. Cette phototoxicité peut s'accompagner de lentigos apparaissant dans les deux ans qui suivent, sur des zones antérieurement atteintes par l'éruption phototoxique. Chez l'enfant, l'incidence des réactions phototoxiques au voriconazole est de 33% et elle serait dose dépendante avec un risque accru en cas de dose supérieure ou égale à 12 mg/kg et par jour.

Le ténofovir disoproxil fumarate, inhibiteur de la reverse transcriptase qui est une pro-drogue du ténofovir peut entraîner une photosensibilisation chez les patients VIH +. Les photopatch tests avec le médicament dilué à 10% dans la vaseline irradié à 10 joules d'UVA par cm² peuvent être positifs.

Nous avons observé dans sa phase de pré commercialisation une chute majeure de la dose érythémale maximum chez une patiente avec hépatite C traitée par télaprévir.

Le risque phototoxique de médicaments plus anciens a été évalué dans des publications récentes. Lors d'une cure chirurgicale d'une hyperparathyroïdie, une phototoxicité est survenue sur le site opératoire. Un repérage chirurgical avait été fait par injection de bleu de méthylène et le site opératoire avait été éclairé avec une lampe LED (Light Emitting Diode). L'analyse du spectre d'émission de la lampe LED était puissant dans le bleu ce qui a probablement, sur le site éclairé par la lampe LED, activé le bleu de méthylène aboutissant à une réaction phototoxique. Mais souvenons nous que le bleu de méthylène est une phénothiazine !

Les gliptines peuvent induire des angiédèmes pharmacologiques, mais elles pourraient être responsables de photosensibilités déclenchées comme cela a été rapporté avec la sitagliptine. Dans cette observation, l'éruption photodéclenchée a régressé très lentement après l'arrêt de la gliptine ce qui peut faire discuter la responsabilité du médicament dans cette dermatose. A l'occasion de l'observation d'un lupus induit par les inhibiteurs de recapture de la sérotonine, une revue de la littérature a été faite sur le potentiel phototoxique de ces médicaments neurotropes avec 14 cas recensés dans la littérature, dont 5 cas avec des photopatch tests positifs, 1 cas de pustulose exanthématique aigue généralisée limitée aux zones photoexposées.

La fréquence d'éruption phototoxique de la ciprofloxacine chez des patients atteints de mucoviscidose a été évaluée par un questionnaire envoyé chez 105 patients. Parmi 99 réponses analysables, 48 patients rapportaient une suspicion de photosensibilisation à la ciprofloxacine. Un effort doit être fait vis-à-vis de l'information concernant la protection solaire chez ces patients puisque parmi les 48 ayant eu une phototoxicité, seuls 38 (79%) avaient reçu une information préalable sur la nécessité de protection solaire lors de la prise de cet antibiotique.

Name of agent (INCI name for UV absorbers)	Concentration and vehicle
Butyl methoxydibenzoylmethane	10 % pet
Benzophenone-3	10 % pet
Benzophenone-4	2 % pet
Octocrylene	10 % pet
4-Methylbenzylidene camphor	10 % pet
Ethylhexyl methoxycinnamate	10 % pet
Isoamyl-p-methoxycinnamate	10 % pet
PABA	10 % pet
Methylene <i>bis</i> -benzotriazolyl tetramethylbutylphenol	10 % pet
<i>Bis</i> -ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine	10 % pet
Drometrizole trisiloxane	10 % pet
Terephthalylidene dicamphor sulfonic acid	10 % aqua
Diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate	10 % pet
Ethylhexyl triazone	10 % pet
Diethylhexyl butamido triazone	10 % pet
Ketoprofen	1 % pet
Etofenamate	2 % pet
Piroxicam	1 % pet
Benzydamine	2 % pet
Promethazine	0.1 % pet

Batterie standard des photopatch-tests 2013
(d'après Gonçalo M. et al. Contact Dermatitis 2013, 239-43)

UV index

Emmanuel MAHE, Service de Dermatologie, Hôpital Victor Dupouy, Argenteuil

L'indice universel de rayonnement UV solaire (IUV) est un outil destiné à la communication vers le grand public ; il évalue une intensité érythémale. Il a été élaboré pour pouvoir « sensibiliser le public et ... alerter la population sur la nécessité de prendre des mesures de protection en cas d'exposition au rayonnement UV ». Sa création résulte d'un travail commun entre l'OMS, l'UNEP, la WMO et l'ICNIRP. Il exprime la puissance érythémale du rayonnement UV du soleil (longueur d'ondes : 290 à 400 nm), mesurée en watts par mètre carré et multipliée par 40 (convention internationale). On met l'accent sur sa valeur maximale, qui pour une journée donnée est atteinte par temps clair (absence de nébulosité), au cours des heures qui précèdent et suivent le midi solaire (angle solaire maximal). La diffusion de l'IUV devrait s'accompagner de conseils de photoprotection.

L'IUV peut être prévisionnel (prévisions météorologiques) ; il est alors exprimé en conditions de ciel clair, ou directement calculé en temps réel. Son évaluation se fait le plus souvent par modélisation de mesures satellitaires. Météo-France utilise ainsi le modèle de chimie atmosphérique à grande échelle (MOCAGE). C'est un modèle de chimie transport (MCT) tridimensionnel, multi-échelles, stratosphérique et troposphérique. La principale limite de ces évaluations est que leur fiabilité est très bonne en ciel clair, mais plus modeste en cas de nuages. Des mesures peuvent aussi être faites au sol par différents appareils de mesures (spectromètre, pyranomètres, capteurs individuels. . .). Ces mesures sont réalisées en temps réel et fiables dans toutes les conditions météorologiques, notamment sous les nuages et à l'ombre, puisqu'elles intègrent les rayonnements direct et indirect.

Comme nous l'avons montré dans deux études récentes (Isvy A, J Eur Acad Dermatol Venereol 2013 ; Sin C, Ann Dermatol Venereol 2013), l'IUV est méconnu par les professionnels de santé – étudiants en médecine et dermatologues : méconnaissance de sa signification, des facteurs l'influençant, et faible utilisation en pratique courante.

A travers le projet Risc-UV, collaboration entre dermatologues, physiciens du climat et épidémiologistes, nous avons utilisés l'IUV, comme outil de communication entre ces chercheurs venant d'univers très différents. Ceci a permis de réaliser plusieurs travaux « de l'homme au satellite » :

- Etudes « physiques » : validation de mesures par capteurs individuels, validation des modèles satellitaires en temps clair et nuageux, modélisation du risque solaire jusqu'en 2100
- Etudes médicales : études du risque solaire dans des environnements « seins » : enfants sportifs, à l'école, et tourisme de masse (Paris), impact de l'ombre, de la nébulosité et de l'environnement architectural sur le risque individuel.

En s'appuyant sur ces travaux, sera discuté la « réhabilitation » de l'IUV dans la prévention solaire et la recherche clinique.

TANOREXIE

C. BOULITROP - Service de Dermatologie, CHU Dijon

La tanorexie est un comportement de dépendance au bronzage.

Ce mot est emprunt à l'anglais : to tan, et se réfère au mot anorexie dans l'idée d'une vision déformée de l'image corporelle. En anglais, tanorexie se traduit « tanning addiction ». L'addiction désigne l'asservissement à une substance ou une activité (jeux, internet, sexualité, sports...).

L'addiction se définit selon un modèle comportemental, appuyé par un modèle pharmacologique (1)

Certains auteurs ont montré que la tanorexie répond aux critères de définition de dépendance comportementale: questionnaire CAGE adapté au bronzage (1, 2, 3, 4, 5), DSM IV (1, 2, 3, 4, 6). Une conduite de renforcement caractéristique de l'addiction a été décrite (7). D'autres auteurs ont montré l'existence de troubles de la perception de l'image corporelle dans cette pathologie (8), parfois dans un contexte de dépression (2, 9), ou dans le cadre de pathologie psychiatrique (9).

L'irradiation UV augmenterait la sécrétion de béta-endorphine. Ceci n'est pas démontré en mesurant le taux plasmatique de beta-endorphine chez des patients tanorexiques (10). Par contre le blocage des effets des opioïdes par un antagoniste (naltrexone) entraîne une diminution du désir d'utilisation des cabines de bronzage chez les tanorexiques, et même un syndrome de sevrage chez certains : nausées, nervosité (11). Ces constatations incitent à penser que les endorphines jouent un rôle dans la dépendance aux UV.

1. Nolan B, Taylor S, Liguori A & all. Tanning as an addictive behavior: a literature review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2009; 25: 12-9
2. Mosher C, Danoff-Burg S. Addiction to indoor tanning. Relation to anxiety, depression, and substance use. *Arch Dermatol* 2010; 146: 412-7
3. Harrington C, Beswick T, Leitenberger J & all. Addictive-like behaviours to ultraviolet light among frequent indoor tanners. *Clin Exp Dermatol* 2011; 36:33-8
4. Kourosch A, Harrington C, Adinoff B. Tanning as a behavioral addiction. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2010; 36: 284-90
5. Poorsattar S, Hornung R. UV light abuse and high-risk tanning behavior among undergraduate college students. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 375-9
6. Hillhouse J, Baker M, Turrisi R & all. Evaluating a measure of tanning abuse and dependence. *Arch Dermatol* 2012; 148: 815-9
7. Feldman S, Liguori A, Kucenic M & all. Ultraviolet exposure is a reinforcing stimulus in frequent indoor tanners. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 45-51
8. Blashill A. Psychosocial correlates of frequent indoor tanning among adolescent boys. *Body Image* 2013; 10: 259-62
9. Hunter-Yates J, Dufresne R, Phillips K. Tanning in body dysmorphic disorder. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: S107-9
10. Kaur M, Liguori A, Fleisher A. Plasma β -endorphin levels in frequent and infrequent tanners before and after ultraviolet and non-ultraviolet stimuli. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 919-20
11. Kaur M, Liguori A, Lang W & all. Induction of withdrawal-like symptoms in a small randomized, controlled trial of opioid blockade in frequent tanners. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 709-11

PLACE DE LA PHOTOTHERAPIE A L'ERE DES BIOTHERAPIES

JL. SCHMUTZ – CHU NANCY

La mise en route d'un traitement par photothérapie est retenue sur plusieurs facteurs : la sévérité et l'étendue de l'atteinte du psoriasis (celui-ci doit intéresser au moins 40% de la surface corporelle), les conséquences psychologiques de la maladie, la comparaison du rapport bénéfices/risques avec les autres possibilités thérapeutiques, la disponibilité du patient facteur essentiel de l'observance thérapeutique (distance de la cabine UV par rapport au lieu d'habitation, profession...), les doses d'UV cumulées lors des cures précédentes et l'absence de contre-indication absolue et relative.

Efficacité du traitement :

A condition d'administrer des doses sub-érythémales, un blanchiment complet ou quasi complet du psoriasis vulgaire est obtenu dans 80 à 95% des cas lors de l'utilisation de la puvathérapie. Le bénéfice synergique obtenu par l'association avec l'acitrétine est un fait acquis démontré par des études ouvertes et contrôlées. La rétipuvathérapie permet une augmentation du nombre de patients blanchis (95% des cas), une diminution du nombre des séances (15 séances) et une réduction de la dose cumulée d'UVA (60 joules/cm²). Cette importante réduction des doses d'UVA (40 à 50%) permet d'économiser des UV d'une part et de diminuer les risques cancérogènes d'autre part.

