



Université de POITIERS

**Faculté de Médecine et de Pharmacie**

**ANNEE 2023**

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
(arrêté du 8 avril 2013)**

présentée et soutenue publiquement

le 22 Juin 2023 à POITIERS

par **Monsieur ARANDA Raphaël**

Les pathologies dermatologiques rencontrées à l'Officine

**Composition du jury :**

**Président** : Monsieur le Professeur FAUCONNEAU Bernard

**Membres** : Madame GORCE Marion, Pharmacien d'Officine  
Madame BRARD-SAUVAGET Caneyl, Pharmacien d'Officine

**Directeur de thèse** : Madame PINET-CHARVET Caroline, Maître de Conférences en  
Physiologie

# Liste des enseignants



Faculté de Médecine et Pharmacie  
de Poitiers

## LISTE DES ENSEIGNANTS Année universitaire 2022 – 2023

### SECTION PHARMACIE

#### *Professeurs des universités-praticiens hospitaliers*

- COUET William, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, santé publique, biostatistiques et épidémiologie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

#### *Professeurs des universités*

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLMIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

#### *Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers*

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement

#### *Maîtres de conférences*

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie (HDR)
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie (HDR)
- PAIN Stéphanie, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – **Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

#### *Maîtres de conférences associés - officine*

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

#### ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

## Remerciements

Merci à Monsieur le Professeur FAUCONNEAU Bernard d'avoir accepté de présider ce jury de thèse.

Merci à Madame PINET-CHARVET Caroline d'avoir dirigé cette thèse. Je vous remercie pour votre réactivité, pour le temps que vous m'avez accordé et pour tous les précieux conseils que vous m'avez donné durant la rédaction, afin de rendre ce travail aussi qualitatif que possible.

Merci à Madame GORCE Marion et Madame BRARD-SAUVAGET Caneyl de s'être rendues disponibles pour faire partie de mon jury de thèse.

Merci à mes parents que j'aime, pour leur amour et leur soutien indéfectible durant ses nombreuses années d'étude.

Merci à Pauline mon amour, pour sa patience, sa bienveillance, son amour et surtout le soutien moral que tu m'as apporté pendant mes baisses de motivation.

Je dédie ce travail,

A mes frères et sœurs Janfi, Héléna et Myra.

A mes nièces Inès et Jeanne.

A mes beaux parents Marielle et Hervé, et ma belle-sœur Claire.

A mes amis qui me sont chers, Marion, Jérémy, Caneyl, Alexis, Marvin, Brice, Baptiste, Clément, Pauline, Quentin, Jérémie, Manon, Jonathan, Emeline, Théo, Ewan, Olivier et Mathilde.

Aux Officines dans lesquelles j'ai eu la chance de travailler, la Pharmacie DUZAN-VERGERON, la Pharmacie RICHEZ et surtout la Pharmacie de Mansle.

A mon fils que j'aime plus que tout au monde, Charles.

Un grand Merci à tous.

## Table des matières

Liste des enseignants.....	2
Remerciements .....	3
Liste des figures.....	6
Liste des tableaux.....	6
Liste des abréviations.....	7
Introduction.....	10
Première partie : La peau et ses différents rôles physiologiques .....	12
I. Structure.....	12
1) Epiderme .....	12
2) Jonction dermo-épidermique.....	14
3) Derme.....	15
4) Hypoderme.....	15
5) Structures annexes.....	17
II. Rôles .....	20
1) Barrière cutanée.....	20
2) Thermorégulation .....	26
3) Cicatrisation.....	29
4) Fonction métabolique .....	30
5) Fonction sensorielle (sensations tactiles, douloureuses et thermiques).....	31
6) Place primordiale dans les interactions psychosociales .....	33
Deuxième partie : Les principales pathologies rencontrées à l'officine .....	35
I. Les pathologies d'origine inflammatoire et vasculaire .....	35
1) Dermatite atopique.....	35
2) Psoriasis.....	44
3) Rosacée .....	55
4) Acné.....	65
II. Les pathologies d'origine virale.....	77
1) Varicelle – Zona.....	77
2) Herpès .....	85
III. Les pathologies d'origine mycosique .....	92
1) Candidoses des grands plis.....	92
2) Candidoses des muqueuses .....	95
3) Candidoses unguéales.....	100
Troisième partie : Les conseils du pharmacien d'officine .....	103
I. Place de l'hygiène, l'entretien quotidien de la peau.....	103

1) La peau normale.....	105
2) La peau sèche .....	105
3) La peau mixte .....	106
4) La peau grasse .....	107
5) La peau sensible .....	108
II. Place de la protection solaire .....	109
Conclusion .....	114
Bibliographie.....	115
Résumé.....	121
Mots clés .....	121



## Liste des abréviations

- AA : Acide Aminé
- ACTH : Hormone Adrénocorticotrope
- ADN : Acide DésoxyriboNucléique
- ADT : AntiDépresseur Tricyclique
- AEG : Altération de l'Etat Général
- AG : Acide Gras
- AHA : *Alpha-Hydroxy Acid*
- AHR : *Aryl Hydrocarbon Receptor*
- AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
- Alpha-MSH : *Alpha-Melanocyte Stimulating Hormone*
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- AMPc : Adénosine MonoPhosphate cyclique
- AR : *Androgen Receptor*
- ARNm : Acide RiboNucléique messenger
- CD4+ : Cluster de Différenciation 4+
- CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
- CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène
- DA : Dermatite Atopique
- DCI : Dénomination Commune Internationale
- DEM : Dose Erythémale Minimale
- DHEA : DéHydroEpiAndrostérone
- DHT : DiHydroTestostérone
- DLQI : *Dermatology Life Quality Index*
- DROs : Dérivés Réactifs de l'Oxygène
- $\delta$ -4-andro : Delta-4-Androstènedione
- EVA : Excrétion Virale Asymptomatique
- FNH : Facteur Naturel d'Hydratation
- FPS : Follicule Pilo-Sébacé
- GEA : *Global Evaluation Acne*
- $\gamma$ -GT : Gamma-GlutamylTranspeptidase

- HAS : Haute Autorité de Santé
- HSV1 : Herpès Simplex Virus de type 1
- HSV2 : Herpès Simplex Virus de type 2
- *Human Fc $\gamma$ 1* : Fragment constant  $\gamma$ 1 d'un anticorps d'origine Humaine
- *Human Fv* : Fragment variable d'un anticorps d'origine Humaine
- IL : InterLeukine
- IFN : InterFéron
- IGE : Index Glycémique Elevé
- IGF/IGF-R : *Insulin-like Growth Factor / Insulin-like Growth Factor Receptor*
- IgG : Immunoglobuline G
- IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
- IST : Infection Sexuellement Transmissible
- IV : IntraVeineuse
- JAK : JAnus Kinases
- JDE : Jonction Dermo-Epidermique
- Laser KTP : Laser à Potassium Titanyl Phosphate
- Laser Nd Yag : *Laser Neodymium-doped Yttrium Aluminium Garnet*
- LCE : *Late Cornified Enveloppe*
- LCP : Laser à Colorant Pulsé
- LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
- LT : Lymphocyte T
- LT $\alpha$  : Lymphotoxine alpha
- Lth : Lymphocyte T helper
- MEC : Matrice ExtraCellulaire
- MITF : *Melanocyte Inducing Transcription Factor*
- MMP-9 : MétalloProtéinase Matricielle 9
- *Murine Fv* : Fragment variable d'un anticorps d'origine murin
- NFS : Numération Formule Sanguine
- NMF : *Natural Moisturizing Factor*
- PAM : Peptides AntiMicrobiens
- PASI : *Psoriasis Area and Severity Index*

- PDGF : *Platelet-Derived Growth Factor*
- PCR : *Polymerase Chain Reaction*
- Pegol Fab : région d'un anticorps pegylé qui se lie aux antigènes
- PO-SCORad : *Patient Oriented SCORing Atopic Dermatitis*
- PPAR : *Peroxisomal Proliferator Activator Receptors*
- SPF : *Sun Protection Factor*
- SPR : *Small Prolin Rich*
- TDM : TomoDensitoMétrie
- Testo : Testostérone
- TG : TriGlycérides
- TGF : *Tumor Growth Factor*
- TGM1 : TransGlutaMinase 1
- TLR : *Toll-Like Receptor*
- TNF : *Tumor Necrosis Factor*
- TNFR : *Tumor Necrosis Factor Receptor*
- TRPV : *Transient Receptor Potential Vanilloïde*
- TRT : Temps Relaxation Thermique
- TYK2 : Tyrosine Kinase 2
- UVA : Ultraviolet A
- UVB : Ultraviolet B
- VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
- VZV : Virus Varicelle Zona
- 3 $\beta$ -HSD : 3-Delta-HydroxyStéroïde-Déshydrogénase
- 5 $\alpha$ -R : 5-Alpha-Réductase
- 17 $\beta$ -HSD : 17-Delta-HydroxyStéroïde-Déshydrogénase

## Introduction

« Ce n'est pas de la lâcheté que de sauver sa peau, ça relève même de l'intelligence »

Ce *proverbe sénégalais* trouve une pertinence particulière dans l'étude des pathologies dermatologiques rencontrées à l'officine, où la prévention et la prise en charge rapide peuvent être cruciales pour protéger la peau et la qualité de vie des patients.

Cette thèse démarrera en première partie avec la structure de la peau ainsi que ses différents rôles physiologiques.

Rarement considérée comme tel, la peau est l'organe du corps humain le plus volumineux (entre 4 et 10kg chez l'adulte) et le plus étendu (environ 2m<sup>2</sup> de surface). Elle est en effet subdivisée en différentes couches, qui sont de la plus superficielle à la plus profonde, l'épiderme, le derme et l'hypoderme, avec chacune des fonctions bien définies.

On retrouve aussi deux types de glandes, se situant dans le derme, les sébacées sécrétant le sébum et les sudoripares permettant la sudation avec la sécrétion de la sueur.

Parmi ses rôles fondamentaux, on retrouve ses fonctions de barrière de protection vis-à-vis du milieu extérieur (protection chimique, microbienne, UV et mécanique), de thermorégulation (avec la sudation), de cicatrisation en réponse à une agression extérieure portant atteinte à l'intégrité de la peau (pression prolongée, érosion, abrasion...), de fonction métabolique, d'organe sensoriel permettant la perception de différents stimuli grâce à de nombreux récepteurs (sensations tactiles, douloureuse et thermiques) et un rôle central au niveau des interactions psychosociales avec la faculté de retranscrire nos émotions (pâleur en cas de maladie, rougir lorsque l'on est gêné...).

En deuxième partie, j'aborderai un certain nombre de pathologies, qui sont selon mon expérience et mes recherches, les plus couramment rencontrées en Pharmacie d'officine.

Cette partie s'articulera tout d'abord autour des pathologies ayant une origine soit inflammatoire (Eczéma, Psoriasis, Acné) soit vasculaire (Rosacée). Dans un second temps suivront un certain nombre pathologies infectieuses que j'ai choisi de façon non exhaustive : pour commencer celles d'origine virale (Varicelle, Zona, Herpès), puis celles d'origine mycosique (Candidose cutanée, Candidose muqueuse, Candidose unguéale).

Dans chacune de ces sous-parties je développerai la physiopathologie de la maladie concernée, ce qui en est sa cause, quels en sont ses traitements et l'évolution qui en découle avec les risques de survenu de récurrence et comment les éviter.

Pour finir la troisième et dernière partie de cette thèse aura pour but de mettre en lumière l'utilité des conseils du Pharmacien d'officine vis-à-vis de la peau.

Le Pharmacien est un professionnel de santé facile d'accès et sans nécessité de rendez-vous ce qui le rend extrêmement sollicité par les patients pour toute question relative à leur peau.

Dans un premier temps je présenterai les conseils concernant l'hygiène de la peau. Comme nous l'aurons vu précédemment, la peau est un véritable organisme vivant nécessitant un entretien quotidien qui doit être adapté aux différents types de peau. C'est dans ce cadre-là que le Pharmacien peut intervenir afin de proposer au patient une routine d'hygiène qui lui sera propre avec des produits adéquats.

Parmi les missions qui incombent au Pharmacien, nous retrouvons la prévention. Celle qui nous intéresse ici sera la prévention solaire. En effet, une exposition solaire de la peau de façon répétée et non réfléchie peut être délétère pour cette dernière, allant d'une simple accélération du vieillissement cutané à l'apparition de cancer. Pour finir cette dernière partie, je détaillerai les différentes solutions de prévention existantes qui peuvent être proposées par le pharmacien.