On retrouve les mêmes résultats avec l'association UVB TL01 et acitrétine. Spuls (1) obtient une amélioration de plus de 75% des lésions chez 72.5% des patients.

L'efficacité de la photothérapie UVB à spectre étroit est considérée comme très bonne pour les psoriasis étendus, un blanchiment étant obtenu dans 60 à 90% des cas pour une dose cumulée de 15 à 60 joules/cm² administrée en 20 à 60 séances.

Pour la puvathérapie, la durée de rémission peut être estimée à 65-70% à 6 mois et à 50% à un an. Pour les UVB TL01, la rémission peut être estimée de 35 à 67% à 6 mois et de 37 à 60% à un an.

Effets secondaires :

Le risque cancérogène est bien connu avec la puvathérapie particulièrement pour les carcinomes spinocellulaires (10 ans après) et pour les mélanomes (15 ans après), surtout avec des doses ayant dépassé 2000 joules/cm² d'UVA, si la puvathérapie a été débutée tôt dans l'enfance, s'il y a eu une exposition d'autres carcinogènes : soleil, goudron, UVB, immunosuppresseurs.

La puvathérapie est utilisée depuis 1977 dans la prise en charge du psoriasis. L'apparition de carcinomes épidermoïdes dans les suites de la puvathérapie a été rapportée dès 1979.

L'équipe de Stern suit depuis plus de 30 ans une cohorte de 1380 patients atteints de psoriasis et traités pour la 1^{ère} fois par puvathérapie entre 1975 et 1976 avec une moyenne de 206 séances/patient. De 1975 à 2005, 351 des 1380 patients (25%) ont développé un carcinome épidermoïde cutané prouvé histologiquement et 330 (24%) ont développé 1729 carcinomes basocellulaires (2).

Le risque carcinogène de la photothérapie est dépendant de la dose d'UV reçu. Pour la puvathérapie ce risque est quantifié grâce à des études de cohorte fiables.

Pour les UVB à spectre étroit ce risque n'est actuellement pas quantifié de façon précise. Il est théoriquement moindre que celui des UVB à spectre large et que celui d'une puvathérapie, ceci restant cependant à démontrer. Il apparaît raisonnable de considérer qu'au-delà d'un total de plus de 250 séances de photothérapie (puvathérapie et/ou UVB à spectre étroit), il existe un risque accru de cancers cutanés chez certains patients (3).

Le risque cancérogène de la photothérapie est majoré très significativement chez les patients ayant déjà été traités par ciclosporine. Il n'existe aucune donnée actuelle sur le risque cancérogène chez les patients sous biothérapies.

Biothérapies :

Pour les biothérapies, les risques cancérogènes commencent à être connus. Les anti-TNF α dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde n'augmentent pas le risque de cancer, à l'exception des cancers cutanés non mélanomes (4, 5). Dans le psoriasis, de vastes études

multicentriques et de cohortes suggèrent un profil de tolérance satisfaisant des anti-TNF α et de l'anti-IL12-23 quant au risque carcinologique. Les patients psoriasiques représentent cependant une population particulière en raison de leur exposition souvent prolongée aux UV, facteur de risque qui les différencie des polyarthrites rhumatoïdes en ce qui concerne le développement des carcinomes épidermoïdes cutanés ou muqueux notamment sur les régions génitales. Les carcinomes se localisent surtout sur les zones photo-exposées ou sur les organes génitaux externes. Des observations rapportées montrent l'apparition souvent rapide des tumeurs avec parfois des localisations multiples. Les données de la littérature doivent inciter à la prudence chez les patients ayant reçu une forte dose d'UV et ce d'autant plus qu'ils ont déjà reçu des traitements immunosuppresseurs. La société britannique de rhumatologie a émis une contre-indication particulière au traitement par anti-TNF α dans les rhumatismes psoriasiques en cas d'antécédent de puvathérapie à une dose supérieure à 1000 joules/cm². Cette contre-indication est renforcée lors de tout traitement préalable par ciclosporine (d'une durée supérieure ou égale à un an).

Les risques d'infections sévères chez les patients sous biothérapies sont essentiellement des pneumopathies et des infections ORL et sont estimés à 5.4% pour 100 patients/année.

Efficacité des biothérapies :

L'efficacité de l'infliximab (Rémicade®) à 5 mg/kg avec une injection toutes les 8 semaines est considérée bonne avec un PASI 75 à la 10^{ème} semaine chez 80.4% et un PASI 90 chez 57.1%. A la 24^{ème} semaine, on retrouve 82.2% des patients PASI 75 et 58.3% des patients PASI 90. Pour l'adalimumab (Humira®), on retrouve un PASI 75 à 70.9% dans une 1^{ère} étude et 79.6% dans une 2^{nde} étude, et un PASI 100 à 20% dans la 1^{ère} étude et à 16.7% dans la 2^{nde}.

Pour l'étanercept (Enbrel®) avec une dose de 25 mg 2x/semaine, on note à la 12^{ème} semaine 34% de patients ayant un PASI 75 et à la 24^{ème} semaine 44%. Par contre, à la dose de 50 mg 2x/semaine, les résultats sont nettement meilleurs avec 49% à la 12^{ème} semaine et 59% à la 24^{ème} semaine. Enfin, à une dose de 50 mg 1x/semaine, les résultats sont d'un PASI 75 pour 38% des patients à la 12^{ème} semaine et 71% des patients à la 24^{ème} semaine.

En ce qui concerne l'ustekimumab (Stelara®), le PASI 75 est atteint pour une dose de 45 mg chez 70% des patients à la 28^{ème} semaine. Par ailleurs, on obtient un pourcentage de 81% avec une dose de 90 mg chez les patients de moins de 100 kg et un pourcentage de 74% chez les patients de plus de 100 kg.

L'introduction récente des biomédicaments ne remet pas en question l'intérêt de la photothérapie compte tenu de son efficacité et de son coût 10 à 30 fois moins cher.

L'avantage de la photothérapie est un très bon rapport efficacité/tolérance avec des effets secondaires connus et gérables.

Les risques et les effets secondaires des biomédicaments commencent à être bien connus car utilisés depuis plus de 10 ans pour certains d'entre eux. Les effets secondaires notamment infectieux sont présents, surtout en début de traitement. Au point de vue efficacité, peu d'études ont été réalisées. INSINGER M. (6) a effectué une étude rétrospective de 2003 à 2010 à partir d'un registre qui a porté sur 172 patients qui avaient reçu de la puvathérapie et/ou des biothérapies.

Le pourcentage de rémission complète le PASI 90 et le PASI 75 ont été comparés (à la fin des séances pour la puvathérapie et à 12 semaines pour les biothérapies). La puvathérapie a été plus efficace que certaines biothérapies (alefacept, efalizumab, etanercept, ustekimumab). Il n'y avait pas de différence avec l'infliximab. Des études prospectives sont nécessaires pour confirmer ces données.

Les problèmes rencontrés avec la photothérapie en matière d'observance résident essentiellement dans les contraintes du déplacement (distance, horaire par rapport au centre de photothérapie du patient, disponibilité pour effectuer des séances dans un centre de photothérapie hospitalier ou libéral proche de son domicile ou de son lieu de travail.

Ce facteur essentiel de l'observance thérapeutique est en partie lié au faible nombre de dermatologues disposant d'une cabine de photothérapie, soit 26% des 3197 dermatologues installés avec une disparité régionale. Le nombre le plus faible de centre est rapporté en Ile de France et dans la région PACA où l'on retrouve une plus grande densité de dermatologues. Une faible proportion des dermatologues récemment installés a choisi de s'équiper en cabine

de photothérapie : 15% des moins de 44 ans disposent d'une cabine contre 30% des 45-54 ans et 26% des plus de 55 ans (7).

En conclusion :

La photothérapie a bien sur toujours sa place dans la prise en charge du psoriasis, mais on est en droit de se poser plusieurs questions :

L'aspect contraignant est double : d'une part pour le patient ce qui limite l'observance et fait préférer bien souvent un traitement systémique (ciclosporine, méthotrexate, rétinoïdes) ou une biothérapie, contrainte également pour le dermatologue du fait de la faible rémunération, du risque d'accident aigu, de la nécessité d'une présence permanente tout au long de l'année. Toutes ces contraintes entraînent un investissement de plus en plus rare chez les jeunes dermatologues installés.

Enfin, dernière question : les biomédicaments ont d'autant plus d'effets secondaires notamment dans le domaine de la cancérologie que des traitements multiples auront été utilisés auparavant qu'il s'agisse de la photothérapie ou des traitements systémiques immunosuppresseurs eux-mêmes procancérogènes. Ne faut-il pas mieux débiter directement par un biomédicament, là est la question ?

Références :

1. Spuls PL et al.
Retrospective study of the efficacy of narrowband UVB and acitretic
J Dermatol Treat 2003 ; 14(suppl.2) : 17-20
2. Stern RS
The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet
A therapy : a 30 year prospective study
J Am Acad Dermatol 2012 ; 66 : 553-62
3. Jeanmougin R
Quel avenir pour les photothérapies du psoriasis ?
Dermatologie Pratique n°365 déc 2012 : 7-10
4. Bengartz T et al.
Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infectious and malignancies
JAMA 2006 ; 295 : 2275-85
5. Wolfe F et al
Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy : analysis from a large UV observational study
Arthritis Rheum 2007 ; 56 : 2886-95
6. Inzingerm et al
Efficacy of psoralen plus ultraviolet A therapy vs biologics in moderate to severe chronic plaque psoriasis : retrospective data analysis of a patient registry
Br J Dermatol 2011 ; 165 : 640-5
7. Halioua B et al
L'exercice de la dermatologie instrumentale (Puvathérapie, laser, photothérapie dynamique) en pratique libérale en France
Ann Dermatol Venereol 2011 ; 136 HS6 C41

QUOI DE NEUF EN RECHERCHE ?

Pr Laurent MEUNIER - Service de Dermatologie, CHU Nîmes
UMR CNRS 5247 Université Montpellier I

Fonction barrière et exposition solaire

Biniek K, Levi K, Dauskardt RH. Solar UV radiation reduces the barrier function of human skin. *Proc Natl Acad Sci* 2012;109: 17111-6.

Les auteurs de cette publication ont évalué l'effet des UVB sur les propriétés biomécaniques de la couche cornée. Le stratum corneum provenant de peau de cadavre a été exposé à des doses croissantes d'UVB. La rigidité de la couche cornée n'a pas été affectée par l'exposition aux UV. En revanche, il existait après irradiation, une diminution de la cohésion entre les cornéocytes liée à des effets portant à la fois sur les desmosomes et sur les lipides intercellulaires. Les UVB étaient également responsables d'importantes modifications de la structure des lipides et des kératines de la couche cornée. Ces données confirment que les UV altèrent la "fonction barrière" de la peau.

Effets anti-inflammatoires des filtres solaires

Couteau C, Chauvet C, Papis E, Coiffard L. UV Filters, Ingredients with a recognized anti-inflammatory effect. *PLoS One* 2012;7: e46187

L'objectif de ce travail était d'évaluer in vivo l'activité anti-inflammatoire des principaux filtres solaires disponibles sur le marché. Pour cela, les auteurs ont mesuré chez la souris l'œdème induit par l'acétate myristate de phorbol. Dans ces conditions, la grande majorité des filtres testés avaient une activité anti-inflammatoire. Les filtres ont été utilisés aux concentrations maximales autorisées mais il existait pour certains d'entre eux une relation dose-effet.

La forme sauvage du MC1R inhibe la production d'espèces réactives de l'oxygène induite par les UVA.

Henri P, Beaumel S, Guezennec A, Poumes C, Stoebner PE, Stasia MJ, Guesnet J, Martinez J, Meunier L. MC1R expression in HaCaT keratinocytes inhibits UVA-induced ROS production via NADPH oxidase- and cAMP-dependent mechanisms. *J Cell Physiol* 2012;227: 2578-85.

L'expression du récepteur à la mélanortine de type I (MC1R) dans les kératinocytes peut être induite par les UV. Les auteurs de ce travail ont montré que la forme sauvage du MC1R inhibait la production d'espèces réactives de l'oxygène induite par les UVA alors que la forme mutée R151C de ce récepteur n'avait pas d'effet inhibiteur. Ils ont montré également que cet effet dépendait de la production d'AMPc et de la NADPH oxydase. Ces résultats permettraient d'expliquer en partie la plus grande susceptibilité aux effets cytotoxiques des UV chez les sujets porteurs d'une mutation du MC1R.

Autophagie et UVA

Zhao Y, Zhang CF, Rossiter H, Eckhart L, König U, Karner S, Mildner M, Bochkov VN, Tschachler E, Gruber F. Autophagy is Induced by UVA and Promotes Removal of Oxidized Phospholipids and Protein Aggregates in Epidermal keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2013 (online).

L'autophagie désigne un processus cellulaire par lequel la cellule, grâce aux lysosomes, va digérer une partie de son contenu (cytoplasme, protéines, organites). Il s'agit d'une voie de dégradation alternative à celle du protéasome qui joue un rôle essentiel dans l'homéostasie cellulaire et dans l'immunité. Les auteurs de ce travail ont montré pour la première fois que les kératinocytes sont susceptibles d'activer le processus d'autophagie en réponse aux UVA et aux lipides oxydés par cette irradiation. La modulation de l'autophagie cellulaire pourrait ainsi représenter une nouvelle voie de défense contre les dégâts induits par les UV.

Rayonnement visible et photoprotection

Liebel F, Kaur S, Ruvolo E, Kollias N, Southall MD. Irradiation of skin with visible light induces reactive oxygen species and matrix-degrading Enzymes. *J Invest Dermatol* 2012 (in press).

Les effets du rayonnement visible (400-700 nm) sur la peau sont encore très mal connus. Les auteurs de ce travail, employés par Johnson & Johnson, ont montré que l'exposition au visible entraînait la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), de cytokines pro-inflammatoires et de collagénase interstitielle (MMP1). Les filtres solaires utilisés n'avaient pas d'effet protecteur contre la production de ROS induit par le visible ; l'adjonction d'anti-oxydants a augmenté leur capacité de protection.

Sensibilité aux UVA : intérêt de la détermination du phototype et de la DEM UVB

Mouret S, Leccia MT, Bourrain JL, Douki T, Beani JC. Individual photosensitivity of human skin and UVA-induced pyrimidine dimers in DNA. *J Invest Dermatol* 2011;131:1539-46.

Les UVA sont carcinogènes et peuvent induire dans la peau la formation de dimères de pyrimidines (CPDs). Cette étude, menée chez des volontaires sains de phototype II et IV, a permis de montrer qu'il existait une corrélation nette entre la dose érythémateuse minimale (DEM) après UVB, le phototype et la formation de CPDs induits par les UVA. Il existait par ailleurs chez chaque volontaire une bonne corrélation entre le nombre de CPDs induits par les UVB et les UVA. La détermination du phototype et de la DEM UVB permettrait ainsi d'évaluer la sensibilité aux effets mutagènes des UVA.

Vitamine D et photoimmunosuppression (PIS)

Schwarz A, Navid F, Sparwasser T, Clausen BE, Schwarz T. 1,25-Dihydroxyvitamin D exerts similar immunosuppressive effects as UVR but is dispensable for local UVR-induced immunosuppression. *J Invest Dermatol* 2012 ; 132 : 2762–69.

Les effets de la vitamine D sur l'immunité cutanée restent controversés. Agatha Schwartz et al ont montré que des applications de vit D permettaient d'induire la formation de lymphocytes T régulateurs (Treg) dont le phénotype était identique à celui des Treg apparaissant dans la peau après exposition aux UVB. Cet effet de la vitamine D, bien que faisant intervenir les cellules de Langerhans épidermiques et aboutissant à une réduction des réactions d'hypersensibilité de contact, procède de mécanismes différents de ceux intervenant lors des irradiations par les UVB. En effet les souris déficientes en récepteurs à la vitamine D restent sensibles aux effets immunosuppresseurs des UVB.

Les UVA induisent l'expression de la progérine

Takeuchi H, Runger TM. Longwave UV Light Induces the aging-associated Progerin. *J Invest Dermatol*, 2013, (online)

La mutation ponctuelle du gène lamine A (LMNA) sur le chromosome 1 est responsable du vieillissement prématuré observé dans le syndrome de Hutchinson-Gilford. La lamine A mutée ou progérine reste attachée à la membrane nucléaire entraînant ainsi sa déformation et l'adhésion de la chromatine à cette dernière. Une accumulation de progérine est également observée au cours du vieillissement cutané intrinsèque. Les auteurs de ce travail ont irradié des fibroblastes avec des UVB et des UVA. Les UVA induisaient l'expression de progérine dans les noyaux alors que les UVB n'avaient aucun effet. Cette induction était due à production d'espèces réactives de l'oxygène.

Mélanomes de la tête et du cou: les cheveux et la voiture

Lesage C, Barbe C, Le Clainche A, Lesage FX, Bernard P, Grange F. Sex-related location of head and neck melanoma strongly argues for a major role of sun exposure in cars and photoprotection by hair. *J Invest Dermatol* 2013, (online).

Cette étude a été effectuée chez 270 atteints d'un mélanome (MM) de la tête ou du cou. Chez les hommes, les MM avaient dans 56,7% des cas une localisation dite périphérique (LP) (cuir chevelu, tempes, oreilles et cou) alors que chez les femmes 79,3% avaient une localisation centrale médio-faciale. Les MM localisés en périphérie étaient situés sur le côté gauche dans 57,6% des cas chez les hommes et dans 73,1% des cas chez les femmes. Ces données permettent de mettre en cause le rayonnement UV reçu au travers des vitres de la voiture et de supposer que la chevelure peut avoir un effet photoprotecteur.

Rides et chaleur

Matsuda M, Hoshino T, Yamakawa N, Tahara K, Adachi H, Sobue G, Maji D, Ihn H, Mizushima T. Suppression of UV-induced wrinkle formation by induction of HSP70 expression in mice. *J Invest Dermatol* 2013 ; 133 : 919–928.

Les auteurs de ce travail ont étudié chez la souris l'effet de la surexpression de l'HSP70 sur les rides observées après une exposition chronique aux UVB. Ils ont montré qu'un bref traitement par la chaleur (42°C pendant 5 minutes) avant chaque irradiation permettait de réduire la formation des rides. Les mêmes effets étaient observés chez les souris transgéniques exprimant l'HSP70. Les inducteurs de cette molécule, déjà connue pour ses effets anti-inflammatoires et anti-apoptotiques, pourraient permettre de réduire la formation des rides au cours du photo-vieillessement.

QUOI DE NEUF EN CLINIQUE, EXPLORATION PHOTOBIOLOGIQUE ET THERAPEUTIQUE ?

Dr Marie-Claude MARGUERY - Service de Dermatologie - Hôpital Larrey Toulouse

CLINIQUE :

- 1- « **Polymorphous Light Eruption** » (PLE) persistante après photothérapie UVA1 (1) : La PLE des anglo-saxons correspond à la lucite estivale bénigne et à la lucite polymorphe des auteurs français .Une patiente chinoise de 37 ans était traitée par photothérapie UVA1 pour une sclérodermie linéaire de la région mammaire et du membre supérieur droit. Elle présentait un antécédent de rhinite allergique saisonnière, mais pas d'épisode de photosensibilité. Le photo-test UVA1(130 J/cm²) était négatif. La DEM-UVA1 était supérieure à 130J/cm². Le protocole de photothérapie UVA1 comportait 5 séances /semaine, 60J/cm² par séance, 23 séances. Après la 3^{ème} séance, la patiente présentait une éruption papuleuse et papulo-vésiculeuse prurigineuse de la région mammaire du coté droit avec amélioration sous corticothérapie locale et interruption de la photothérapie pour une séance. La photothérapie était reprise avec des poussées intermittentes compatibles avec la poursuite des séances mais l'éruption s'étendait à la face antérieure du tronc, zone habituellement couverte .Le diagnostic de PLE induite par les UVA1 était porté sur les éléments cliniques, histologiques et une sérologie lupique négative. L'éruption persistait durant 5 semaines après la dernière séance de photothérapie. La PLE est un effet secondaire connu de la photothérapie UVA1 pouvant être sévère, nécessiter l'arrêt des séances mais avec régression des lésions en quelques jours (moins d'une semaine). Les réactions persistantes après exposition solaire ou induites par les photo-tests sont en faveur d'une origine lupique. Une prévalence élevée de la PLE chez les lupiques a été rapportée indiquant que la PLE pourrait être un facteur de prédisposition à la survenue d'un lupus érythémateux cutané (LEC) tout à fait possible chez cette patiente présentant une sclérodermie et un terrain auto-immun. Réaction photo-allergique induite par les UVA1 mais persistante annonciatrice d'un LEC ?
- 2- **Eruption printanière et estivale des coudes :forme localisée de PLE (2)** : Plusieurs formes cliniques de PLE ont été rapportées comme la forme concernant uniquement le bord libre des oreilles correspondant à l'éruption printanière juvénile mais la présence de lésions sur les coudes comme seule manifestation de PLE n'a jamais encore été rapportée. Les auteurs ont réalisé l'étude rétrospective d'une série de 9 patients présentant une éruption printanière et estivale récidivante des coudes avec analyse des caractéristiques cliniques, histologiques et immuno-histochimiques de l'infiltrat. Les résultats sont en faveur d'une éruption à type de PLE avec œdème du derme papillaire, infiltrat péri-vasculaire essentiellement constitué de lymphocytes T helper avec absence de lymphocyte B et de cellules dendritiques plasmocytaires ce qui caractérise les lésions de nature lupique. Le mécanisme de cette localisation sur les coudes avec respect des autres zones photo-exposées reste par contre inconnu.
- 3- **Erythème pigmenté (EPF) fixe déclenché par l'exposition solaire, seul facteur déclenchant (3)** : L'EPF est habituellement une toxidermie. Une femme de 31 ans, de phototype 3, présentait un tableau clinique et histologique d'EPF avec de macules hyper-pigmentées persistantes depuis 15 mois des hanches et face interne des cuisses. La patiente rapportait 4 poussées de lésions érythémateuses avec sensation de brûlure déclenchées par 30mn d'exposition solaire à la piscine, ayant récidivé dans les mêmes sites et évolué vers des lésions hyper-pigmentées en dehors de toute prise médicamenteuse. Le rôle de l'exposition solaire était confirmé par les phototests itératifs réalisés en peau lésionnelle UVA (10J/cm²) et UVB (50 mJ/cm²) positifs (réactivation érythémateuse des macules hyper-pigmentées).Les photo-tests en lumière visible (5 à 15 mn), en site lésionnel était négatif .La DEM UVB était normale (100mJ/cm²) et les phototests UVA simples (5, 10, 20, 40 J/cm²) réalisés à la face interne de l'avant bras étaient négatifs. Il s'agit du premier cas d'érythème pigmenté fixe like sans facteur contact ou médicamenteux appelé « Eruption Solaire Fixe ».