# Première partie : La peau et ses différents rôles physiologiques

## I. Structure

Afin de bien comprendre les différents rôles et fonctions de la peau, il est nécessaire de bien en comprendre sa structure. Comme énoncé dans l'introduction, elle se subdivise en trois couches superposées allant de la superficie vers la profondeur : l'épiderme, le derme et l'hypoderme. Il existe des glandes, sébacées situées dans le derme, sudoripares plutôt situées dans le derme profond ou l'hypoderme, ayant une réelle utilité au maintien d'un bon équilibre de la peau, du fait de leur sécrétion, qui sera développée plus tard (voir Figure 1).

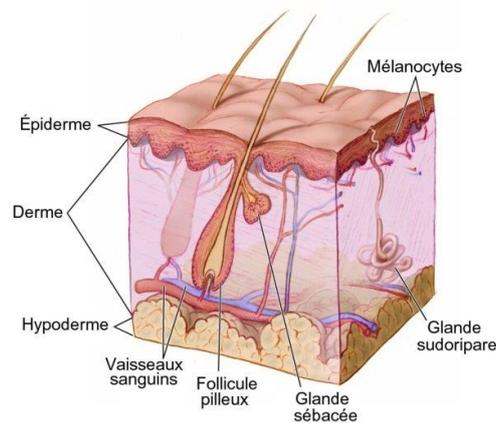


Figure 1 : Coupe transversale de la peau(1)

La composition des trois couches est en corrélation directe avec leurs fonctions et c'est ce qui va être développé ici.

### 1) Epiderme

L'épiderme est la couche la plus superficielle de la peau(2). C'est un épithélium de revêtement, stratifié, pavimenteux et kératinisé, subdivisé en quatre assises cellulaires, à savoir de l'intérieur vers l'extérieur : la couche basale ou germinative (*stratum germinativum*), la couche épineuse ou corps muqueux de Malpighi (*stratum spinosum*), la couche granuleuse (*stratum granulosum*) et la couche cornée (*stratum corneum*).

La couche basale(3) est formée de cellules cubiques implantées au niveau du derme superficiel, et composée en grande partie de kératinocytes entre lesquels sont retrouvés, en moins grande quantité, des mélanocytes. Cette couche est le siège des divisions cellulaires. Par mitose, une cellule basale va se diviser en deux kératinocytes, l'un des deux va rester au niveau basal pour se diviser à nouveau et le second va migrer vers les couches superficielles afin de se différencier.

La couche épineuse, formée de cinq à six épaisseurs de cellules polygonales, porte ce nom car les cellules qui la composent, sont entourées de spicules ou « épines » nommées desmosomes. Ces desmosomes servent de points de fixation intercellulaire et permettent la synthèse de protéines

cytoplasmiques telles que la kératine (protéine fibreuse insoluble dans l'eau). C'est ici que débute la synthèse de mélanine mise en évidence par la présence de quelques mélanocytes.

La couche granuleuse, formée de trois à cinq épaisseurs de cellules granuleuses, fusiformes, parallèles et aplaties, est le lieu d'accumulation de la kératine. C'est ici que les fibres de kératine s'agglutinent entre elles afin de former une couche plus épaisse et rigide. A noter que les noyaux des kératinocytes commencent à régresser. Au niveau de la jonction de la couche granuleuse et de la couche cornée, les corps lamellaires des kératinocytes vont déverser leur contenu lipidique. Ceci jouera un rôle dans la fonction barrière de l'épiderme.

La couche cornée, formée par des cellules appelées les cornéocytes qui sont des kératinocytes ayant terminé leur migration et devenant des cellules compactes, à membrane épaisse, anucléées et complètement kératinisées. En fonction des zones du corps, le nombre de cornéocytes diffère. Moins nombreux au niveau du dos ou bien du ventre, ils seront retrouvés en grande quantité (plusieurs centaines) au niveau de la plante des pieds.

Pour ce qui est des cellules qui le composent, l'épiderme contient en grande majorité des kératinocytes (environ 80%) d'origine ectodermique. Ce sont ces cellules qui permettent entre autre la synthèse de kératine, et ont trois grandes fonctions : la cohésion de l'épiderme par l'intermédiaire de leur cytosquelette et leur système de jonction établissant des liens entre eux et la matrice extracellulaire, la fonction de barrière entre les milieux intérieur et extérieur par leur processus de différenciation terminale et la protection contre les radiations lumineuses grâce aux mélanosomes de type IV phagocytés à partir de mélanocytes(4).

La deuxième grande population cellulaire de l'épiderme sont les mélanocytes provenant des crêtes neuronales. Ils contiennent dans leur cytoplasme des mélanosomes, lieu de production des mélanines (pigments responsables de la couleur de la peau). Ces mélanocytes sont de forme étoilée avec des prolongements s'étendant entre les kératinocytes et permettant ainsi le transfert des grains de mélanine.

Les cellules de Langerhans, issues de la moelle hématopoïétique, se situent au niveau de la couche épineuse. Ce sont des cellules dendritiques présentatrice d'antigène aux lymphocytes T (LT). Etant transépithéliales, elles se déplacent dans l'épiderme afin de capter des exo-antigènes, puis à l'aide du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) de type II, vont exprimer ces antigènes en se déplaçant vers le derme et les vaisseaux lymphatiques. Ces cellules sont immunocompétentes et capables d'interagir avec les lymphocytes T CD4+ au cours de la réponse immunitaire, lorsqu'elles auront capté un antigène ayant réussi à pénétrer dans l'organisme.

Les cellules de Merkel, provenant des crêtes neurales, sont les cellules minoritaires au niveau de l'épiderme. Elles sont situées au niveau de la couche basale. Il est important de rappeler que l'épiderme n'est pas vascularisé mais qu'il possède une innervation avec de nombreuses terminaisons nerveuses sensibles. Ces cellules, plus nombreuses dans des zones telles que les lèvres, la paume des mains ou la plante des pieds, représentent les mécanorécepteurs du sens du toucher. En effet, elles sont impliquées dans les fonctions inductives et trophiques des terminaisons nerveuses.

Du fait du renouvellement permanent de l'épiderme(5) (21 jours en moyenne), les kératinocytes sont soumis à un processus de migration prenant son origine dans la couche basale et allant vers la couche cornée. Durant cette migration, la structure interne des kératinocytes va évoluer, passant d'une cellule douée de prolifération cellulaire dans la couche basale à une cellule encore vivante et fonctionnelle mais ayant perdu son potentiel prolifératif une fois dans les couches épineuse et granuleuse. Lors de la différenciation au niveau de la couche granuleuse, il sera possible d'observer une zone de transition séparant les cellules vivantes de celles dites « mortes » de la couche cornée. C'est dans cette zone que les kératinocytes de la couche granuleuse vont perdre leur noyau et leurs organites intracellulaires afin de devenir des cornéocytes. Ces cornéocytes seront renforcés par la fuite du contenu lipidique des cellules granuleuses dans les espaces intercornéocytaires afin de former ce que l'on appelle un ciment intercornéocytaire jouant un rôle clé dans la fonction de barrière de l'épiderme.

Les cornéocytes subissent une desquamation perpétuelle, ce qui explique la nécessité de ce renouvellement continu de l'épiderme.

## 2) Jonction dermo-épidermique

Il existe une zone appelée jonction dermo-épidermique (JDE)(6) qui correspond à la région qui sépare le derme de l'épiderme. La structure de cette dernière se subdivise en quatre zones distinctes allant de l'épiderme au derme : la membrane plasmique, la *lamina lucida*, la *lamina densa* et la zone fibrillaire.

Cette jonction est représentée comme une ligne ondulée générée par les crêtes épidermiques et les papilles dermiques. Ces dernières sont d'ailleurs riches en capillaires sanguins favorisant les apports nutritionnels aux cellules épidermiques.

Le but principal de la JDE est d'assurer une bonne adhérence de l'épiderme au derme(7). Cependant, elle assure également le rôle de filtre bidirectionnel afin de moduler les échanges cellulaires et moléculaires entre les deux compartiments. Elle sera également chargée d'articuler des processus

cellulaires comme la prolifération, la différenciation ou la migration, des cellules de la couche basale de l'épiderme, essentiels à son renouvellement.

### 3) Derme

D'une épaisseur supérieure à l'épiderme, le derme est un tissu conjonctif de soutien(8). Il confère à la peau sa tonicité et son élasticité du fait de sa composition en protéines fibreuses et élastiques (à savoir du collagène et de l'élastine en plus grande quantité). Il est, à la différence de l'épiderme, très vascularisé permettant ainsi la nutrition de ce dernier.

Les cellules retrouvées sont principalement des fibroblastes permettant la synthèse des constituants de la matrice extracellulaire notamment l'élastine et le collagène. C'est une couche détenant des cellules ayant un pouvoir de migration, telles que les cellules immunitaires ou bien les cellules sanguines. Il est également possible de mettre en évidence un certain nombre de terminaisons nerveuses jouant un rôle dans la perception du toucher, de la pression, de la température et aussi de la douleur(8). Ce nombre varie en fonction des zones concernées, l'extrémité des doigts et des orteils par exemple en contiennent un nombre élevé car ce sont des zones très sensibles aux différents stimuli. Les glandes sébacées, sudoripares et les follicules pileux sont également localisés au niveau du derme, et comme pour les terminaisons nerveuses, leur nombre dépendra de la zone du corps concernée.

Il existe dans le derme trois types de fibres : les fibres de collagène, réparties en faisceaux parallèles, donnant sa solidité ainsi que sa résistance à la traction au derme. Les fibres d'élastine, donnant quant à elles sa souplesse à la peau. Et enfin les fibres de réticulines qui entourent les faisceaux de collagène. Ce sont des fibres de support formant un réseau en mailles plus ou moins serrées permettant le passage des cellules mobiles (immunitaires et sanguines).

En fonction de la densité de ces fibres, il est possible de distinguer deux types de derme : le derme papillaire contenant de fines fibres de collagène formant un tissu conjonctif lâche et le derme réticulaire plus profond, plus dense, constitué de fibres de collagène formant un tissu conjonctif dense et de fibres d'élastine.

### 4) Hypoderme

Il n'existe pas de limite franche entre le derme et l'hypoderme(4), c'est cette dernière couche qui permet de séparer le derme et les muscles et os sous-jacents. Cette couche, principalement constituée de cellules graisseuses nommées des adipocytes, a une épaisseur variable selon les zones du corps concernées, allant de quelques millimètres (au niveau des paupières) à plusieurs centimètres (au niveau des fesses et de l'abdomen), et selon les individus, leur sexe et leur nutrition. Il existe certaines parties du corps où elle est totalement absente tel que, les yeux, les oreilles et les

organes génitaux masculins. Le tissu adipeux ne se répartit pas de la même façon chez l'homme et chez la femme. En effet, chez un homme il va privilégier la partie supérieure du corps au niveau de l'abdomen. Tandis que, chez la femme il va se concentrer au niveau de la partie inférieure du corps vers les hanches.

L'hypoderme est constitué de lobes graisseux, subdivisés en lobules graisseux par des *septum* interlobulaires, permettant le passage des nerfs et des vaisseaux sanguins en direction du derme. Ces lobules contiennent des logettes remplies d'adipocytes.

Les adipocytes sont des cellules responsables du stockage des lipides sous forme de triglycérides (TG). Ils gardent en réserve ces TG dans des gouttelettes lipidiques ou adiposomes, formant une vacuole occupant la quasi-totalité du volume cellulaire de l'adipocyte. En cas de besoin énergétique, ils sont capables de mobiliser ce stock d'acides gras nécessaires à la synthèse énergétique grâce à la lipolyse.

Il existe plusieurs types d'adipocytes(9) : les blancs, les bruns et assez récemment découverts les beiges.

Les adipocytes blancs permettent la synthèse, le stockage et la libération des lipides. Une enzyme, nommée lipase hormonosensible, catalyse la dégradation des TG des vacuoles lipidiques en acides gras (AG) et en glycérol. Grâce à cette lipase, les adipocytes blancs sont considérés comme des véritables glandes endocrines jouant un rôle majeur dans le métabolisme énergétique.

Les adipocytes bruns jouent quant à eux un rôle dans la thermogénèse. Ils sont principalement mis en évidence chez le fœtus et le nouveau-né au niveau des régions para-vasculaires, interscapulaires, cardiaques et rénales. Ce sont eux qui permettront au nouveau-né de supporter le passage du milieu maternel (37°C) au milieu extérieur (20°C) par processus de phosphorylation de leurs AG. Ils sont également retrouvés en plus faible quantité chez l'adulte, des amas profonds et dispersés ont été mis en évidence tout au long de la vie(10).

Les derniers adipocytes, les beiges(11), peuvent être considérés comme des cellules graisseuses ayant des caractéristiques intermédiaires entre celles des cellules blanches et celles des cellules brunes. Ces adipocytes beiges tiendraient leur origine d'adipocytes blancs qui en réponse à une exposition à des facteurs environnementaux externes, notamment le froid, auraient subi un changement phénotypique leur permettant d'intervenir dans la thermogénèse en plus d'avoir des propriétés semblables aux adipocytes blancs.

En plus de ces rôles métabolique et thermique, l'hypoderme intervient dans la protection mécanique des os, du système musculaire et des organes contre d'éventuels chocs ou traumatismes externes.

## 5) Structures annexes

Il existe, principalement insérées au niveau du derme, plusieurs annexes cutanées qui joueront un rôle dans les missions physiologiques de la peau(12).

Tout d'abord, les follicules pilo-sébacés (FPS) se composent du poil et ses gaines, d'un muscle arrecteur et des glandes sébacées qui sont toujours reliées au follicule pileux. Les autres glandes mises en évidence sont les glandes sudoripares. Il en existe deux types : les apocrines, qui seront reliées à un follicule pileux, et les eccrines qui sont les plus nombreuses et non dépendantes de la présence d'un FPS.

### a) Le follicule pilo-sébacé

Il est retrouvé sur l'ensemble de la surface de la peau, à l'exception des paumes des mains, des plantes des pieds, de la face latérale des doigts et des orteils, des mamelons, des organes génitaux (prépuce, petites lèvres) et du nombril.

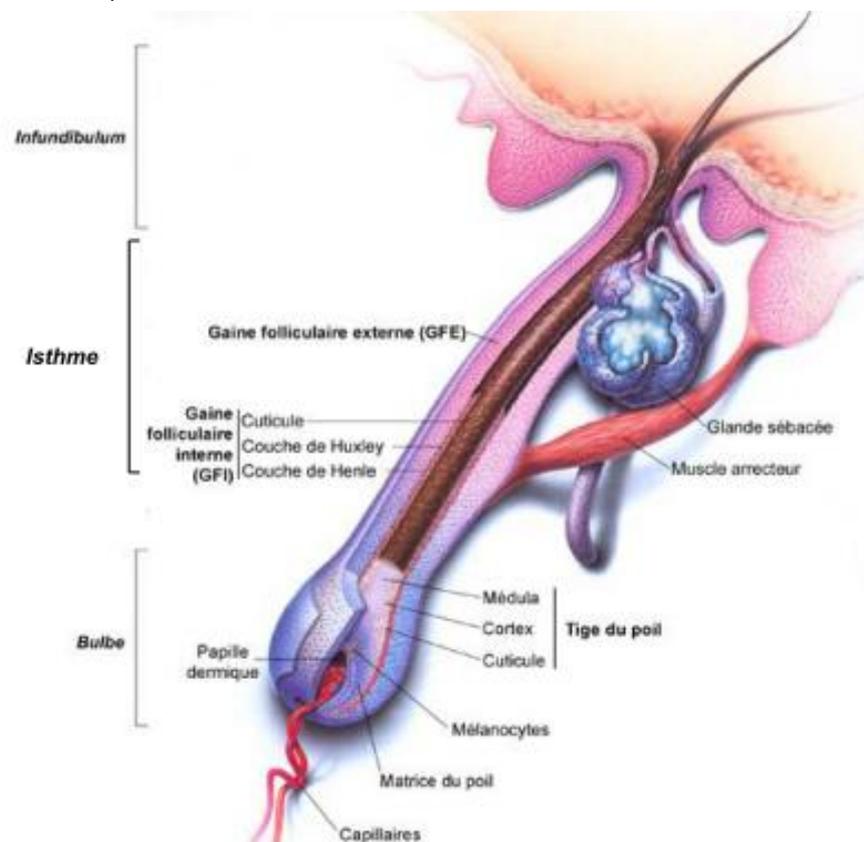


Figure 2 : Structure d'un follicule pilo-sébacé(13)

Il se décompose en quatre parties(4) (voir Figure 2) :

- L'isthme est la partie où s'abouchent les glandes sébacées.
- La région sus-isthmique comprend la tige pileuse émergeant à la surface de la peau et l'*infundibulum*, une cavité en communication avec cette même surface.

- La région sous-isthmique comprenant le bulbe du poil ainsi que ses gaines, épithéliale externe et épithéliale interne.
- La zone de stockage des cellules souches du poil, un renflement (« *Bulge* »), localisée en dessous de l'insertion du muscle arrecteur et de la glande sébacée (voir Figure 3). Il n'est pas à confondre avec le bulbe du poil, souvent appelé racine du poil, responsable de la croissance et de la différenciation des cellules productrices du poil. Le « *Bulge* », situé au-dessus du bulbe, est quant à lui impliqué dans la régénération du follicule pileux et dans la production de nouveaux poils.

En fonction de la répartition poils-glandes sébacées, 3 types de FPS sont identifiables :

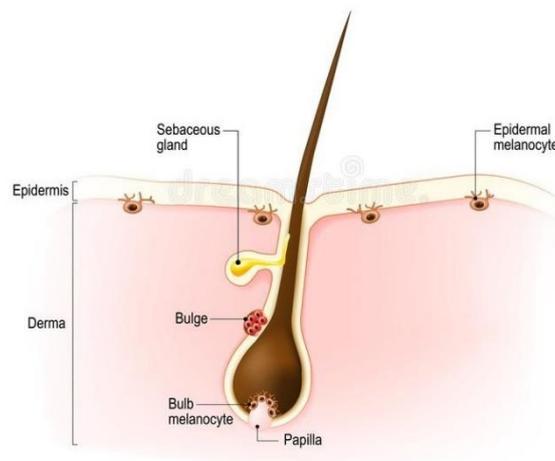


Figure 3 : Follicule pilo-sébacé, différenciation bulbe et bulge (= renflement)(14)

- Les follicules « terminaux », ceux des cheveux, de la barbe, des zones pubiennes et axillaires.
- Les follicules « lanugineux » ou « velus », qui sont les plus nombreux et les principaux producteurs du sébum.
- Les follicules « sébacés », bien moins nombreux que les précédents, retrouvés au niveau du visage et en haut du tronc, et qui sont impliqués dans la pathogénèse de l'acné.

Les glandes sébacées, partie intégrante des FPS, ont une taille qui est inversement proportionnelle à celle des poils auxquels elles sont annexées. Leur partie sécrétrice se trouve dans le derme et le sébum est d'abord évacué dans leur canal excréteur puis le long du conduit pilo-sébacé.

Les muscles arrecteurs sont des muscles lisses, obliques qui longent la face externe des glandes sébacées. Leur contraction provoque la verticalisation du poil, appelée l'horripilation ou plus familièrement « la chair de poule ».

Le FPS joue un rôle dans la thermorégulation par l'intermédiaire du poil et des muscles arrecteurs et également dans la production du film hydrolipidique par le biais de la sécrétion du sébum donnant à l'épiderme son imperméabilité et évitant sa déshydratation.

#### *b) Les glandes sudoripares*

Elles sont classées en deux catégories à savoir les glandes sudoripares eccrines et les apocrines.

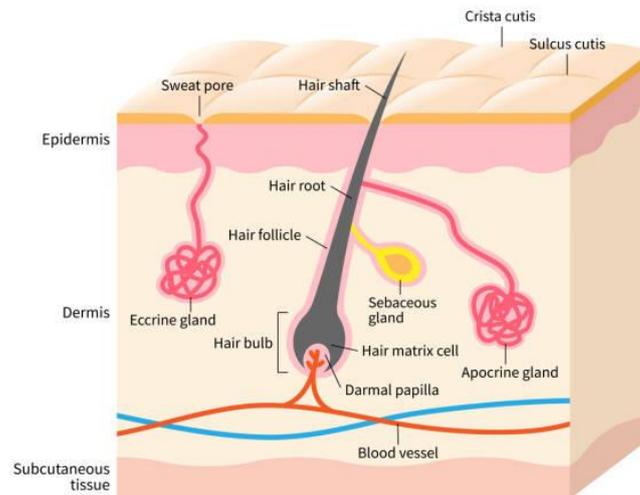


Figure 4 : Glandes sudoripares, eccrine et apocrine(15)

Les glandes eccrines, de loin les plus nombreuses, se localisent sur tout le corps mais sont particulièrement abondantes au niveau des paumes des mains, des plantes des pieds et du front. Ce sont elles qui sont responsables de la sécrétion d'un liquide aqueux, incolore et salé, la sueur, jouant un rôle majeur dans la thermorégulation. Un autre phénomène de sudation, indépendant de la température ambiante, peut être décrit c'est la transpiration émotionnelle. Elle est régie par une réponse à des stimuli tels que le stress, la peur, l'anxiété ou encore le plaisir. La partie sécrétrice des glandes se trouve dans le derme profond voire dans l'hypoderme superficiel. Et la sueur va être acheminée par un canal excréteur traversant le derme puis l'épiderme afin de déboucher à la surface de la peau par un pore cutané.

L'autre catégorie, les glandes apocrines, sont localisées dans des zones bien précises : le creux axillaire, les parties génitales, la région périnéale, les paupières et le conduit auditif externe. Elles sont toujours reliées à un FPS. Leur produit de sécrétion, contrairement aux glandes eccrines, est un liquide opaque, alcalin, riche en lipides et en phéromones. Elles ne jouent aucun rôle dans la thermorégulation, mais répondent aux stimuli responsables de la transpiration émotionnelle et à l'excitation sexuelle. Leur partie sécrétrice est positionnée plus profondément que celle des glandes eccrines, au niveau de l'hypoderme. Quant au canal excréteur, il n'arrive pas directement à la surface de la peau, mais rejoint le conduit pilo-sébacé (en aval de la glande sébacée) permettant l'évacuation

de la sueur. Cette dernière, d'origine apocrine, a souvent une odeur prononcée à cause des bactéries à la surface de la peau qui transforment les sécrétions en des composants chimiques mal odorants (acide valérianique par exemple).

## II. Rôles

Après avoir vu en détail la structure de la peau, je vais détailler les différents rôles qui en découlent.

### 1) Barrière cutanée

La barrière cutanée est une barrière de protection contre de multiples agressions extérieures qu'elles soient d'ordres physiques (facteurs mécaniques, thermiques, rayonnement UV), chimiques (allergènes, solvants) ou biologiques (pathogènes infectieux). Elle protège également l'organisme contre la dessiccation. Véritable barrière hydrique, du fait de la composition de son épiderme et notamment de sa couche cornée, elle joue un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie hydrique.

En effet, le taux d'hydratation de la peau va être dépendant de la profondeur des couches. Le derme et l'épiderme profond (c'est-à-dire toutes les couches « vivantes ») ont une concentration d'environ 70% en eau, tandis que la surface de la peau, la couche cornée de l'épiderme n'a qu'une concentration d'environ 20% en eau. Le maintien de ce gradient hydrique est rendu possible grâce à l'intervention de plusieurs facteurs : les lipides intercornéocytaires, les jonctions serrées au sein de l'épiderme et le *Natural Moisturizing Factor* (NMF) ou le Facteur Naturel d'Hydratation (FNH) en français.

Comme leur nom l'indique, les lipides intercornéocytaires entourent les cornéocytes du *stratum corneum* afin de former un feuillet hydrophobe. Leur organisation en lamelles lipidiques, disposées perpendiculairement aux cornéocytes, leur donne un aspect très compact qui renforce l'imperméabilité de la couche cornée. Ces lipides ont une composition précise, à savoir : des céramides (environ 50%), du cholestérol (environ 25%), des acides gras libres (environ 15%) et d'autres lipides (environ 10%) tels que des phospholipides ou du sulfate de cholestérol. Ils ont tous des rôles bien définis.

Les céramides sont des lipides avec une longue chaîne carbonée qui permet une liaison covalente avec l'involucrine (protéine dont la fixation à d'autres protéines telles que la loricrine permet la formation de l'enveloppe cornée(16)) créant une disposition de molécules resserrées les unes avec les autres. C'est ce qui servira de charpente aux lamelles lipidiques. Les céramides ont un point de fusion très élevé, ce qui fait qu'à température ambiante, ils se trouvent dans un état appelé cristallin, soit très compact. C'est la présence de ces lipides qui donnera l'aspect compact aux lamelles lipidiques.