- 4- **Hydroa vacciniforme avec atteinte oculaire (4)** : un patient de 18 ans présentait un hydroa vacciniforme (HV) depuis l'âge de 4 ans, toujours évolutif avec une diminution progressive de l'acuité visuelle depuis l'âge de 8 ans. L'examen ophtalmologique montrait des opacités cornéennes et une hyperhémie conjonctivale bilatérales. L'acuité visuelle était diminuée à 0,1 pour les 2 yeux. Un bilan complet éliminait les causes infectieuses (virales comme la rougeole, infection de la cornée) et non infectieuses (déficit en vitamine A, pathologie congénitale, traumatisme..) d'opacités cornéennes bilatérales. Le dosage des porphyrines dans le sang, les urines et les selles était normal. Le risque d'atteinte oculaire dans l'HV est rare, survenant plusieurs années après le début de la photosensibilité mais doit être connu. Il doit inciter à recommander une protection solaire oculaire ainsi qu'un suivi ophtalmologique régulier.
- 5- **Sarcoidose cutanée saisonnière: une forme photo-induite (5)** : la photosensibilité dans la sarcoidose cutanée a été très rarement rapportée. Il s'agit du 6^{ième} cas de sarcoidose photo-distribuée (décolleté, bras, haut du dos, jambes) et photo-déclenchée chez une patiente de 58 ans avec une récurrence des lésions chaque été, depuis 6 ans et une disparition spontanée des lésions chaque hiver. Elle présentait un antécédent de sarcoidose cutanée, survenue à l'âge de 22 ans, avec des lésions limitées à une partie du dos. La photosensibilité était de survenue récente et l'évolution satisfaisante sous photo-protection externe uniquement. Cette variation saisonnière n'est pas limitée à la peau dans la sarcoidose et la même variation a été constatée dans la sarcoidose articulaire et le syndrome de Löfgren avec des poussées plus fréquentes durant le printemps et l'été.
- 6- **Protoporphyrine dominante (PPD) liée à l'X à début tardif, une étiologie rare de photosensibilité du sujet âgé (6)** : un patient de 89 ans présentait des poussées d'érythro-œdème avec sensation de brûlure de toutes les zones photo-exposées durant l'été 2008 avec aggravation progressive et poussées hivernales en 2011. Le diagnostic de phototoxicité d'origine médicamenteuse était évoqué car le patient prenait du perindopril mais pas de régression de la symptomatologie à l'arrêt du médicament. Le taux sanguin de protoporphyrine était élevé avec normalité de l'activité de la ferrochélatase (diminuée à 35% de la normale dans la protoporphyrine érythropoïétique (PPE)) et de la séquence de son gène mais présence d'une mutation gain de fonction du gène de l'ALA synthétase 2, caractérisant la PPD liée à l'X, de description très récente et débutant habituellement dans l'enfance comme la PPE. Seulement 12 patients présentant une PPE à début tardif (après l'âge de 40 ans) ont été décrits avec présence dans tous les cas d'un syndrome myélodysplasique. La plupart de ces patients présentaient une délétion complète ou partielle du chromosome 18 dans les cellules hématopoïétiques responsable de la perte du locus de la ferrochélatase. Les auteurs rapportent ici le 1^{er} cas de PPD liée à l'X à début tardif. La PPD liée à l'X et la PPE sont similaires sur le plan clinique et biochimique, le diagnostic différentiel repose sur l'analyse génétique. Ces 2 porphyries rares peuvent avoir un début tardif ou très tardif et sont donc à évoquer devant une photosensibilité de type photo-toxique survenant chez les personnes âgées même en cas de prise médicamenteuse photosensibilisante.
- 7- **Urticaire solaire limité à des zones de contusion pré-existante (7)** : un homme de 26 ans présentait depuis 10 ans des lésions d'urticaire déclenchées par quelques minutes d'exposition solaire ou de lits à bronzer survenant uniquement sur des aires de contusion antérieure de la face latérale de la cuisse gauche et du mollet. Des phototests monochromatiques à 310nm (UVB) et à 360 nm(UVA) étaient négatifs en peau normale contrôle et positifs sur les aires de contusion antérieure. La réaction anormale était plus sévère avec les UVB. L'injection intradermique de sérum autologue induisait des lésions d'urticaire qu'en cas de pré-irradiation in vitro à 310nm indiquant la présence d'un facteur sérique. L'infiltration vasculaire secondaire à la contusion pourrait être à l'origine d'une concentration supérieure du chromophore circulant en zone de contusion préexistante.

THERAPEUTIQUE (hors photothérapie) :

- 8- Efficacité de l'administration orale d'un extrait de Polypodium Leucotomos (PL) dans la prévention de la Polymorphic Light Eruption (PLE) (8,9) :** Les espèces réactives de l'oxygène interviennent dans la pathogénie de la PLE. Le PL est un extrait naturel de feuilles de fougère tropicale triche en polyphénols avec des propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires puissantes. Tanew et al(9) ont réalisé une étude ouverte chez 35 patients présentant une PLE avec photo-tests de provocation UVB et UVA avant et au bout de 15 jours de prise orale d'un extrait de PL. Résultats :30 patients présentaient un photo-déclenchement UVA et 18/30 patients un photo-déclenchement UVB associé avant traitement. Après traitement par PL, 9(30%) et 5(28%) patients respectivement présentaient des photo-tests UVA et UVB négatifs. Chez les autres patients, le nombre d'irradiation UVA ou UVB nécessaires pour déclencher la PLE augmentaient significativement.
- 9- Efficacité des acides gras polyinsaturés Oméga 3 dans l'hydroa vacciniforme (10) :** une fille de 11 ans présentait un hydroa vacciniforme depuis l'âge de 4 ans avec aggravation de la photosensibilité depuis l'âge de 9 ans et survenue de poussées hivernales. Un traitement associant beta carotène et hydroxychloroquine pendant 3 mois était inefficace. En juillet 2005, l'administration orale d'huile de poisson était débutée (Maxepa[®] 4 gr/j soit 4 capsules/j). Un mois plus tard, malgré l'application irrégulière d'écran solaire, la patiente était asymptomatique. Après une rémission prolongée, le traitement était interrompu en 2006 mais 3 mois plus tard, la patiente présentait une récurrence de la photosensibilité contrôlée de façon complète à la reprise du traitement, en 15 jours. Résultats très intéressants mais pour de très fortes doses d'AG polyinsaturés Oméga 3 (1200 mgr/j). Le Maxepa[®] n'est plus commercialisé depuis 2008. Nous avons à disposition le Molval[®] Fort avec 1000 mgr d'AG polyinsaturés Oméga 3 pour 6 capsules/j.
- 10- Urticaire solaire (US) traité par les Immunoglobulines IV (11) :** Les IgIV sont une nouvelle voie thérapeutique dans l'urticaire solaire résistant à l'association d'anti histaminiques avec un effet bénéfique déjà démontré dans cette étude rétrospective multicentrique en France réalisé par le biais d'un questionnaire adressé aux différentes Unités de Photobiologie en France. 7 patients étaient inclus (5 femmes, âge moyen :40 ans, durée moyenne US : 5 ans), schéma thérapeutique variable d'un patient à l'autre :1,4 à 2,5 g/kg en perfusion sur 2 à 5 jours. 5 patients/7 obtenaient une rémission complète pour un nombre de cures variable(1 à 3) avec des intervalles différents entre les cures(2 à 9 mois). La rémission complète se maintenait pendant 4 mois ou plus de 12 mois avec nécessité de poursuivre les antihistaminiques. La tolérance était bonne en dehors d'une réaction méningée durant la perfusion chez 1 patient ayant conduit à une réduction de la dose de 30% (1,4gr à la place des 2gr prévu).
- 11- Echec de l'Omalizumab (Xolair[®]) dans un cas d'urticaire solaire (12) :** un homme de 24 ans présentait depuis 3 ans une US dans l'UVA et le visible avec présence d'un chromophore sérique pour le même spectre d'action au test du sérum autologue irradié, résistant aux antihistaminiques. Une photothérapie était refusée par le patient, un traitement immunosuppresseur et la plasmaphérese étaient discutés mais non réalisés. Ainsi, un traitement par Omalizumab, anti-IgE (Xolair[®] à la dose de 150 mgr en sous cutané toutes les 4 semaines) était débuté devant son efficacité récemment rapportée dans 4 cas d'US. Résultats : après 3 doses, pas d'amélioration photo-biologique et pas d'amélioration clinique après 4 doses. L'Omalizumab peut être une option thérapeutique dans l'US en cas de résistance thérapeutique mais ce cas clinique montre que son efficacité n'est pas constante : dose supérieure ? traitement plus prolongé ?
- 12- Calcipotriol topique et prévention de la PLE (13) :** La pathogénie de la PLE implique une résistance à l'immunosuppression UV-induite. Le calcitriol et le calcipotriol (Cp) ont des propriétés immunosuppressives. Une étude randomisée en double aveugle versus placebo intra-individuelle était réalisée chez 13 patients pour étudier l'efficacité préventive d'une crème contenant du calcipotriol dans la PLE. Les patients devaient appliquer sur 2 zones tests symétriques (en zones habituellement réactives) une crème contenant le Cp ou une crème placebo 2 fois/j pendant 7 jours avant la réalisation de photo-tests de provocation avec un simulateur solaire (290-400 nm), évalués par un

score clinique (PLE test score) pour quantifier la sévérité de la PLE. Résultats : la provocation de lésions de PLE était obtenue chez 12/13 patients (92%). 2 patients développaient des lésions seulement dans le site pré traité par la crème placebo. Chez 3 patients les lésions étaient retardées dans le site pré traité par le Cp et chez 1 patient elles régressaient plus vite dans le site pré traité par le Cp. Le calcipotriol diminuait de façon significative la sévérité de la PLE de 32% en moyenne selon le PLE test score en comparaison avec le placebo pendant la période d'observation des phototests (lectures 48h, 72h et 144h après la première irradiation). Le Cp diminuait le PLE test score chez les 12 patients avec photo déclenchement ($p=0,0005$). Ces résultats montrent un bénéfice thérapeutique potentiel du calcipotriol topique dans le traitement préventif de la PLE.