Le cholestérol de la couche cornée tient son origine des corps lamellaires de la couche granuleuse de l'épiderme. Sa structure hydrophobe lui permet le passage de la couche granuleuse à la cornée. Il interagit avec les chaînes des céramides afin d'apporter une flexibilité à la couche cornée.

En ce qui concerne les acides gras libres, ils sont d'une grande diversité. La plupart d'entre eux contiennent une chaîne carbonée de longue taille et tiennent leur origine d'une production venant directement des espaces intercornéocytaires. Au niveau organisationnel, ils seront retrouvés entre les lamelles lipidiques.

Pour résumer, l'organisation lamellaire des lipides intercornéocytaires, l'état de compaction dû à la rigidité des céramides et l'hydrophobie des lipides, sont responsables de l'état d'étanchéité de la couche cornée limitant ainsi les passages liquidiens aussi bien de l'intérieur vers l'extérieur que l'inverse. Cependant cette étanchéité n'est pas totale, il existe une légère perte d'eau de l'intérieur vers l'extérieur, responsable du maintien du gradient hydrique physiologique.

Un autre facteur est à évoquer : les jonctions serrées. Elles permettent un contact très étroit entre deux cellules adjacentes, notamment entre les kératinocytes de la couche granuleuse. En effet, ces jonctions sont en général mises en évidence dans le *stratum granulosum*. Les protéines transmembranaires qui les composent sont les claudines et l'occludine. Ces protéines ont pour fonction de bloquer le passage des liquides intercellulaires en formant une barrière dite paracellulaire. Elles ne laisseront passer que des petites molécules et des ions par un pore sélectif. Ceci participe à l'imperméabilité de l'épiderme.

Enfin, le NMF est un facteur hygroscopique (qui retient l'humidité) dont la composition se résume à des acides aminés (AA) et à leurs dérivés. Leur origine est une protéine nommée filaggrine, ainsi que des composants comme l'acide lactique, l'urée et les sucres (provenant des sécrétions des glandes sébacées). La filaggrine(17), prends son origine dans la couche granuleuse de l'épiderme sous forme de précurseurs. De diverses modifications chimiques participent à sa migration au niveau du *stratum corneum*, qui va aboutir à sa dégradation par protéolyse et donc l'obtention des AA formant le NMF. Ce facteur permet de conserver l'eau dans la matrice intracornéocytaire, donnant ainsi sa flexibilité à la couche cornée.

C'est par l'assemblage des fonctions de tous ces facteurs, que l'épiderme est considéré comme une barrière hydrique qui prévient les risques de déshydratation de l'organisme.

Outre son rôle protecteur hydrique, la barrière épidermique permet à la peau d'avoir une importante résistance mécanique. En effet, cette caractéristique de barrière physique est acquise grâce à

l'assemblage et à la coopération de différents éléments, à savoir l'enveloppe cornée, la matrice fibreuse intracornéocytaire, ainsi que les desmosomes et cornéodesmosomes.

Au moment de la différenciation terminale des kératinocytes, leur membrane plasmique subit des modifications en différentes étapes qui vont aboutir à son remplacement par une coque protéique insoluble et rigide nommée « enveloppe cornée ». Tout d'abord, une augmentation de la concentration intracellulaire de calcium va induire la synthèse de trois éléments protéiques : la périplakine, l'envoplakine et l'involucrine(18). Ces trois précurseurs protéiques vont être assemblés par liaisons covalentes le long de la membrane plasmique sous l'action de la transglutaminase 1 (TGM1). Cette première étape va constituer un véritable échafaudage protéique. La deuxième étape consiste en l'apparition de lipides à la face externe de la membrane plasmique, organisés en monocouche, qui sont des acylcéramides. Ils sont directement liés à l'armature protéique par la TGM1 et viendront à terme remplacer tous les phospholipides de la membrane plasmique. La dernière étape a pour but de renforcer la structure protéique par l'incorporation d'autres protéines telles que la loricrine, les protéines *Small Prolin Rich* (SPR), la filaggrine et les protéines *Late Cornified Enveloppe* (LCE) par la TGM1.

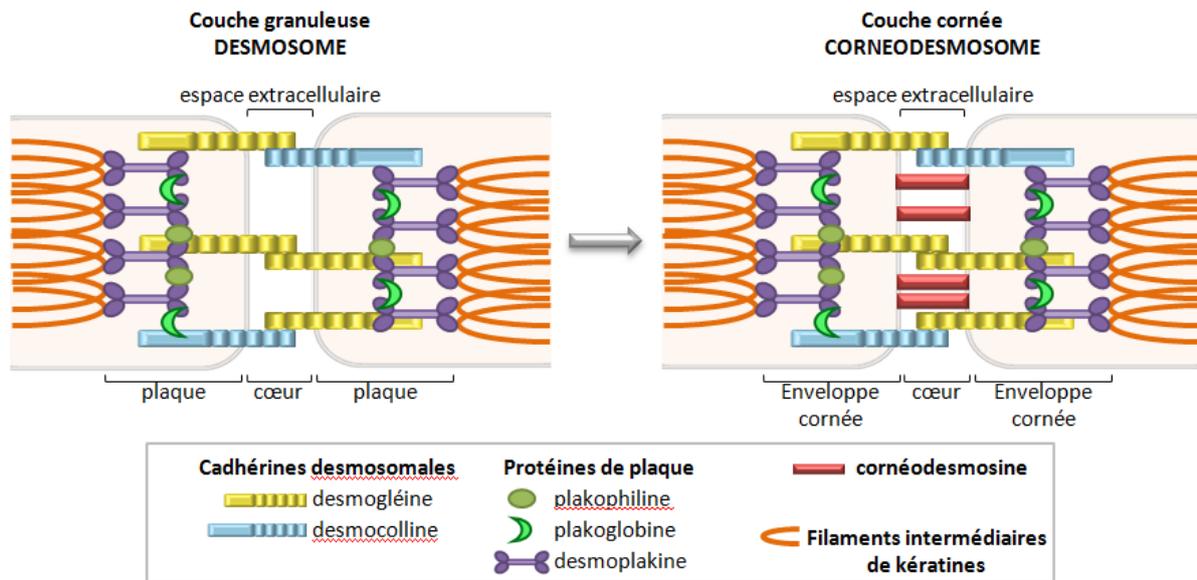
Pour résumer, l'enveloppe cornée au niveau de sa face interne possède une organisation protéique solidement liée par liaison covalente aux composants de la matrice fibreuse intracornéocytaire. Et au niveau de sa face externe, elle possède une structure lipidique dont les longues chaînes lipidiques créent des interactions avec les lipides intercornéocytaires, renforçant ainsi leur organisation en lamelles.

Concernant la matrice fibreuse intracornéocytaire, elle participe, tout comme l'enveloppe cornée, à la résistance aux contraintes mécaniques subies par l'épiderme. Elle est constituée de kératines de type I (acides) et de kératines de type II (basiques) qui s'associent afin de former des hétérodimères qui après polymérisation vont donner les filaments intermédiaires de kératines. Ces filaments fusionnent entre eux, à l'aide de la filaggrine, et forment la matrice dense et résistante des cornéocytes.

Après avoir décrit la matrice intracellulaire ainsi que l'enveloppe que la recouvre, il faut parler des derniers éléments qui participent à la fonction barrière de l'épiderme, ce sont les jonctions intercellulaires, à savoir les desmosomes et cornéodesmosomes (*voir Figure 5*). Ils permettent d'assurer la cohésion entre les cellules adjacentes au niveau de la couche granuleuse pour les desmosomes et au niveau de la couche cornée pour les cornéodesmosomes. Au cours de la différenciation des kératinocytes en cornéocytes, les desmosomes voient leur organisation se modifier avant de devenir des cornéodesmosomes. La plaque desmosomale qui sert d'ancrage aux

filaments intermédiaires de kératine s'incorpore totalement à l'enveloppe cornée jusqu'à disparaître. Le cœur desmosomale, qui se trouve au niveau intercellulaire, se densifie. Et une protéine spécifique des cornéodesmosomes, la cornéodesmosine, est intégrée au niveau du cœur des desmosomes, afin de participer à la cohésion intercellulaire de l'épiderme.

## Les desmosomes et cornéodesmosomes



*Figure 5 : Structure des desmosomes et des cornéodesmosomes(19)*

Parmi les agressions auxquelles la peau peut être soumise, on omet souvent de parler du stress oxydatif(20). Cela correspond à un excès de molécules pro-oxydantes, d'origine soit exogène (agents polluants, radiations ionisantes ou non ionisantes) soit endogène (à la suite de réactions enzymatiques) qui produisent des dérivés réactifs de l'oxygène (DROs). Ces DROs participent aux réactions d'oxydation physiologiques de l'organisme, et ce dernier met en place des systèmes de défense anti-oxydants pour compenser l'apparition des radicaux libres faisant suite aux oxydations. Cependant, en cas de déséquilibre entre les DROs et les systèmes anti-oxydants, un excès de radicaux libres peut avoir des conséquences délétères, telles que des cassures ou des mutations de l'ADN, l'inactivation de certaines protéines ou des peroxydations lipidiques. Tout ceci peut se manifester au niveau cutané par une accélération du vieillissement cutané, une altération de l'élasticité cutanée, une anomalie du processus de kératinisation, une inflammation de la peau ou encore l'apparition de cancer. Pour pallier tout cela, la barrière cutanée se comporte comme une barrière antioxydante par le biais de système de défense enzymatique dont les superoxydes dismutases, la catalase ou la glutathion peroxydase. D'autres systèmes antioxydants existent mais cette fois-ci il est question de réducteurs moléculaires. Ils peuvent être endogènes tels que le glutathion, la mélanine et l'acide urique ou bien exogènes comme la vitamine C (acide ascorbique), la vitamine E ( $\alpha$ -tocophérol) et les catéchines (polyphénols hydrosolubles). Des composants de la

couche cornée, précédemment abordés, les protéines SPR, sont également capables de désactiver les DROs.

Les rayonnements UV se divisent en trois types, en fonction de leur longueur d'onde. Plus cette dernière est courte plus les effets sont nocifs, mais leur pouvoir de pénétration est aussi beaucoup moins important. Les UVC sont ceux qui ont la longueur d'onde la plus faible et par conséquent ils sont entièrement absorbés par la couche d'ozone, c'est également le cas des UVB de courte longueur d'onde. Les UVA (ceux qui ont la longueur d'onde la plus longue) et les UVB représentent les rayonnements retrouvés à la surface de la Terre, ceux qui vont pouvoir interagir avec la peau. Les UVB à la différence des UVA sont principalement stoppés par l'épiderme. Ces rayonnements peuvent induire des dommages cutanés ayant pour conséquence un photo-vieillissement ou cas plus grave une photo-carcinogénèse à la suite des dommages causés par les UVs sur l'ADN ou de leur action immunosuppressive. Il faut savoir que les UVB avec leurs longueurs d'ondes plus courtes sont principalement responsables de coups de soleil, rougeurs, inflammation de la peau, desquamations et plus rarement d'un risque accru de cancers cutanés. Les UVA quant à eux pénètrent plus profondément grâce à leurs longueurs d'ondes plus longues, ce qui conduit au relâchement cutané, à l'apparition de tâche, au vieillissement prématuré de la peau et également à un risque accru de cancers de la peau (supérieur aux UVB).

La barrière cutanée fait intervenir plusieurs acteurs lui permettant de jouer un rôle photo-protecteur : il s'agit de l'épiderme avec la structure de la couche cornée, la mélanogénèse et l'acide urocanique.

Pour commencer, l'épiderme voit sa structure se modifier à la suite d'une exposition aux UVs. On observe un phénomène d'acanthose et d'hyperkératose qui conduisent à un épaississement de l'épiderme. L'acanthose représente l'épaississement au niveau de la couche épineuse par augmentation du nombre de kératinocytes tandis que l'hyperkératose concerne la couche cornée avec augmentation de nombre de cornéocytes. En réalité, c'est l'épaississement de l'épiderme associé à l'absorption des UVs par les kératines qui jouent ce faible rôle photo-protecteur.