Références :

- 1 - AlJasser MI, Lui H, Ball NJ, Kalia S. Persistent polymorphous light eruption after ultraviolet A1 phototherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2013; 29: 52–54.
- 2 - Molina-Ruiz AM, Sanmartín O, Santonja C, Kutzner H, Requena L. [Spring and summer eruption of the elbows: a peculiar localized variant of polymorphous light eruption.](#) *J Am Acad Dermatol.* 2013; 68:306-12.
- 3 - Valdivieso R, Cañarte C. It is not a fixed drug eruption, it is a fixed "sunlight" eruption. *Int J Dermatol.* 2010; 49:1421-3.
- 4 - Okumuş S, Coskun E, Cömez G, Erbağci Z, Cömez A, Erbağci I. [An Unusual Case of Hydroa Vacciniforme with Ocular Involvement.](#) *Med Arh.* 2012;66:211-2.
- 5 - [Wong S, Pearce C, Markiewicz D, Sahota A.](#) Seasonal cutaneous sarcoidosis: a photo-induced variant. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2011; 27:156-8.
- 6 - Bulai-Livideanu C, [Ducamp S, Lamant L, Gouya L, Rauzy OB, Deybach JC, Paul C, Puy H, Marguery MC.](#) Late-Onset X-Linked Dominant Protoporphyrria: An Etiology of Photosensitivity in the Elderly. *J Invest Dermatol.* 2012 Dec 6. doi: 10.1038/jid.2012.467.
- 7 - [Esdaile B, Grabczynska S, George S.](#) Solar urticaria confined to areas of bruising. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2010 Aug;26:211-2.
- 8 - Caccialanza M, Recalcati S, Piccinno R. [Oral polypodium leucotomos extract photoprotective activity in 57 patients with idiopathic photodermatoses.](#) *G Ital Dermatol Venereol.* 2011 ;146:85-7.
- 9 - [Tanew A, Radakovic S, Gonzalez S, Venturini M, Calzavara-Pinton P.](#) Oral administration of a hydrophilic extract of Polypodium leucotomos for the prevention of polymorphic light eruption. *J Am Acad Dermatol.* 2012 ;66:58-62.
- 10 - [Durbec F, Requiaï Z, Léonard F, Pluot M, Bernard P.](#) Efficacy of Ω -3 polyunsaturated fatty acids for the treatment of refractory hydroa vacciniforme. *Pediatr Dermatol.* 2012;29(1):118-9.
- 11 - Adamski H, Bedane C, Bonnevalle A, Thomas P, Peyron JL, Rouchouse B, Cambazard F, Jeanmougin M, Viguier M. [Solar urticaria treated with intravenous immunoglobulins.](#) *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(2):336-40.
- 12 - [Duchini G, Bäumlér W, Bircher AJ, Scherer K.](#) Failure of omalizumab (Xolair®) in the treatment of a case of solar urticaria caused by ultraviolet A and visible light. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2011;27:336-7.
- 13 - Gruber-Wackernagel A, Bambach I, Legat FJ, Hofer A, Byrne SN, Quehenberger F, Wolf P. [Randomized double-blinded placebo-controlled intra-individual trial on topical treatment with a 1,25-dihydroxyvitamin D₃ analogue in polymorphic light eruption.](#) *Br J Dermatol.* 2011;165:152-63.

QUOI DE NEUF EN PHOTOTHERAPIE DANS LE PSORIASIS

Michel JEANMOUGIN, Hôpital Saint-Louis, Paris

I] SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE MAI 2010-FEVRIER 2013

- Les photothérapies UVB-TLO1 et PUVA sont internationalement reconnues comme le traitement de première intention des psoriasis étendus modérés à sévères. Les différents protocoles d'irradiation ont fait l'objet de revues générales avec analyses critiques tant en France (1) qu'aux USA (2) ou en Allemagne (3), que tout photodermatologue se doit de lire attentivement. L'efficacité comparée de la PUVA et des UVB-SE est analysée dans une méta-analyse française, ayant sélectionnée 29 études contrôlées. Les auteurs confirment la très bonne efficacité de ces photothérapies, permettant d'obtenir une réduction du PASI > 75% chez 80% des patients par la PUVA et chez 70% avec les UVB-SE. Par rapport aux UVB-SE, la PUVA permet de blanchir les psoriasis plus régulièrement, avec moins de séances, et d'obtenir une durée de rémission plus longue. Néanmoins, les effets secondaires de la PUVA (notamment son risque carcinogène cutané) et la facilité d'utilisation des UVB-SE amènent souvent les dermatologues à préférer les UVB en première intention (4).

- Dans une étude rétrospective chez 52 patients atteints de psoriasis modéré à sévère (PASI 16+ ou - 8) traités par UVB-TLO1 à 5 séances par semaine pendant 4 semaines, les dermatologues japonais confirment la très bonne efficacité des UVB-SE avec une réduction du PASI de 87,7%, ce protocole intensif pouvant être intéressant chez certains malades recherchant une efficacité rapide. L'autre intérêt de cette étude est l'analyse de la durée de rémission : elle est indépendante du PASI initial et de la dose cumulée d'UVB, elle est supérieure à 12 mois pour 56% des patients mais est inférieure à 1 an chez les psoriasiques sévères ayant déjà nécessités une photothérapie ou un traitement systémique (5).

- Soulignons que la photothérapie et le méthotrexate sont les deux meilleurs traitements en rapport efficacité/coût, le premier permettant d'obtenir la meilleure amélioration de la qualité de vie, le second d'atteindre rapidement le PASI 75, leur coût annuel étant 10 à 30 fois moins cher que celui des biothérapies (6).

Le très bon rapport coût/efficacité de la photothérapie fait regretter, pour nos patients psoriasiques, le faible nombre de dermatologues libéraux disposant d'une cabine de photothérapie : 26% des 3197 dermatologues installés, avec une disparité régionale (le plus faible taux de ceux qui sont équipés de photothérapie est rapporté en Ile de France et dans la région PACA, où l'on retrouve pourtant le plus grand nombre et la plus grande densité de dermatologues). Une faible proportion de dermatologues récemment installés ont choisi de s'équiper d'une cabine (15% des moins de 44 ans disposent d'une photothérapie contre 30% des 45-54 ans et 26% des plus de 55 ans) (7). Allez les jeunes... Equipez vous !

- Les effets secondaires prévisibles doivent être prévenus.

- Chez un patient traité par photothérapie UVB-SE et applications biquotidiennes de calcipotriol, une nouvelle séance d'UVB-TL101 est effectuée, après 19 jours d'absence pour voyage, avec une dose réduite de 15%. Deux heures après apparaît une éruption bulleuse douloureuse, strictement limitée sur les anciennes plaques de psoriasis. Le responsable est l'application méticuleuse sur les plaques, juste avant la séance, de la crème à 0,005% de calcipotriol (8). Rappelons qu'il ne faut pas appliquer les topiques analogues de la vitamine D avant les séances (1) du fait d'un effet bloquant sur les UV et d'une possible photodégradation du calcipotriol. Ce risque phototoxique (rare) du calcipotriol est une raison supplémentaire pour appliquer les analogues de la vitamine D après les séances de photothérapie.

- L'association de l'acitrétine aux photothérapies UVB-SE (Re TL01) ou PUVA (Re PUVA) est synergique dans le psoriasis avec un bénéfice démontré par des études contrôlées. Mais attention ! Après 1 à 2 semaines de traitement, l'amincissement de la couche cornée induite par le rétinoïde (pouvant atteindre 44%) rend les plaques psoriasiques plus sensibles à l'action phototoxique des UVB. Ce phénomène peut entraîner la survenue d'un érythème lésionnel intense, particulier par sa limitation aux plaques de psoriasis sans érythème de la peau périlésionnelle, ce que les photodermatologues californiens dénomment « brûlure retardée au rétinoïde ». Cette réaction peut être prévenue en diminuant la dose d'UV de 50% quand le

rétinoïde est introduit (9). Ce phénomène a une portée pratique : il doit être systématiquement évoqué quand apparaît au cours d'une re-photothérapie une exacerbation inflammatoire des plaques de psoriasis. Celle-ci ne doit pas être considérée comme un échec de la photothérapie, mais elle témoigne d'une réaction phototoxique particulière qui nécessite la poursuite de la cure en diminuant les doses.

- Le risque carcinogène des photothérapies est toujours sous surveillance. Ainsi R. Stern a actualisé son étude épidémiologique sur la cohorte de 1380 psoriasiques ayant débuté une PUVAthérapie en 1975, avec une moyenne de 206 séances par patient (10). Trente ans après (1975-2005), 351 patients (25%) ont développé 2973 carcinomes épidermoïdes (CE) et 330 patients (24%) ont eu 1729 carcinomes baso-cellulaires (CB). L'analyse des données, ajustées à l'âge, au sexe et d'autres facteurs de confusion, montre que le risque de développer un ou plusieurs CE par an est corrélé au nombre total de séances de PUVA. Ce sur-risque annuel est multiplié par 1,7 pour les patients ayant reçu 51 à 150 séances, par 3 pour 151 à 250 séances, par 4,1 pour 251 à 350 séances, par 6 pour 351 à 450 séances et par 9,6 pour plus de 450 séances. Le sur-risque annuel pour le CB est plus faible, il est néanmoins multiplié par 4 au delà de 450 séances. En pratique, retenons qu'un sur-risque de CE est un effet secondaire de la PUVA, important à prendre en compte à partir de 150 séances et très fréquent à partir de 350 séances. Le nombre cumulé maximal de 250 séances de PUVAthérapie, proposé par les experts français, est ainsi justifié (1). Pour ceux qui voudraient approfondir le risque carcinogène des photothérapies, une revue générale récente propose une mise au point détaillée mais regrette l'absence d'étude prospective des patients psoriasiques traité par UVB-TL01 (11).

7) Les UVB-TL01 pourraient améliorer l'efficacité des biothérapies.

- L'efficacité variable des biothérapies dans les psoriasis sévères (obtention du PASI 75 chez 34 à 72 % des patients selon la molécule) a incité plusieurs équipes à leur associer une cure de photothérapie UVB-SE.

- Si l'association à l'étanercept d'une cure d'UVB-SE paraît être modérément synergique dans 2 études (12,13), 2 autres études n'ont pas trouvé d'amélioration de la réponse clinique (14,15).

- L'association des UVB-SE à une cure d'adalimumab pendant 6 ou 12 semaines (16,17) permet d'accélérer et d'améliorer les résultats obtenus avec cet anti-TNF, démontré par la réduction du PASI de 86% (côté irradié) versus 53% (côté non irradié) (17).

- Chez 9 psoriasiques traités par ustékinumab, l'irradiation d'un hémicorps par les UVB-SE permet une réduction du PASI de 82 % (côté irradié) versus 54% (côté non irradié) (18).

- Dans une étude contrôlée chez 98 psoriasiques, le traitement combiné alefacept et UVB-SE a montré de meilleurs résultats que l'alefacept en monothérapie avec obtention d'un PASI 75 plus rapide et plus fréquent : 44,9% versus 22,5% (19).

Dans toutes les études visant à optimiser l'efficacité des biothérapies, il existe une limite importante : l'absence d'un bras UVB en monothérapie !! indispensable avant de pouvoir conclure à un effet synergique. De plus, cette association pose le problème du long-terme car on contre-indique aux patients sous immunosuppresseurs l'exposition solaire et aux UV.

• L'innovation des lampes LED va modifier nos pratiques photothérapeutiques.

L'avenir de la photothérapie devra tenir compte des nouvelles sources LED (light emitting diodes), capables d'émettre différents spectres étroits dans les UV, le visible ou les infrarouges. Leurs applications dermatologiques paraissent nombreuses, tant pour l'exploration photobiologique que pour la photothérapie médicale.

Des LED émettant dans l'UVB (pic à 310 nm) ont été utilisées chez 20 psoriasiques sur des plaques localisées en comparaison droite-gauche à 4 séances/semaine. L'amélioration est rapide et à 8 semaines, le PSI est réduit de 93% par un protocole de fortes doses (10 sujets) et de 84% après de faibles doses (10 sujets) (20).