La mélanogénèse(21) est le système photo-protecteur majeur de la peau. La synthèse des mélanines (eumélanines pour pigments sombres et phaeomélanines pour pigments clairs) a lieu dans les mélanocytes. Une fois terminée, les mélanines seront stockées dans les mélanosomes, qui sont leurs granules de stockage. Ces mélanosomes vont être mobiles afin d'atteindre les kératinocytes leur attribuant au niveau de leur noyau une coiffe de mélanine. Cette dernière va servir de filtre UV en empêchant les lésions de l'ADN grâce à l'absorption des radicaux libres générés par ces rayonnements. Les radiations UV vont d'ailleurs stimuler la mélanogénèse, au niveau des

mélanocytes par augmentation de l'expression du facteur MITF (*Melanocyte Inducing Transcription Factor*) et au niveau des kératinocytes par augmentation de la synthèse de deux hormones, l'alpha-MSH (*Melanocyte Stimulating Hormone*) et l'ACTH (hormone adrénocorticotrope) toutes deux activatrices de la mélanogénèse.

L'acide urocanique, produit de dégradation de la filaggrine (bien que son rôle soit controversé par rapport à sa concentration cutanée), retrouvé dans la couche cornée, va parfaire l'action photoprotectrice de la mélanogénèse. Son passage de la forme « *trans* » à la forme « *cis* » lui permet d'absorber les UVB, et agit comme un filtre solaire endogène. Cependant, cet acide serait également impliqué dans la photo-carcinogénèse participant au phénomène d'immunosuppression causé par les UVs, par activation des lymphocytes T régulateurs et inhibition des cellules de Langerhans.

La dernière fonction de barrière de la peau à aborder, est celle de barrière immunitaire. Douée d'une immunité innée, l'épiderme fait intervenir des cellules immunocompétentes, cellules de Langerhans, ainsi que les kératinocytes pour l'expression des récepteurs *Toll-like* (TLR). Ces derniers vont être à l'origine, quand ils sont au contact d'éléments exogènes pathogènes, de la production des molécules immunomodulatrices, engendrant une réaction immunitaire. Dans un second temps, c'est l'immunité acquise plus spécifique du pathogène ciblé qui va se mettre en place. Les cellules de Langerhans migrent vers les ganglions lymphatiques les plus proches pour interagir avec les lymphocytes T et conduire à l'élimination du pathogène identifié.

En plus de ses fonctions immunitaires, l'épiderme est capable, par ses kératinocytes mais aussi grâce aux glandes sébacées et sudoripares, d'induire la production de peptides antimicrobiens. Leur charge positive permet à ces peptides d'interagir et de s'attacher sur la membrane, chargée négativement, des pathogènes tels que des bactéries ou des champignons et de créer des pores perturbant leur intégrité membranaire. Cela induit alors la lyse du pathogène ciblé. Les peptides antimicrobiens ont également des capacités immunomodulatrices comme la régulation de production de cytokines inflammatoires ou la chimio-attraction de cellules immunitaires dans les processus inflammatoires.

La structure de l'épiderme entre aussi en compte pour sa fonction de barrière immunitaire. Le pH acide (entre 4,5 et 5), la température inférieure à 37°C et le faible taux d'humidité de la couche cornée ne sont pas des conditions favorables au développement des pathogènes. De plus le processus naturel de desquamation des cornéocytes de surface permet l'élimination des pathogènes qui auraient commencé leur développement.

La barrière cutanée est, comme nous avons pu le voir, une véritable barrière multifactorielle dont le bon fonctionnement repose sur le maintien de l'homéostasie de la structure épidermique ainsi que de sa coopération avec de nombreux facteurs biochimiques. En cas d'altération de son intégrité il

sera possible d'observer des pathologies telle que l'eczéma ou le psoriasis que je vous décrirai dans la deuxième partie.

## 2) Thermorégulation

L'organisme peut être découpé en deux compartiments : le compartiment interne ou noyau central, qui contient les os qui entourent et protègent les viscères et l'encéphale, et le compartiment périphérique qui se compose de la peau et des muscles (température plus flexible allant de 20 à 40°C).

Le but de la thermorégulation va être de maintenir la température du compartiment interne à 37°C plus ou moins 0,5°C (plus élevée le soir que le matin). En effet, c'est à cette température que les réactions enzymatiques cellulaires peuvent se réaliser. C'est ce qu'on nomme la neutralité thermique.

Le maintien de cette homéostasie thermique va dépendre de l'équilibre entre les réactions produisant de la chaleur (thermogénèse) et les réactions induisant une perte de chaleur (thermolyse). C'est le compartiment périphérique qui permet cet équilibre, en fonction de ses échanges avec l'environnement. Ainsi, pour remonter la température corporelle, de la thermogénèse va avoir lieu, ou à l'inverse pour la diminuer de la thermolyse. Le compartiment périphérique va interagir avec l'environnement par le biais de quatre mécanismes : la conduction, la convection, la radiation et l'évaporation.

La conduction correspond à l'échange de la chaleur par contact entre le compartiment périphérique et l'environnement, sachant que la chaleur ira toujours de l'élément le plus chaud vers l'élément le plus froid.

La convection représente les échanges entre deux milieux de températures différentes par élévation de l'air chaud et descente de l'air froid. La surface cutanée subit ce type de transfert avec l'air ambiant. C'est aussi par ce mécanisme que se transfère la chaleur du compartiment périphérique au noyau central par la circulation sanguine.

La radiation ou rayonnement correspond au mouvement de chaleur par des photons infrarouges. Si le corps a une température supérieure à celle de l'environnement, il va lui céder de la chaleur par rayonnement infrarouge. Et à l'inverse, lors d'une exposition solaire, le corps va absorber ces rayonnements, synonymes d'absorption de chaleur.

L'évaporation est le passage de l'état liquide à l'état gazeux des molécules d'eau. Ce phénomène consomme de l'énergie thermique et conduit donc plutôt à une perte de chaleur. Contrairement aux

3 mécanismes précédents, l'évaporation de l'eau ne permettra pas un échange de chaleur dans les deux sens (diffusion passive/active).

A la suite de ces échanges avec l'environnement, si l'organisme n'est pas dans des températures qui conviennent à son noyau central, une régulation va se mettre en place. Il en existe deux types, la régulation comportementale ou consciente et la régulation physiologique ou involontaire.

La régulation comportementale représente l'adaptation du comportement en fonction de l'état de chaleur. En milieu chaud, nous aurons tendance à diminuer au maximum les activités physiques (source de production de chaleur), à porter peu de vêtements ou alors qu'ils soient légers, chercher des sources de fraîcheur comme l'ombre et avoir une diminution de l'appétit car la digestion mettant en jeu plusieurs muscles, elle est également source de chaleur. A l'inverse en milieu froid, nous allons porter des vêtements supplémentaires ou plus isolants, augmenter l'activité physique (production de chaleur par les muscles), chercher un milieu chaud et s'alimenter afin que la digestion produise de la chaleur.

La régulation physiologique se fait par le biais de l'hypothalamus, considéré comme le thermostat biologique. Grâce à des thermorécepteurs, il va intégrer les températures cutanée et sanguine. En fonction de ces dernières l'hypothalamus, plus précisément une zone de ce dernier appelée centre préoptique, va agir pour équilibrer les réactions entre thermogénèse et thermolyse afin de retrouver la neutralité thermique. Il existe deux types de thermorécepteurs, les périphériques et les centraux.

Les périphériques sont situés dans la peau à proximité des capillaires sanguins et sont sensibles aux variations rapides de la température cutanée. Il en existe des sensibles au froid (les plus nombreux), situés dans l'épiderme et très présents au niveau de la face. Les autres sont plus sensibles au chaud, moins nombreux et situés dans le derme.

Les centraux sont situés plus profondément dans l'organisme, dans la paroi des organes intra-abdominaux, la moelle épinière et les gros troncs veineux. Ils sont également retrouvés au niveau du centre préoptique positionné au niveau de l'hypothalamus antérieur.

Pour résumer, les thermorécepteurs périphériques et centraux permettent une relève de la température corporelle moyenne en temps réel. Une fois ces données obtenues, ils les intègrent pour les transmettre au centre préoptique de l'hypothalamus, qui réalise une comparaison entre cette température corporelle moyenne et une température de référence. Si une différence existe le centre préoptique va envoyer un influx nerveux vers deux autres centres, le centre de la thermogénèse (situé dans la partie postérieure de l'hypothalamus) si la température est trop basse

ou bien le centre de la thermolyse (situé dans la partie antérieure de l'hypothalamus) si elle est trop élevée. L'influx envoyé va déclencher les réactions thermogéniques adaptées.

En cas d'exposition au froid, les mécanismes de thermogénèse qui vont permettre de produire de la chaleur ou d'en limiter sa perte sont les suivants : augmentation du métabolisme, production de chaleur par les muscles et vasoconstriction cutanée.

L'augmentation du métabolisme fait suite à une sécrétion accrue d'adrénaline et d'hormones thyroïdiennes en réponse au froid. Le métabolisme cellulaire généré permet une production de chaleur.

Le deuxième mécanisme producteur de chaleur, dépend de la contraction simultanée des muscles arrecteurs des poils ainsi que de leurs muscles antagonistes générant un tremblement appelé le frisson.

Enfin, la vasoconstriction cutanée a pour objectif de limiter les pertes de chaleur. En effet, en limitant la quantité de sang transportée du compartiment interne (organes profonds) vers le compartiment périphérique, la vasoconstriction limite les échanges avec les milieux extérieurs et donc les pertes de chaleur. Ceci s'explique parce que la circulation cutanée se restreint aux couches profondes et que parmi celles-ci l'hypoderme joue un rôle d'isolant thermique. Attention cependant à ce que la vasoconstriction ne soit pas prolongée trop longtemps car cela aboutirait à une nécrose, dans le cadre d'une exposition au froid, appelée gelure.

A l'inverse, lors d'une exposition au chaud, les mécanismes de thermolyse sont : la sudation et la vasodilatation cutanée.

La sudation est due au système nerveux sympathique, qui à la suite de l'augmentation de la température corporelle moyenne, va stimuler les glandes sudoripares (principalement les eccrines) pour produire la sueur qui est excrétée par les pores cutanés. Ce mécanisme n'est efficace que lorsqu'il est associé à une évaporation adéquate afin d'éliminer les molécules d'eau de la surface cutanée.

L'autre mécanisme disponible, la vasodilatation cutanée permet d'augmenter le flux sanguin proche de la surface cutanée ayant pour conséquence une perte de chaleur du compartiment interne vers le milieu extérieur par radiation et convection.

Tout ceci nous montre que la thermorégulation repose sur un équilibre strict, la neutralité thermique, dont une légère modification engendre l'intervention de nombreux facteurs ayant comme objectif un retour à la température de référence.

### 3) Cicatrisation

Le processus de cicatrisation qui aboutit à la réparation tissulaire cutanée est complexe, et intervient lorsque la peau est exposée à une plaie soit aiguë, soit chronique.

Une plaie chronique a un délai de cicatrisation allongé en raison d'une ou plusieurs causes de retard de cicatrisation qui peuvent être une déficience du système vasculaire veineux et ou artériel, une pathologie du système nerveux périphérique ou encore un état carenciel. Selon l'étiologie, une plaie est considérée comme chronique après 4 à 6 semaines d'évolution.

Une plaie aiguë est une plaie dont le délai envisagé de cicatrisation est supposé normal, c'est-à-dire sans cause locale ou générale pouvant retarder la cicatrisation.

La cicatrisation se divise en trois grandes étapes finement régulées. En réaction à l'apparition d'une brèche cutanée, la première phase est vasculaire et inflammatoire, puis une fois stabilisée la phase proliférative se met en place et pour finir la phase de remodelage.

La phase vasculaire et inflammatoire est rapidement déclenchée en cas de lésions vasculaires. Ces dernières sont responsables de l'afflux de plaquettes qui a pour but de stopper le saignement par l'apparition d'un caillot de fibrine. Ce caillot tient son origine de l'agrégation plaquettaire rendue possible par le contact des plaquettes avec les collagènes dermiques de type I et III. Une fois agglutinées les plaquettes libèrent le contenu de leurs granules de sécrétion (thrombospondine, fibronectine, *Tumor Growth Factor* TGF  $\alpha$  et  $\beta$ , *Platelet-Derived Growth Factor* PDGF...) nécessaire à la formation du caillot mais aussi au recrutement des monocytes et des fibroblastes. Au niveau lésionnel sont retrouvés des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles qui contribuent à la détersion de la plaie.