L'irradiation combinée par les LED émettant à 633 nm (rouge) et à 830 nm (infrarouge), dont l'effet anti-inflammatoire est documenté, a permis dans une étude préliminaire chez 9 patients une amélioration de 30 à 100% de plaques psoriasiques récalcitrantes après 2 séances (de 20 minutes) par semaine pendant 4 à 5 semaines. La tolérance paraît excellente sans effet secondaire (21).

II) PHOTOTHERAPIE UV A DOMICILE

- Depuis 10 ans, la photothérapie UV à domicile (PUVD) connaît un développement important dans les pays du nord de l'Europe (Hollande, Allemagne, Ecosse) et en

Amérique du nord, favorisé par la motivation de patients ne pouvant suivre une photothérapie hospitalière ou libérale pour des raisons géographiques, professionnelles ou économiques.

En 2002, une étude écossaise avait établi la faisabilité (sous une surveillance médicale régulière) et l'efficacité (75% de blanchiment en 22,5 séances) d'une photothérapie à domicile par un module Waldmann équipé de 8 tubes TL01 (22).

En 2009, une étude randomisée multicentrique néerlandaise a comparé 2 groupes de 96 psoriasiques traités par UVB-TL01 soit en centre hospitalier (2-3 séances/semaine) soit à domicile (3-4 séances/semaine) (23). Le matériel de PUVD était loué par le centre hospitalier et installé au domicile du patient, lequel recevait une formation médicale initiale. L'efficacité en fin de traitement, après 46 séances, s'est révélée identique pour la réduction du PASI (70% vs 74%) et la dose cumulée (46 J/cm² vs 51,5), mais avec un nombre de séances supérieures avec la PUVD (28,6 vs 34,4). Les effets secondaires étaient similaires entre les 2 groupes. La satisfaction des patients (notamment en qualité de vie) était plus nette avec la PUVD, qualifiant cette expérience « d'excellente » dans 42% des cas versus 23%.

Dans une seconde publication, les mêmes auteurs ont comparés l'impact économique des 2 modalités de photothérapie de l'étude précédente (24). En prenant en compte l'ensemble des interventions médicales et infirmières, la logistique des transports et du matériel d'irradiation, les coûts totaux étaient comparables entre la PUVD (800 €) et la photothérapie hospitalière (752 €).

Enfin, la PUVD s'est révélée aussi efficace et bien tolérée pour la prévention des poussées de lécite (25) ou pour le traitement du vitiligo (26).

- En France plusieurs sociétés proposent déjà des unités de PUVD (localisée ou corps entier) à l'achat ou à la location par internet (<http://puvadom.com>), mettant à disposition des tubes UVA à large spectre, des tubes UVB à spectre étroit ou des tubes UVB-UVA à spectre UV6. Selon la législation en vigueur (décret 97-617 du 30 mai 1997), ces dispositifs font partie des appareils de type UV2, sont réservés à un usage thérapeutique (sur prescription et sous la responsabilité d'un médecin) et ne peuvent être vendus au public ni mis à sa disposition.

D'après les données de la littérature, la PUVD semble constituer une alternative intéressante en terme de sécurité, d'efficacité et de coût à la photothérapie réalisée dans des centres dermatologiques, permettant aux patients d'accéder plus facilement à ces traitements contraignants.

Avant que les dermatologues puissent recommander, voire prescrire la PUVD, des précautions sont indispensables :

- seuls les tubes UVB-SE (qui ont été évalués par des études médicales) peuvent être utilisés, avec un matériel muni d'un système de contrôle limitant le nombre de séances et leur durée;
- la mise à disposition ne peut s'envisager que sous forme de location temporaire à durée limitée, encadrée par une prescription dermatologique qui en précisera et vérifiera le nombre de séances.

- 1) BEANI JC, JEANMOUGIN M. La photothérapie UVB à spectre étroit : utilisation pratique et préconisations de la société française de photodermatologie. *Ann Dermatol Venereol* 2010;137:21-31.
- 2) LAPOLLA W, YENTZER BA, BAGEL J. et al. A review of phototherapy protocols for psoriasis treatment, *J Am Acad Dermatol* 2011 ; 64 : 936-49
- 3) NAST A, BOEHNCKE WH, MROWIETZ U et al. Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris. Update. *JDDG* 2012 ; 10 (suppl 2). S1-S95
- 4) ARCHIER E, DEVAUX S, CASTELA E. et al . Efficacy of psoralen UV-A therapy vs. Narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis : a systematic literature review. *JEADV* 2012; 26 (suppl 3): 11-21
- 5) Karakawa M, Komine M, Takekoshi T et al. Duration of remission period of narrow-band ultraviolet B therapy on psoriasis vulgaris. *J Dermatol*, 2011; 38 : 655-60.
- 6) Staidle JP, Dabsade TS, Feldman SR. A pharmacoeconomic analyses of severe psoriasis therapy : a review of treatment choices and cost efficiency. *Expert Opin Pharmacother*, 2011 ; 12 : 2041-54.

- 7) Halioua B, Beaulieu P, Le Maître M. L'exercice de la dermatologie instrumentale (PUVathérapie, laser, photothérapie dynamique) en pratique libérale en France. *Ann Dermatol Venereol*, 2011, 138; 1156 : A74
- 8) Anolik R, BRAUER J A, SOTER N A. An unusual bullous eruption in a patient with psoriasis : calcipotriene phototoxicity. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62 : 1081-2
- 9) Busse K, Koo J. Introducing the delayed retinoid burn : a case report and discussion of this potential risk of retinoid-phototherapy combination management. *J Am Acad Dermatol*, 2011; 64 : 1011-12.
- 10) Stern RS. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy : a 30-year prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66 : 553-62
- 11) ARCHIER E, DEVAUX S, CASTELA E et al. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis : a systematic literature review. *JEADV* 2012; 26 (Suppl.3) : 22-31
- 12) Gambichler T, Tignes C, Scola N et al. Etanercept plus narrowband ultraviolet B phototherapy of psoriasis is more effective than etanercept monotherapy at 6 weeks. *Br J Dermatol*, 2011; 164 : 1383-6.
- 13) De Simone C, D'Agostino M, Capizzi R et al. Combined treatment with etanercept 50mg once weekly and narrowband ultra-violet B phototherapy in chronic plaque psoriasis. *Eur J Dermatol*, 2011; 21 : 568-72.
- 14) Lynde CW, Gupta AK, Guenther L et al. A randomized study comparing the combination of nb UVB and etanercept to etanercept monotherapy in patients with psoriasis who do not exhibit an excellent response after 12 weeks of etanercept. *J Dermatol Treat*, 2011 Aug 10 (Epub ahead of print).
- 15) Park K.K, WU J.J, KOO J. A randomized « head-to-head » pilot study comparing the effects of etanercept monotherapy vs. etanercept and narrowband ultraviolet B (NB-UVB) phototherapy in obese psoriasis patients. *JEADV* 2012 Jun 15.
- 16) Bagel J. Adalimumab plus narrowband ultraviolet B light phototherapy for the treatment of moderate to severe psoriasis. *J Drugs Dermatol*, 2011; 10: 366-71.
- 17) Wolf P, Hofer A, Weger W et al. 311 nm ultraviolet B – accelerated response of psoriatic lesions in adalimumab-treated patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2011; 27 : 186-9.
- 18) Wolf P, Weger W, Legat FJ et al. 311 nm ultraviolet B – enhanced response of psoriatic lesions in ustekinumab-treated patients : a randomized intraindividuel trial. *Br J Dermatol*, 2011; sep 12. (Epub ahead of print).
- 19) Lui H, Gulliver W, TAN J et al. A randomized controlled study of combination therapy with alefacept and narrowband UVB phototherapy (UVB) for moderate to severe psoriasis : efficacy, onset and duration of response. *J Drugs Dermatol* 2012; 11 : 929-37.
- 20) KEMENY L., CSOMA Z, BAGDI E et al. Targeted phototherapy of plaque-like psoriasis using ultraviolet B-light – emitting diodes. *Br J Dermatol* 2010; 163 : 167-73.
- 21) ABLON G. Combination 830-nm and 633-nm light-emitting diode phototherapy shows promise in the treatment of recalcitrant psoriasis : preliminary findings. *Photomed Laser Surg* 2010; 28 : 141-6.
- 22) Cameron H, Yule S, Moseley H et al. Taking treatment to the patient : development of a home TL-01 ultraviolet B phototherapy service. *Br J Dermatol* 2002; 147 : 957-65.
- 23) Koek MB, Buskens E, van Weelden H et al . Home versus outpatient ultraviolet B phototherapy for mild to severe psoriasis : pragmatic multicentre randomized controlled non-inferiority trial (PLUTO study). *BMJ* 2009; 338 : b1542.
- 24) Koek MB, Sigurdsson V, van Weelden H et al. Cost effectiveness of home ultraviolet B phototherapy for psoriasis : economic evaluation of a randomized controlled trial (PLUTO study). *BMJ* 2010; 340 : c1490.
- 25) Franken SM, Genders RE, de Gruijl FR et al. Skin hardening effect in patients with polymorphic light eruption : comparison of UVB hardening in hospital with a novel home UV-hardening device. *J Eur Acad Dermatol Venereol* . 2013; 27 : 67-72.
- 26) Wind BS, Kroon MW, Beek JF et al. Home vs. outpatient narrowband ultraviolet B therapy for the treatment of nonsegmental vitiligo : a retrospective questionnaire study. *Br J Dermatol* 2010; 162 : 1142-4.

QUOI DE NEUF EN PHOTOTHERAPIE (HORS PSORIASIS)

Rik ROELANDTS, Leuven, Belgique

Dans le JAMA de 2013; 309: 392-393, Juhas et English ont rapporté un cas d'un homme de 47 ans qui présente depuis un an des lésions hypopigmentées au niveau des bras, des jambes et du tronc, avec des démangeaisons. Il s'agissait d'un mycosis fongoïde. Ce patient a été traité par PUVAthérapie pendant deux mois, avec un traitement d'entretien par des corticoïdes topiques. Alors, des taches hypopigmentées ne sont pas toujours du vitiligo et une PUVAthérapie peut être très efficace dans le traitement du mycosis fongoïde.

Dans Photodermatol Photoimmunol Photomed 2013; 29: 27-32, Shi et coll. ont publié une étude comparative entre le laser excimère 308 nm et la lampe excimère 308 nm dans le traitement du vitiligo, en utilisant les mêmes doses et avec un maximum de 20 séances. A la fin de l'étude, une repigmentation de $\geq 50\%$ a été notée dans 79% des lésions traitées par le laser et dans 87,5% des lésions traitées par la lampe excimère. La différence n'est pas significative.

Dans le même journal 2013; 29: 12-17, Khafagy et coll. ont comparé le traitement PUVA et la photothérapie UVB à spectre étroit dans le traitement de l'urticaire chronique. Les auteurs ont noté une amélioration dans 50% des patients après PUVAthérapie et dans 58% après photothérapie UVB. La différence n'est pas significative.

Aljasser et coll. ont décrit dans Photodermatol Photoimmunol Photomed 2013; 29: 52-54 une patiente Chinoise de 37 ans avec un morphee linéaire qui a été traitée par photothérapie UVA1 60J/cm² pendant 23 séances et qui a présenté des lésions papuleuses avec des démangeaisons qui ont persisté pendant 5 semaines après la dernière séance de photothérapie UVA1.

Dans le JAMA Dermatol 2013; 149: 68-73, Grimes et coll. ont publié les résultats de quatre patientes avec un vitiligo généralisé qu'ils ont traité par photothérapie UVB à spectre étroit pendant un mois, suivi de quatre implantations d'afamélanotide. Tous les patientes ont noté une repigmentation progressive qui a commencé deux jours jusqu'à quatre semaines après la dernière implantation.

Dans Photodermatol Photoimmunol Photomed 2013; 29: 97-99, Karadag et coll. ont traité deux patients avec un purpura eczématoïde de Doucas et Kapetanakis avec des démangeaisons par photothérapie UVB à spectre étroit, avec un blanchiment complet. Il n'y avait aucune nouvelle lésion après un suivi de 7 et de 12 mois.

AUTRES POSTERS

UN CAS DE LICHEN SCLERO-ATROPHIQUE TRAITÉ EFFICACEMENT PAR PHOTOCHEMIOThÉRAPIE EXTRACORPORELLE.

BROUILLARD Clotilde¹, GRANEL-BROCARD Florence¹, CUNY Jean-François¹, TRUCHETET François², SCHMUTZ Jean-Luc¹

*¹ Service de Dermatologie du CHU de Nancy, hôpital Brabois, rue du Morvan, 54500
VANDOEUVRE LES NANCY.*

*²Service de Dermatologie du CHR de Metz-Thionville, hôpital Beauregard, 21 rue Frères, BP
60327, 57120 THIONVILLE CEDEX*

Introduction: Seuls 15% des lichens scléreux (LS) ont une atteinte extra-génitale. Ces formes cutanées sont proches cliniquement et histologiquement de la maladie du greffon contre l'hôte (GVH) chronique, du lichen érosif et de la sclérodermie en plaque (Morphée). La photochimiothérapie extracorporelle (PEC) a une efficacité reconnue pour ces trois affections, par similitude, nous l'avons utilisé pour traiter efficacement un LS cutané étendu.

Observation: Une femme de 64 ans avait un LS cutané généralisé associé à un prurit intense, une infiltration à la palpation et de nombreuses ulcérations inflammatoires. Il existait un retentissement important sur sa qualité de vie (DLQI à 15) (fig 1). Une corticothérapie locale de classe forte, des séances de Puvathérapie et UVB TI01, des injections de triamcinolone acetonide, l'hydroxychloroquine sulfate et l'acitretine s'avéraient inefficaces.

Un traitement par PEC à raison de 2 séances à 24h d'intervalle toutes les 2 semaines était débuté. Dès la 4^{ème} séance, l'infiltration cutanée était atténuée et le prurit avait disparu. L'amélioration permettait un espacement progressif des séances à toutes les 8 semaines jusqu'à la décision d'arrêt de la PEC après 30 séances sur 27 mois. Le prurit, les ulcérations et l'aspect inflammatoire initial avaient disparu. Le tégument était nettement moins infiltré à la palpation et le DLQI s'améliorait avec un score à 4 (fig 2). A 3 mois, la patiente rechutait. La poussée était contrôlée par dermocorticoïdes.

Discussion: La prise en charge thérapeutique du LS cutané n'est pas codifiée et elle est souvent empirique. Le traitement par PEC dans les cas de GVH chronique, de sclérodermie et de lichen érosif est désormais bien établi. Ces trois affections présentent des similitudes sur le plan clinique et anatomopathologique avec le LS. Plusieurs cas de formes coexistantes de ces diverses pathologies sont rapportés dans la littérature. Par analogie, nous avons débuté un traitement par PEC, efficace rapidement, dès la 4^{ème} séance sur le LS cutané.

Conclusion: Ce cas souligne d'une part l'efficacité de la PEC dans le LS cutané étendu, et d'autre part son effet uniquement suspensif. En dépit de son excellente tolérance, la PEC n'est indiquée qu'en ultime recours en raison de la lourdeur de ses modalités d'administration et de son coût élevé. Les similitudes cliniques et histologiques du LS cutané avec la GVH chronique, la sclérodermie et le lichen érosif, leur traitement commun par PEC soutiennent l'hypothèse de leur appartenance à un même spectre de maladie.

LA PHOTOTHERAPIE DYNAMIQUE EN ASSOCIATION AVEC LA CHIRURGIE DANS LE TRAITEMENT DES LESIONS CANCEREUSES ET PRECANCEREUSES : NOUVELLE PRISE EN CHARGE MEDICOCHIRURGICALE.

F. Granel-Brocard, JF. Cuny, JL. Schmutz.

Service de Dermatologie, Hôpitaux de Brabois 54 500 Vandoeuvre Les Nancy

Observation : Nous rapportons l'observation d'un patient, né le 11/05/1946, qui est venu consulter pour la prise en charge d'un carcinome épidermoïde in situ du gland. Ce patient a des antécédents de carcinome épidermoïde infiltrant développé sur un lichen scléreux, opéré en 2002. En février 2005, il est mis en évidence une récurrence de son carcinome épidermoïde infiltrant du sillon balano-préputial qui nécessite une exérèse chirurgicale. Le patient va présenter dans les suites une récurrence de sa maladie de Bowen avec échec des dermocorticoïdes, de l'imiquimod, du 5 fluorouracil et du laser CO2 (fig.1). La curiethérapie n'est pas retenue, du fait de la difficulté de cicatrisation et de l'étendue des lésions. L'exérèse chirurgicale consisterait en une amputation pénienne et serait donc très mutilante chez un patient en activité sexuelle. Il est alors proposé de traiter par photothérapie dynamique (PTD). Le méthylaminolévulinate METVIX crème (160 mg/g) est appliqué 4 heures sous occlusion suivi d'une irradiation en lumière infrarouge (puissance de 570-670 nm, 75 joules/cm²) avec l'appareil PDT 1200 de la Société Waldmann. La séance est renouvelée à 8 jours, sous anesthésie locale. Nous avons observé une disparition complète de la maladie de Bowen, en revanche il persistait une lésion infiltrée du sillon balano-préputial qui s'avérait être un carcinome épidermoïde infiltrant (fig. 2), accessible chirurgicalement avec intervention réparatrice consistant en une uréthroplastie rétroméatique.

Discussion : Le principe de la PTD est relativement simple : sous irradiation lumineuse un agent chimique exogène (le photosensibilisant) induit des processus photochimiques ayant pour conséquence l'induction de l'apoptose. La molécule qui est utilisée en France sous forme topique est un dérivé méthylester de l'acide 5 alpha-amino-lévulinique (ALA), précurseur endogène de protoporphyrine IX, commercialisé par Galderma International sous le nom de METVIXIA en tube de 2 g (306 euros). La longueur d'onde utilisée pour l'irradiation lumineuse se situe autour de 630 nm avec des temps d'exposition de 15 mn. Les résultats cosmétiques sont satisfaisants, sans cicatrice visible. Les indications retenues par l'AMM sont au nombre de 3 : les kératoses actiniques, les carcinomes basocellulaires superficiels et les carcinomes intraépidermiques (1). Dans cette dernière indication, les taux de rémission complète après 1 ou 2 séances atteignent 70 à 100 %. Les études montrent que l'ALA-PTD est aussi efficace que la cryochirurgie ou l'application locale de 5 fluorouracil avec moins d'effets secondaires (2). La PTD offre un certain nombre d'avantages par rapport aux techniques conventionnelles dans la prise en charge des lésions étendues, ou localisées dans des zones difficiles à traiter. Une étude récente a montré que le résultat esthétique et le raccourcissement de la durée de la cicatrisation sont très en faveur de la PTD par rapport à la cryochirurgie ou au 5FU. L'avantage de la PTD dans cette observation est qu'elle a permis de traiter des lésions résistantes en 2 séances et que son efficacité à long terme est acceptable en laissant peu ou pas de cicatrice. En cas d'échec de la PTD une chirurgie est toujours envisageable comme cela a été le cas ici lors de la récurrence du carcinome épidermoïde.

: La PTD s'avère être hautement efficace avec une très bonne tolérance et un résultat cosmétique très satisfaisant. Elle a été récemment approuvée dans le traitement de la maladie de Bowen dans 22 pays européens et peut être associée à la chirurgie, comme dans notre observation, comme une nouvelle approche médico-chirurgicale.

Références :

1-Basset-Seguin N. La photothérapie dynamique en dermatologie. Ann Dermatol 2006;133 :421-3

2-Morton C, Horn M, Leman J, Tack B, Bedane C, Tjioe M, Ibbostson, Khemis D, Wolf P. A placebo controlled European study comparing MAL-PDT with cryotherapy and 5 fluoracil in patients with Bowen's disease. J eur Acad Dermatol Venereol 2004;18:415

CARCINOMES EPIDERMOÏDES MULTIPLES SOUS VORICONAZOLE

VALOIS A, CUNY JF, GRANEL-BROCARD F, TRECHOT P, BARBAUD A, SCHMUTZ JL

Introduction : Le voriconazole est un antifongique triazolé de deuxième génération à large spectre, photosensibilisant. La survenue de carcinomes épidermoïdes multiples a été décrite chez des patients immunodéprimés sous voriconazole mais jamais chez des patients immunocompétents.

Observation : Un patient de 67 ans, retraité ancien technicien de maintenance d'appareil de téléphonie, était suivi dans notre service depuis décembre 2010 pour des carcinomes épidermoïdes multiples du cuir chevelu. Ses principaux antécédents étaient une maladie de Fernand Widal associant une intolérance à l'aspirine, une polypose naso sinusienne traitée par ethmoïdectomie bilatérale et des polypectomies naso sinusiennes, une hypertrophie bénigne de prostate, une hypertension artérielle, une hypercholestérolémie, une hyperurécémie et un syndrome dépressif. L'histoire de la maladie débutait en juin 2003 avec l'apparition de crachats hémoptoïques et d'une altération de l'état général conduisant au diagnostic d'aspergillose nécrosante chronique et d'aspergillose broncho-pulmonaire allergique confirmées par une biopsie pulmonaire. Le bilan étiologique ne retrouvait pas de déficit immunitaire : sérologie VIH négative, immunophénotypage lymphocytaire et électrophorèse des protéines sériques étaient sans particularité. En décembre 2003, un traitement par corticothérapie et par Voriconazole est introduit. A partir de 2006, apparaissait une photo-toxicité sous les traitements suivants : Voriconazole, Allopurinol, Budésonide, Montékulast, Fluticasone, Tamsulosine, Valsartan et Hydrochlorothiazide, Venlafaxine et Bézafigurate. Malgré des mesures de photo protection, le patient présentait des kératoses actiniques du visage puis des carcinomes épidermoïdes du cuir chevelu. Le Voriconazole était arrêté avec un relai par Posaconazole. A l'examen, le patient avait de multiples carcinomes épidermoïdes du cuir chevelu traités chirurgicalement avec l'exérèse d'une surface du scalp de 19,5 x 16,5 cm.