La transition à la phase proliférative correspond au passage des monocytes en macrophages, sous l'action du PDGF. Ces macrophages jouent un rôle dans le passage de la phase inflammatoire à la phase proliférative par l'élimination de débris cellulaires (détersion) et par la sécrétion de facteurs de croissance permettant ainsi le remodelage matriciel. Les fibroblastes eux sont responsables de la formation du tissu de granulation.

La phase proliférative consiste au remplacement de la matrice provisoire par du tissu de granulation. Ce tissu est constitué de matrice extracellulaire riche en collagène de type III synthétisée par les fibroblastes. Il va subir une angiogenèse à partir de vaisseaux préexistants pour former de nouveaux capillaires sanguins responsables de l'oxygénation et de l'apport en nutriments aux cellules présentes (fibroblastes).

Les fibroblastes, une fois leur activité de synthèse terminée, se différencient en myofibroblastes qui grâce à leur contractibilité vont permettre de rapprocher les berges de la plaie.

La dernière étape de la phase proliférative est l'épithélialisation qui démarre par la migration des kératinocytes basaux au niveau matriciel. Une fois en place, ces kératinocytes prolifèrent jusqu'à être en nombre suffisant pour recouvrir la plaie initiale (arrêt de prolifération par inhibition de contact). S'en suit la maturation des kératinocytes afin de reformer un épithélium stratifié propre à l'épiderme. La réapparition de la jonction dermo-épidermique a lieu en même temps que la fin de la migration des kératinocytes.

Enfin, la phase la plus longue est à venir, la phase de remodelage. Elle peut durer plusieurs mois, et consiste au remplacement du collagène de type III de la matrice extracellulaire par du collagène de type I, bien plus résistant, et de l'élastine. Cette composition correspond à celle du derme classique, cependant même avec un remodelage efficace une cicatrice plus ou moins importante persiste toujours. Le tissu cicatriciel est moins résistant et élastique que la peau non lésée, ce qui s'explique par une perte en élastine.

#### 4) Fonction métabolique

La peau joue un rôle essentiel dans la synthèse de la Vitamine D. Cette dernière est indispensable au respect de l'homéostasie calcique et au métabolisme osseux.

A partir du cholestérol se forme une provitamine D3, ou 7-déhydrocholestérol, au niveau des membranes lipidiques des kératinocytes. Cette provitamine D3 va se transformer sous l'influence des rayons UVB en prévitamine D3, puis c'est après une deuxième étape indépendante des rayons UVB que la prévitamine D3 devient la vitamine D3 ou cholécalciférol. Toutefois cette vitamine est sous forme inactive, ce n'est que sa libération dans la circulation qui va permettre son activation par double hydroxylation : la première réalisée au niveau hépatique en position 25 et la seconde au niveau rénal en position 1. Tout ceci conduit à la forme biologiquement active de la vitamine D3, la 1,25-dihydroxyvitamine D3 ou calcitriol.

L'alimentation peut également être une source de vitamine D, soit d'origine animale avec la vitamine D3 ou cholécalciférol, soit d'origine végétale avec la vitamine D2 ou ergocalciférol. Ces deux formes seront stockées au niveau des intestins pour ensuite être acheminées par la circulation sanguine aux lieux des deux hydroxylation.

Riche de nombreuses fonctions métaboliques le tissu adipeux de l'hypoderme est considéré comme le plus gros réservoir d'énergie de l'organisme. En effet, l'hypoderme est capable grâce au processus de lipogenèse de stocker les lipides sous forme de triglycérides lors des périodes de postprandiales. A

l'inverse, en cas de jeun, l'hypoderme mobilise sa réserve de triglycérides, exerce une lipolyse afin d'en obtenir des acides gras et du glycérol, ce qui permet de fournir de l'énergie aux tissus.

Autres éléments impliqués dans cette fonction, les adipocytes, ils permettent la synthèse d'adipokines(22) et notamment de l'adiponectine (adipokine plasmatique majoritaire chez l'homme). Ces adipokines sont impliquées dans la modification de l'état métabolique et de la sensibilité à l'insuline, ainsi que dans la régulation de l'inflammation.

Concernant l'adiponectine, cette dernière aide au maintien de l'équilibre glycémique et de la sensibilité à l'insuline. Un taux plasmatique élevé d'adiponectine est un facteur protecteur au développement d'un diabète de type 2. Des études(23) ont montré que l'adiponectine a également des effets bénéfiques au niveau cardiovasculaire. Cet effet cardioprotecteur s'explique par la capacité de cette hormone à être anti-apoptotique, à agir contre le stress oxydatif, et à avoir des propriétés anti-inflammatoire, antiathérogène et pro-angiogénique.

Chez les personnes en obésité, le taux circulant de cette hormone est en chute libre. Cette hypoadiponectinémie(24) semble selon certaines études avoir un lien avec l'apparition de pathologies telles que le diabète de type 2, l'hypertension essentielle, des lipodystrophies, la stéatose hépatique non alcoolique et des pathologies coronariennes et vasculaires.

#### 5) Fonction sensorielle (sensations tactiles, douloureuses et thermiques)

La peau est douée d'une sensibilité cutanée dite extéroceptive, c'est-à-dire qu'elle va, grâce au système nerveux cutané sensoriel, récolter les informations du milieu extérieur et les transmettre au système nerveux central par des voies afférentes.

Ce système nerveux cutané sensoriel est également capable de jouer un rôle effecteur dans les fonctions cutanées avec des actions neuro-sécrétoires par le biais des voies efférentes (l'acétylcholine est par exemple un régulateur majeur de la sudation).

La sensibilité cutanée se subdivise en trois, à savoir : la sensibilité mécanique, la sensibilité douloureuse ou nociception et la sensibilité thermique. Chaque sensibilité possède des récepteurs spécifiques.

Les récepteurs mécaniques permettent la transmission de la sensibilité à la pression, la sensibilité à la vibration et la sensibilité épicrotique ou tact fin. Ils sont au nombre de cinq : les terminaisons libres, les disques de Merkel, les corpuscules de Meissner, les corpuscules de Pacini et les corpuscules de Ruffini. Ils ont une répartition différente entre la peau glabre et velue, une densité variable de la superficie à la profondeur et aussi en fonction des régions cutanées (l'extrémité des doigts possède une proportion importante de récepteurs au tact fin).

Concernant la sensibilité à la pression, elle est transmise par les disques de Merkel situés en surface de la peau à la base de l'épiderme et par les corpuscules de Ruffini plus en profondeur au niveau du derme (qui eux captent l'étirement prolongé de la peau). Ces récepteurs permettent de définir la durée et l'intensité de la pression exercée sur la peau.

La sensibilité à la vibration est quant à elle transmise par les corpuscules de Pacini situés dans le derme et l'hypoderme. Ces corpuscules sont incapables de quantifier la durée ni la vitesse de la vibration, ils sont seulement sensibles aux variations rapides de son intensité menant à une déformation de la peau.

Enfin la sensibilité au tact ou au toucher dépend des corpuscules de Meissner et des récepteurs des follicules pileux qui contiennent des terminaisons libres. Grâce à ces récepteurs le moindre contact léger avec la peau glabre ou velue est détecté. Les corpuscules de Meissner sont situés dans la peau glabre au niveau des papilles dermiques, ce sont des récepteurs superficiels également sensibles aux vibrations. Les terminaisons libres entourent la racine du poil et sont donc elles, retrouvés au niveau de la peau velue. Elles sont sensibles aux mouvements des poils qui participent à l'influx nerveux responsable de la sensation de toucher.

La sensibilité douloureuse ou nociception<sup>(25)</sup> se définit comme le processus sensoriel qui mène à un influx nerveux responsable de la douleur. La douleur sert de signal d'alerte concernant un événement nocif pour l'organisme. En fonction du type de fibres afférentes la sensation de douleur peut être rapide avec des fibres myéliniques A $\delta$  (de faible diamètre) ou lente avec fibres amyéliniques C (de diamètre supérieur). C'est par le biais des nocicepteurs que les stimuli pouvant entraîner des conséquences délétères pour la peau sont évités. Les nocicepteurs peuvent être de trois types : mécanique, thermique ou polymodaux.

Les nocicepteurs mécaniques sont sollicités en cas de pincement, torsion ou piqûre de la peau avec une douleur qui persiste durant tout le stimulus grâce à des fibres rapides myélinique A $\delta$ . Les nocicepteurs thermiques répondent à une exposition de la peau à des températures allant de plus de 45°C à moins de 10°C (en dessous les récepteurs sont anesthésiés). Leurs fibres afférentes sont essentiellement des fibres myéliniques A $\delta$ . Et pour finir les nocicepteurs polymodaux, qui sont les majoritaires, répondent aussi bien aux stimuli mécaniques que thermiques mais avec des fibres afférentes amyélinique C provoquant des douleurs diffuses, mal localisées, durables et à réaction plus lente.

La sensibilité thermique dépend de plusieurs paramètres, notamment la vitesse de changement de température, la surface stimulée par ce changement et la température cutanée initiale avant ce changement. Les thermorécepteurs sensibles au froid sont retrouvés au niveau de l'épiderme tandis

que les thermorécepteurs sensibles au chaud sont situés plus profondément dans le derme. Pour une température cutanée inférieure à 17°C ou supérieure à 44°C ce sont les nocicepteurs thermiques qui prennent le relai des thermorécepteurs afin d'alerter l'organisme d'une exposition dangereuse à des températures extrêmes.

#### 6) Place primordiale dans les interactions psychosociales

La peau d'un individu est souvent considérée comme le reflet de sa personne(26). Dans les interactions sociales du quotidien, la peau tient une place primordiale et en fonction de comment un individu la perçoit, elle peut entraîner des conséquences positives ou non sur tous les types de relations (professionnelles, sociales, sexuelles). Cependant, il existe couramment une différence notable entre ce qu'un individu perçoit de sa propre peau et la façon dont elle est perçue par autrui.

Les personnes souffrant de pathologies cutanées telles que l'acné, le vitiligo, le psoriasis développent fréquemment une appréhension de stigmatisation les concernant, pouvant aller de la diminution de leur qualité de vie jusqu'à la dépression. Il arrive que des sujets de couleur de peau noire aient recouru à des dépigmentations de la peau afin de ne pas ressentir cette stigmatisation émanant du regard et du jugement d'autrui alors même qu'ils ne souffrent d'aucune pathologie cutanée.

Dans l'imaginaire collectif, la peau d'un lépreux est souvent associée au dénigrement et à l'exclusion de l'individu de la collectivité. Bien souvent, certaines pathologies cutanées telles que la gale, l'acné ou l'herpès sont considérées, à tort, comme un signe de manque d'hygiène insistant encore plus sur le mal-être de l'individu qui en est atteint.

Tous ces éléments mettent en lumière l'importance, d'après la société, d'avoir ce que l'on appelle une « belle » peau définie comme un signe de beauté, bien-être, santé et réussite. Toutefois pour les personnes atteintes de pathologies cutanées ne pouvant pas rentrer dans ces critères sociaux imposés par le regard d'autrui ou désormais les réseaux sociaux, le véritable objectif est l'acceptation de soi, de sa peau afin d'éviter ce sentiment de stigmatisation pouvant entraîner des conséquences délétères sur la vie de ces individus.

Un exemple de comment la peau est capable de refléter l'état général d'un individu afin que cela soit perçu par autrui, c'est le phénomène de pâleur cutanée. En effet, en cas de choc physique intense, choc émotionnel, stress, fatigue, hypoglycémie, anémie ou bien infection, la circulation sanguine sous la peau peut subir une modification (diminution des vaisseaux présents à la surface de la peau ou bien de la quantité d'hémoglobine présente dans ces vaisseaux) aboutissant à la pâleur cutanée. Ceci peut être vu comme un système d'alarme de notre organisme visant à éviter une altération importante de ce dernier.

Après avoir traité la peau dans son rôle physiologique, je vais maintenant m'intéresser à quelques pathologies la concernant. Le choix des pathologies que je vais exposer se base entre autres sur celles que j'ai rencontré durant mon expérience officinale et aussi celles où je trouve que le pharmacien peut jouer un rôle important dans le processus de traitement grâce à ses conseils ou la possibilité d'orienter le patient en cas d'aggravation.

## Deuxième partie : Les principales pathologies rencontrées à l'officine

Après avoir traité les aspects physiologiques de la peau, nous allons maintenant aborder un certain nombre de pathologies de celle-ci. La sélection que j'ai faite a pour but de mettre en lumière les pathologies majoritaires rencontrées à l'officine et donc celles sur lesquelles le Pharmacien se doit d'être formé, capable d'expliquer l'origine de la pathologie et de conseiller au mieux le patient vis-à-vis des traitements de celle-ci.