Discussion : Le voriconazole est un antifongique triazolé dont les indications sont les aspergilloses invasives, les candidémies chez les patients non neutropéniques, les infections invasives graves à *Candida* (y compris *C. krusei*) résistant au fluconazole et les infections fongiques graves à *Scedosporium* spp. ou *Fusarium* spp. Les manifestations de photosensibilité et de photo toxicité surviennent chez 1 à 2% des patients après 12 semaines de traitement à type d'effets retinoid-like (chéliite, sècheresse des muqueuses et érythème du visage). On était également rapporté des cas d'héliodermie précoce chez des enfants, des cas de pseudo-porphyrisme et 1 cas de porphyrie cutanée tardive révélés lors du traitement et de dermatite exfoliative. Il y a 18 cas de carcinomes épidermoïdes multiples décrits dans la littérature. Cinq mélanomes in situ chez 2 patients traités au long cours par Voriconazole ont été rapportés.

Conclusion : Nous rapportons le 19ème cas de carcinomes épidermoïdes multiples chez un patient traité par Voriconazole au long cours mais le premier chez un patient immunocompétent.

LYMPHOMES CUTANES T EPIDERMOTROPES : UNE SERIE DE 12 PATIENTS ET L'EXPERIENCE DE LA PHOTO CHIMIOThERAPIE EXTRACORPORELLE AU CHU DE NANCY

M. REIGNEAU , F. GRANEL-BROCARD , S. MATHIEU-NAFISSI, JF CUNY, A.BARBAUD, JL. SCHMUTZ` Service de Dermatologie , CHU de Nancy, France

Introduction : Les mycosis fongoïdes (MF) et les syndromes de Sézary (SS) sont les plus fréquents lymphomes cutanés T épidermotropes (LCTE). L'objectif de l'étude était de déterminer les caractéristiques des MF et SS suivis au CHU de Nancy entre 2000 et 2010.

Matériel et méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle. Les données étaient colligées à partir des dossiers médicaux obtenus par le codage PMSI, comportant comme diagnostic principal ou associé MF ou SS, entre 2000 et 2012.

Douze cas étaient étudiés avec un sex-ratio de 1, comportant 9 SS et 3 MF. L'âge médian au diagnostic était de 68 ans (35 à 92 ans). La durée moyenne de suivi était de 5,3 ans. Un patient érythrodermique était décédé à la fin de la période de suivi d'un sepsis urinaire et un patient était perdu de vue. La durée moyenne des symptômes avant la confirmation du diagnostic était de 62 mois (0-312 mois). Les symptômes révélateurs étaient le prurit (50 %), l'érythrodermie (3 %), les lésions eczématiformes (41,6 %), la kératodermie palmoplantaire (16 %), les plaques érythémateuses infiltrées (33,3 %) et les lésions tumorales (8%). Avant le diagnostic, 11 patients avaient bénéficié de tests allergologiques (91,6%). La répartition au moment du diagnostic était selon la classification EORTC/ISCL 2007 des MF/SS : stade IB (n=1), stade IIB (n=2), stade IVA1 (n=4), stade IVA2 (n=3) et stade IVB (n=2). Dans le cas des SS, le taux moyen de cellules de Sézary circulantes lors du diagnostic était de 1400/mm³. Pendant la période de suivi, 7 patients (59%) étaient traités par photo chimiothérapie extracorporelle (PCE) pendant une durée moyenne de 21,6 mois (3 à 40 mois). Un bénéfice clinique était obtenu chez 6 des 7 patients chez qui on notait une diminution rapide du prurit, mais le recours à des associations thérapeutiques était nécessaire chez les 6 patients. Les autres traitements systémiques les plus utilisés en association étaient le bexarotène, le méthotrexate, le chlorambucil, la doxorubicine et l'interféron α . La tolérance biologique est bonne. Sur les 6 patients traités par PCE, un seul a présenté une poussée hypertensive, tous les patients avaient une lymphopénie.

Discussion : Notre étude souligne la difficulté diagnostique des lymphomes T épidermotropes dont les symptômes initiaux les plus fréquents ne sont pas spécifiques et surviennent le plus souvent plusieurs années avant la preuve du diagnostic. Ces symptômes aspécifiques font discuter les diagnostics de toxidermie, d'eczéma atopique de révélation tardive, d'eczéma de contact, de para psoriasis. Les patients suivis au CHU de Nancy sont majoritairement des sujets âgés souvent à des stades avancés de la maladie. Ce biais de recrutement peut être dû à la présence d'un centre de PEC au sein du CHU, à l'origine d'un recrutement de patient dont les pathologies sont à un stade plus avancé, ayant reçu au préalable plusieurs lignes de traitements. La photochimiothérapie extracorporelle (PCE) est un acte thérapeutique effectué en trois étapes consistant à prélever chez un patient par aphérèse les cellules mononucléées autologues, à les irradier par lumière UVA en présence d'une molécule photoactivable, le 8-méthoxypsoralène (encore appelé méthoxalène, 8-MOP), puis à les réinjecter au patient. Le rythme des séances est habituellement de deux par mois, soit deux jours consécutifs tous les mois et est modulé en fonction de la réponse. Notre série souligne le bénéfice de la PCE dans la prise en charge symptomatique des MF et des SS, en particulier sur le prurit et l'érythème, avec une bonne tolérance clinique et biologique. Néanmoins, l'utilisation concomitante d'autres traitements systémiques est nécessaire.

Posters de l'

ASSOCIATION des AMIS du MUSEE de la FACULTE de MEDECINE de NANCY

- Dates-Clés de l'enseignement médical en Lorraine
- Collège Royal de Médecine au temps de Stanislas
- Deux siècles de Dermatologie à Nancy

Réalisation : Service Infographie & Multimédias de la Faculté de Médecine de Nancy (R.Guérard)

UN ACCIDENT PHOTOTOXIQUE
M. STUDER, F. CHASTEL, JL. SCHMUTZ
Service de dermatologie, CHU Nancy

Introduction

Les équipements de photothérapie comme tous les appareils médicaux sont soumis à un entretien et une maintenance réguliers. Nous rapportons l'observation d'une patiente ayant eu un érythème phototoxique suite à une erreur de maintenance.

Observation

Il s'agissait d'une patiente de 51 ans atteinte d'un psoriasis en plaques modéré déclenché un an auparavant suite à l'introduction d'un bêta-bloquant dans un contexte d'éthylisme chronique. Une photothérapie UVBTL01 était instaurée avec une bonne tolérance. Au décours de la trente-huitième séance, la patiente présentait un érythème généralisé avec sensation de cuisson sans décollement cutané. Il était alors noté qu'une maintenance avait été réalisée sur ce lit de photothérapie délivrant des UVA et des UVBTL01. Tous les tubes à UVBTL01 avaient été changés mais remplacés par erreur par des tubes à UVB21. La patiente avait ainsi reçu une dose de 2,60 joules d'UVB21 et non pas d'UVBTL01. Ce n'est qu'à la fin de la séance que l'infirmière de photothérapie remarquait l'erreur de tubes de par la couleur des rubans entourant les tubes de chaque côté. La patiente était immédiatement traitée par corticothérapie locale et générale avec une évolution favorable en 72 heures. Une déclaration en matériovigilance était réalisée.

Discussion

Les accidents phototoxiques liés à un surdosage en UV peuvent être dus à une mauvaise appréciation du phototype, à la prise d'un médicament photosensibilisant en cours de cure, à une augmentation trop rapide des doses, à une erreur humaine de programmation ou à une défaillance technique de la cabine. Dans notre cas, il s'agit d'une erreur humaine de maintenance ce qui impose de vérifier toutes les étapes de la maintenance depuis la réception des tubes à UV à leur installation dans l'appareil de photothérapie. Ainsi plusieurs questions peuvent se poser : les tubes étaient-ils conditionnés dans le bon emballage ? Etaient-ils stockés au bon endroit ? Le technicien de maintenance a-t-il vu que le type d'UV était inscrit sur le lit de photothérapie ? Doit-il y avoir un contrôle médical ou infirmier avant reprise d'une photothérapie après une maintenance ? Pourquoi les équipements de photothérapie ne sont-ils pas munis de systèmes d'alerte en cas de mise en place de tubes inadéquats ? Seule une enquête rigoureuse à la recherche d'une défaillance permettra de prévenir les récurrences de ce type d'incident.

Conclusion

Les accidents phototoxiques doivent rester exceptionnels, c'est pourquoi une extrême rigueur est requise pour la prescription, le suivi et la maintenance d'une photothérapie.

Référence

Beani JC, Jeanmougin M. La photothérapie UVB à spectre étroit dans le psoriasis vulgaire : utilisation pratique et préconisations de la Société Française de Photodermatologie. Ann Dermatol Venereol ;137 :21-31.

Cabinet de curiosités

Cristina ESCOBAR & Cyrielle BURTIN

Ce film, *Cabinet de curiosités*¹, aux partis pris artistiques engagés, vise à attirer l'attention sur la valeur patrimoniale, historique et scientifique de la collection des cires dermatologiques et de quelques ouvrages anciens illustrés de l'Université. L'esthétique du film et sa musique proposent une approche d'un cabinet de curiosités dans son aspect fantasmatique, dont l'absence de dimension scientifique est assumée. Les responsables associatifs, qui gèrent au mieux ces collections au sein de la Faculté de médecine, habilités à aborder avec rigueur les données scientifiques en jeu, ont accepté qu'une artiste développe à partir d'elles une interprétation originale, ce dont nous les remercions chaleureusement. Ainsi, le but premier de cette création est de rendre visible par l'art vidéo la richesse du patrimoine de la faculté de médecine aux yeux du public interne et externe à l'Université. Cristina Escobar, l'artiste, éclaire donc cette collection, elle ne la commente pas.

Pour réaliser ce film sur la collection des cires dermatologiques, j'ai souhaité apporter une lecture au-delà de l'art et de la science sans tenir compte de frontières entre ces deux disciplines.

Le corps féminin a toujours été une source d'inspiration dans l'art et un domaine de recherche, dans la médecine. J'ai donc tenté de mener un dialogue entre les cires et le corps d'une danseuse du CCN – Ballet de Lorraine, Morgan De Quelen. Le blanc est omniprésent dans l'esthétique du film, il propose ainsi une image fantomatique, entre réel et irréel.

Entre fiction et art vidéo, ce film aborde la maladie sous le voile poétique d'une chorégraphie de danse contemporaine. Les cires sont objets de mémoire et jalons du parcours de douleurs invisibles dans des corps multiples. Elles témoignent d'une histoire passée et à venir. La gestuelle de la danseuse explore les sensations liées à la maladie, aux modifications des apparences de la peau, aux souffrances qu'elles induisent. Cette exploration par le mouvement et son intériorisation est accompagnée de la musique de Jérôme Bourdellon, composée spécialement pour ce film, et elle aussi, exploratrice et de continuum mélodique en empathie avec la douleur. Restent, de manière cachée, les progrès considérables dans les traitements, et le continent toujours aussi désolé des maux qui subsistent. Cristina Escobar, 2012.

Ce film a pour support la Collection de Moulages dermatologiques en cire, longtemps conservée au Service de Dermatologie de l'Hôpital Fournier de Nancy.

Avec l'accord unanime des Professeurs J.Beurey, M.Weber et J-L Schmutz cette collection a été remise et installée, en 1998, au Musée d'Histoire de la Médecine de la Faculté de Nancy-Brabois. Sous la direction du Docteur Jacques Vadot, alors Président de l'A.A.F.M.N., l'ensemble a été restauré, grâce à l'intervention de Didier Besnainou, Diplômé de l'IFROA, et au soutien financier des dermatologistes lorrains (ALERD et ALPUD).

Mise en page réalisée par Laurence Darenne - Service de Dermatologie