J'ai fait le choix de séparer les pathologies en plusieurs parties, tout d'abord celle qui sont d'origines inflammatoires, vasculaires et enfin infectieuses. A savoir que pour celles d'origines infectieuses nous allons traiter uniquement des pathologies virales et mycosiques. Les pathologies d'origines bactériennes et parasitaires ne le seront pas car moins fréquemment rencontrées à l'officine.

Dans cette partie, les pathologies seront évoquées toutes de la même façon. Tout d'abord, une description des symptômes, puis de la cause ou de l'origine de l'apparition de la maladie et enfin les traitements disponibles et les perspectives d'évolution.

### I. Les pathologies d'origine inflammatoire et vasculaire

#### 1) Dermatite atopique

##### *a. Description*

La dermatite atopique (DA), aussi appelée eczéma atopique, est une pathologie chronique cutanée inflammatoire(27) souvent mise en évidence chez le nourrisson à partir de 3 mois. Elle alterne phase de poussées et phase de rémissions et se caractérise par une xérose (sécheresse de la peau), un eczéma (plaques rouges qui provoquent un prurit) qui peut être d'abord suintant puis croûteux.

En Europe, ce sont 10 à 15%(28) des enfants qui sont touchés par cette dermatose, tandis que seulement 4% des adultes le sont. En effet, l'évolution des DA est souvent favorable avec le temps (aux alentours de 5 ans), seul 20% d'entre elles persistent après l'âge de 8 ans et 5% après 20 ans.

Une poussée d'eczéma démarre par une petite rougeur de la peau avec prurit, s'en suit l'apparition de lésions œdémateuses laissant place à des petites vésicules qui se percent et libèrent du liquide lors du grattage, c'est la phase de suintement. Des croûtes peuvent apparaître par-dessus les vésicules rompues, c'est la phase croûteuse. Lorsque la DA se prolonge dans le temps et à cause d'un grattage chronique et intense, des lésions érythémato-squameuses ancrées dans la peau peuvent apparaître, lui donnant un aspect épaissi, quadrillé et pigmenté, cela s'appelle la « lichénification ».

Outre l'aspect des lésions, ce sont les localisations en fonction de l'âge de la personne atteinte qui sont caractéristiques.

Chez le nourrisson, c'est principalement le visage (front, menton, joues...) qui est atteint en épargnant le centre et le nez. La face externe des bras et des cuisses est également fréquemment atteinte. Et plus rarement, certains nourrissons peuvent avoir une atteinte diffuse qui concerne la quasi-totalité du corps.

Chez l'enfant, les lésions sont localisées au niveau du cou, des poignets, l'intérieur du pli du coude et l'arrière des genoux.

Chez l'adulte, c'est le cou et le visage qui vont être touchés principalement, avec parfois une atteinte généralisée et accentuée au niveau du pli des coudes et des genoux.

#### *b. Causes*

La plupart des individus concernés par cette dermatose sont ceux qui possèdent ce qu'on appelle un terrain atopique, c'est-à-dire une prédisposition génétique induisant une hypersensibilité aux allergènes environnementaux (poussières, acariens, poils ou salive d'animaux, pollens, aliments...). Les individus atopiques peuvent avoir d'autres manifestations d'atopie que la DA comme l'asthme, la rhino-conjonctivite allergique ou des allergies alimentaires.

Concernant la DA, un individu atteint a 50 à 70% de chance d'avoir un parent du premier degré lui aussi atopique mais au sens large (DA, asthme, rhinite...) et ce chiffre monte à 80% lorsque les deux parents sont atteints(29).

Les anomalies de la barrière cutanée jouent un rôle déterminant dans l'apparition de DA. On observe une altération du film hydrolipidique de l'épiderme ainsi que de son ciment intercornéocytaire, ce qui induit une augmentation de la perméabilité cutanée. Ceci peut être dû, en parti, à une mutation responsable de la perte de fonction du gène de la filaggrine. Cette protéine permet, rappelons-le, d'aboutir à la formation du NMF impliqué dans la barrière hydrique de l'épiderme qui a pour objectif d'éviter la déshydratation de la peau et donc une xérose cutanée. Elle est également responsable de la cohésion des cornéocytes de la couche cornée et donc de l'imperméabilité de l'épiderme. C'est pourquoi en cas d'inactivité de ce gène et donc de la filaggrine, on observe une perméabilité anormale aux allergènes et une sécheresse de la peau pour les individus atteints de DA. Attention cependant, un individu peut posséder cette anomalie génétique sans être atteint de DA et à l'inverse en être atteint sans l'anomalie génétique, il s'agit d'un facteur prédisposant mais non suffisant à lui seul pour développer la dermatose.

Pour les sujets atteints de DA, la peau ayant perdu en imperméabilité, des réactions immunitaires puis inflammatoires vont avoir lieu, c'est ce que l'on appelle les facteurs immunologiques. Des allergènes vont pénétrer dans les couches profondes de la peau, ils vont se fixer sur les

Immunoglobulines E (IgE) des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) qui migrent vers les ganglions lymphatiques pour la production de LT, c'est la phase de sensibilisation. En cas de nouveau contact avec les allergènes concernés, les LT vont produire des cytokines qui induisent une inflammation et des lésions d'eczéma (démangeaisons, rougeur et suintement), c'est la phase de déclenchement.

Il reste à aborder les facteurs environnementaux, une théorie dite hygiéniste suggère qu'un excès d'hygiène souvent observé dans les pays occidentaux a tendance à accentuer ou à mettre en lumière les altérations de la barrière cutanée responsables de DA. De plus, selon cette théorie les individus vivant dans les pays les plus industrialisés auraient tendance à être au contact d'une moins grande variété d'antigènes mais de façon beaucoup plus fréquente, ce qui pourrait créer une modification du système immunitaire propice au développement de l'atopie. La pollution environnementale (automobile, industrielle) ainsi que le tabac seraient également impliqués dans l'apparition de DA. D'après tous ces éléments, la prévalence de la DA chez les enfants de pays au niveau socio-économique élevé est de 10 à 20%, ce qui ne cesse d'augmenter depuis les dernières années.

### *c. Traitements et évolution*

Le principe du traitement de la DA est un traitement symptomatique, l'éradication de la dermatose par la thérapeutique est peu envisageable (puisque'elle diminue principalement avec le temps comme cité plus haut) et le but de cette dernière est de réduire l'intensité et le nombre de poussées d'eczéma, de réduire le prurit et de prévenir les récives avec des traitements au long cours et des conseils d'hygiène adaptés. Un traitement bien suivi améliore considérablement la qualité de vie de l'individu atteint de DA.

La base du traitement hors poussées repose sur l'utilisation d'émollient<sup>(30)</sup> qui peuvent être (du plus gras au moins gras) : du cérat, du baume, de la crème, de l'émulsion et du lait. C'est ce qui permet de lutter contre la xérose. En fonction de son intensité, il faut utiliser un émollent plus ou moins gras. L'objectif de l'émollent est d'hydrater, d'assouplir et de protéger la peau en aidant à reformer la barrière cutanée<sup>(31)</sup>. Son application se fait après la douche et un séchage par tamponnement une à deux fois par jour hors période de poussées. Il faut réchauffer la dose d'émollent au creux des mains et l'appliquer sans frictionner sur les zones sèches ou sur l'ensemble du corps.

Outre l'utilisation d'émollent, il existe des conseils d'hygiène à appliquer afin de réduire la sécheresse cutanée pouvant conduire au déclenchement de poussées. Les douches ou bains prolongés sont déconseillés (maximum 5 minutes pour la douche, 15 minutes pour le bain), de plus une température d'eau aux alentours de 34°C (ou au moins inférieure à 37°C) est recommandée. L'emploi de savon surgras non parfumé est à privilégier, quant à celui de bain moussant, huile ou additif pour bain et de lingette pour bébé, il est à éviter. Concernant les enfants, la coupe des ongles

courts afin de limiter le grattage est important. Le port de vêtement en coton est préféré à celui d'autres textiles pouvant être irritants tels que la laine. Et pour la lessive, il est préférable d'en utiliser en faible quantité, de s'assurer que le cycle de rinçage de la machine à laver est suffisamment efficace et d'exclure les assouplissants, tout ceci afin de limiter les contacts avec d'éventuels allergènes.

Toutefois, en cas de poussées d'eczéma, l'émollient peut être arrêté sur les zones les plus inflammatoires au profit d'un dermocorticoïde. En effet, le traitement des poussées repose sur l'utilisation d'un dermocorticoïde durant le stade inflammatoire stoppé après amélioration.

Les dermocorticoïdes ont plusieurs formes galéniques : la pommade est privilégiée pour les lésions très sèches, croûteuses et squameuses ainsi que pour les zones cutanées les plus épaisses telles que la paume des mains ou plantes des pieds ; la crème doit être préférée pour traiter les lésions plus suintantes ou bien au niveau des plis bien que cette forme soit assez polyvalente ; les lotions, émulsions, mousses et gels utilisés pour traiter les zones pileuses et les plis, contiennent souvent de l'alcool, et sont donc à proscrire chez le nourrisson.

Il existe plusieurs niveaux d'activité anti-inflammatoire des dermocorticoïdes à savoir (voir Tableau 1)(32) : activité très forte, forte, modérée et faible. L'activité faible n'est pas recommandée dans le traitement de la DA.

Tableau 1 : Dermocorticoïdes utilisés dans la DA, en fonction de leur niveau d'activité		
Dénomination Commune Internationale (DCI)	Exemples de spécialités (liste non exhaustive hors générique)	Formes pharmaceutiques
Dermocorticoïdes d'activité modérée (Classe III) : - Désonide	- Locapred® - Locatop® - Tridesonit®	- Crème à 0,1% - Crème à 0,1% (activité modérée à forte) - Crème à 0,05%
Dermocorticoïdes d'activité forte (Classe II) : - Bétaméthasone valérate - Bétaméthasone dipropionate - Désonide - Difluprednate - Diflucortolone valérate - Fluticasone - Hydrocortisone acéponate - Hydrocortisone butyrate	- Betneval® - Diprosone® - Locatop® - Epitopic® - Nérison® Nérison C® (+chlorquinaldol) - Flixovate® - Efficort® - Locoïd®	- Crème, pommade, lotion 0,1% - Crème, pommade, lotion 0,05% - Crème à 0,1% (activité modérée à forte) - Crème à 0,05% - Crème, pommade, pommade anhydre à 0,1% Crème à 0,1% - Crème à 0,05%, pommade à 0,005% - Crème hydrophile à 0,127%, crème lipophile à 0,127% - Crème à 0,1%, Crème épaisse pour app. loc. à 0,1%, émulsion fluide pour app. loc. à 0,1%, lotion à 0,1%, pommade à 0,1%
Dermocorticoïdes d'activité très forte (Classe I) : - Clobétasol propionate - Bétaméthasone dipropionate	- Dermoval® - Diprolene®	- Crème à 0,05% - Pommade à 0,05%

Les dermocorticoïdes de classe III sont utilisés sur la peau fine, le visage et principalement chez l'enfant tandis que les dermocorticoïdes de classe II sont réservés à l'adulte et aux lésions corporelles chez l'enfant. Les dermocorticoïdes de classe I sont seulement prescrits pour les plaques sur le corps d'un adulte.

Il est recommandé dans le traitement des poussées d'appliquer seulement une fois par jour un dermocorticoïde d'action suffisante. Concernant l'arrêt du traitement, un arrêt progressif en espaçant les applications 1 jour sur 2 n'est recommandé qu'en cas de durée de traitement supérieure à 1 mois. Les durées de traitement moyennes sont les suivantes : 1 à 2 semaines pour le corps, 1 semaine pour le visage et 2 à 6 jours pour les paupières.

Afin de déterminer la quantité de dermocorticoïde nécessaire à appliquer, il est important de respecter la règle de la phalange. Cela correspond à la quantité de dermocorticoïde déposée sur la dernière phalange de l'index d'un adulte (environ 0,5g de produit) permettant de traiter l'équivalent de deux paumes de mains adultes.

Les principaux effets indésirables des dermocorticoïdes sont proportionnels au niveau d'activité et à la durée de traitement. Ce sont surtout des effets cutanés qui sont observés tels que (de façon non exhaustive) : sécheresse cutanée, risque d'aggravation de l'acné et de la rosacée, hypertrichose, retard de cicatrisation et dépigmentation. Il est également possible d'observer un effet rebond à l'arrêt du traitement dans la DA, c'est-à-dire une apparition de poussée d'eczéma après arrêt de l'application. Ceci est généralement synonyme d'une mauvaise utilisation du dermocorticoïde avec soit un arrêt trop précoce ou bien un arrêt brutal après une utilisation prolongée.

La corticophobie représente un réel problème dans le traitement des DA. Le pharmacien d'officine peut jouer un rôle auprès des personnes craintives sur l'utilisation des dermocorticoïdes. Un de ses objectifs peut être de les rassurer quant aux effets indésirables de ces derniers qui sont en pratique rarement observés ou alors seulement lorsque le traitement est trop intense ou trop prolongé et qu'un passage à la voie systémique peut être nécessaire. Cette corticophobie est responsable d'une sous-utilisation des dermocorticoïdes bien qu'ils aient prouvé leur efficacité et l'absence de danger en cas de traitement bien suivi. C'est dans ces situations là qu'un échec thérapeutique ou un effet rebond peuvent survenir. C'est pour cette raison que tous les professionnels de santé doivent suffisamment dialoguer avec les personnes concernées pour leur expliquer l'intérêt et la sûreté de tels traitements.

Parmi les autres traitements existants, il faut citer le Tacrolimus topique. Inhibiteur de la calcineurine, le Tacrolimus topique existe sous forme de pommade, le Protopic® à 0,03% et 0,1%. Le Protopic® à 0,03% est indiqué chez l'enfant à partir de 2 ans dans la dermatite atopique modérée à

sévère en cas d'échec ou de contre-indications des dermocorticoïdes. Son remboursement a été supprimé à la suite d'un avis défavorable de l'HAS en 2013. Le Protopic® à 0,1% est quant à lui indiqué à partir de 16 ans et chez l'adulte dans le traitement des poussées de dermatite atopique sévère et en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux dermocorticoïdes. C'est dans cette seule indication qu'il possède encore un remboursement. Les deux pommades doivent être prescrites par un dermatologue ou un pédiatre sur une ordonnance d'exception à 4 volets. Chez l'adulte, l'application est biquotidienne et seulement quotidienne chez l'enfant, dans les deux cas pour au maximum 6 semaines. Concernant les effets indésirables, une irritation cutanée locale est très fréquemment mise en évidence comme un prurit, un érythème, une sensation de brûlure. Fréquemment une hyperesthésie cutanée au chaud et au froid, une acné, une rosacée ou des infections au virus de l'Herpès simplex (HSV). Plus rarement mais dont il faut tenir compte, un risque accru de lymphomes et cancers cutanés liés à une immunodépression locale, d'où la notion de contre-indication chez l'enfant de moins de 2 ans et chez les sujets immunodéprimés.

En cas de DA sévères, ce qui représente 8,5% en moyenne des DA totales, un traitement systémique peut être recommandé. Nous allons évoquer, la ciclosporine *per os* ou Néoral® et le dupilumab injectable ou Dupixent®.

En ce qui concerne le Néoral®, c'est un immunosuppresseur inhibiteur de la calcineurine d'action systémique qui ne dispose de l'AMM que pour les DA sévères chez l'adulte, après échec ou intolérance aux traitements traditionnels avec établissement d'une prescription initiale hospitalière pour une durée maximale de 6 mois. En raison d'une forte toxicité rénale, le traitement doit être de courte durée avec une surveillance de la fonction rénale et de la pression artérielle. Généralement, la posologie initiale est de 2,5 à 5 mg/kg/j répartie en deux prises par jour. Comme pour le tacrolimus, il existe une augmentation du risque de lymphomes et de cancers cutanés nécessitant une surveillance étroite et régulière afin de s'assurer de la bonne tolérance du médicament.

Le Dupixent®(33) est un anticorps monoclonal inhibiteur des interleukines IL-4 et IL-13, cytokines majeures impliquées dans les processus inflammatoires de la DA. Il possède une indication en cas de DA modérée à sévère de l'adulte nécessitant un traitement systémique(34). Sa délivrance nécessite une prescription initiale hospitalière réservée aux dermatologues et aux internistes sur une ordonnance d'exception à 4 volets. Il se présente sous forme de solution injectable sous-cutanée (SC) à administrer toutes les deux semaines. Avant de commencer le traitement, les éventuelles infections par les helminthes doivent être traitées car le Dupixent® peut altérer la réponse immunitaire antihelminthique. Il est également conseillé de mettre à jour les vaccinations des vaccins vivants atténués. Les effets indésirables les plus fréquents sont les réactions au site d'injection, mais

bien que l'on ne dispose que de peu de données à long terme, des conjonctivites(35) ont été mises en évidence, ce qui nécessite un bilan ophtalmologique.

Depuis quelques années une autre classe pharmaceutique fait son entrée dans l'arsenal thérapeutique disponible dans le traitement des DA, les inhibiteurs des Janus kinases (JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2). Les JAK sont des enzymes intracellulaires responsables de la transmission de signaux de cytokines ou de facteurs de croissance impliqués dans de nombreux processus cellulaires et notamment les réponses inflammatoires. JAK1 est l'enzyme impliquée dans la signalisation des cytokines inflammatoires. C'est donc elle qui est la plus ciblée dans le cadre du traitement de la DA. En bloquant ces enzymes, il est ainsi possible de réduire l'inflammation cutanée.

Il existe trois spécialités disponibles à savoir : Upadacitinib(36) ou Rinvoq® inhibiteur spécifique et réversible des JAK1 et JAK3, Baricitinib(37) ou Olumiant®(38) inhibiteur spécifique et réversible des JAK1 et JAK2 et Abrocitinib ou Cibinqo® inhibiteur spécifique et réversible de JAK1. Ces trois spécialités sont toutes des médicaments d'exception nécessitant une prescription initiale hospitalière annuelle réservée à certains spécialistes (dermatologues, rhumatologues, allergologues, internistes). Ils ne sont indiqués dans le traitement de la DA qu'en cas de DA modérée à sévère chez l'adulte et nécessitant un traitement systémique, après échec, contre-indication ou intolérance à la ciclosporine.

Le dernier en date disponible est le Cibinqo®. C'est également celui qui est à surveillance particulière avant et pendant le traitement. Avant l'instauration du traitement par Cibinqo®, le prescripteur doit vérifier plusieurs éléments qui sont : la numération formule sanguine (NFS) 4 semaines avant car risque d'événements thrombotiques ; les paramètres lipidiques 4 semaines avant et à réévaluer en fonction du risque cardiovasculaire du patient à cause d'incertitudes concernant les risques cardiovasculaires majeurs ; le dépistage de la tuberculose et l'hépatite B ; les signes ou symptômes d'infection tel que Zona ou Herpès ; les signes de thrombose veineuse profonde ; absence de grossesse et mise en place d'une contraception efficace pour les femmes en âge de procréer.

Les effets indésirables les plus fréquents sont la survenue d'infections et le développement d'une hyperlipidémie. En traitement d'entretien la dose minimale efficace doit toujours être recherchée. Pour les patients de plus de 65 ans ou ceux insuffisants rénaux, les posologies doivent être réduites.

Les antihistaminiques sont également parfois utilisés, ils n'ont cependant démontré aucune efficacité contre l'eczéma et la réduction des poussées. Ils peuvent être prescrits seulement à visée sédatrice en cas de prurit nocturne important.

En cas d'échec des traitements locaux la photothérapie(39) à ultraviolet A (UVA) ou ultraviolet B (UVB) peut être utilisée dans le traitement de seconde ligne de la DA. Les UVA diminuent l'expression de cytokines pro-inflammatoires jouant un rôle dans la DA comme IL-5, IL-13 et IL-31. Les UVB ont également une activité anti-inflammatoire. La planification des séances ainsi que les doses utilisées sont déterminées en fonction de la dose érythémale minimale (DEM) ou du phototype de peau du patient. Les effets secondaires peuvent aller d'un érythème actinique, un prurit, une brûlure, à une photosensibilité, une hypertrichose ou une récurrence herpétique. La tolérance à court terme est bonne, cependant le recul disponible n'est pas suffisant pour juger la tolérance à long terme et les éventuels risques carcinogènes. De plus la nécessité de réaliser en moyenne 3 séances par semaine chez un dermatologue équipé de cabine spécifique et le manque de professionnel disponible sur le territoire français, rend cette thérapeutique difficile à mettre en place.

Les cures thermales ont un grand succès en France dans le traitement des DA. Elles n'ont cependant pas prouvé leur efficacité par des études scientifiques mais peuvent toutefois servir d'accompagnement aux thérapeutiques actuelles qui doivent être maintenues afin d'éviter l'apparition de poussée.

En ce qui concerne l'évolution de cette dermatose, il faut savoir comme nous l'avons abordé au-dessus, que les traitements ne permettent pas d'éradiquer la pathologie mais bien d'en limiter les crises et l'apparition de symptômes. L'évolution favorable conduisant à une disparition de la DA n'est dû qu'au vieillissement de l'individu touché (persistance de 5% des DA au passage à l'âge adulte).

Cependant, la pathologie peut également conduire à une complication nommée eczéma de contact. Il sera à évoquer en cas de localisation inhabituelle des lésions ou bien en cas de persistance ou d'aggravation des lésions malgré un traitement correctement conduit. L'eczéma de contact a la spécificité de régresser après éviction de l'allergène responsable. Les enfants atteints de DA ont un risque important de développer une sensibilisation aux composants des produits topiques appliqués sur leur peau quotidiennement. D'où la nécessité d'utiliser des produits contenant le moins de composants ayant un pouvoir allergène puissant. Dans ce cas de figure, la conduite à tenir est d'identifier l'allergène et de l'éliminer de la routine quotidienne. En général, les composants pouvant poser ce type de problème sont les conservateurs très sensibilisants des topiques ou émoullients, les parfums, les antiseptiques ou certains antibiotiques topiques.

Dans certaines DA sévères chez les enfants, des retards de croissance peuvent être observés. Il est important de rassurer les parents en leur expliquant que ces retards disparaissent avec un traitement efficace de la DA. Hors allergie alimentaire, il est important de conserver un régime normal et les

éviations alimentaires ne sont pas conseillées. Une surveillance rapprochée de la courbe de croissance est tout de même primordiale.

En termes d'évolution, bien que la DA ne soit pas obligatoirement synonyme d'allergie, il est courant que les enfants atteints de DA développent au cours de leur vie d'autres signes d'atopie. Ils peuvent être nombreux tels que, l'apparition d'allergie alimentaire, d'asthme ou de rhino-conjonctivite allergique.

Bien que cela soit relativement rare, des complications ophtalmologiques comme une cataracte ou une kérato-conjonctivite peuvent être observées en cas de DA sévère prolongée.

Il est important d'aborder le risque de surinfections cutanées qui sont les plus fréquentes en cas de DA. Tout d'abord les surinfections bactériennes. Elles sont causées par le Staphylocoque doré qui est commensal de la peau. En cas de grattage intense, notamment chez les jeunes enfants, les lésions d'eczéma peuvent s'impétiginiser par l'action du Staphylocoque formant des lésions crouteuses jaunâtres ou purulentes. Si cela se produit, une antibiothérapie est nécessaire.

La surinfection peut également être virale, en particulier avec le virus de l'herpès, essentiellement HSV1 responsable des boutons de fièvre. Le risque est maximal chez l'enfant atteint de DA sévère et peut nécessiter une prise en charge d'urgence. Une modification rapide de l'aspect des lésions de la DA par formation de vésiculo-pustules ombiliquées à évolution nécrotique, ainsi qu'une présence de fièvre et une altération de l'état général (AEG) doit faire évoquer une surinfection herpétique et dans le cas le plus grave un syndrome de Kaposi-Juliusberg(40). La prise en charge repose sur une hospitalisation d'urgence afin d'administrer un traitement antiviral, Aciclovir par voie parentérale, et la recherche d'atteintes oculaire, pulmonaire ou neurologique synonymes de gravité. Afin de prévenir ces complications, il est important d'informer les parents d'enfants ou les personnes elles-mêmes atteintes de DA, sur la nécessité d'éviter le contact avec des personnes ayant des herpès récurrents s'exprimant par des boutons de fièvres.

Pour finir, je voudrais présenter l'application PO-Scorad (*Patient Oriented SCORing Atopic Dermatitis*) développée par la Fondation pour la dermatite atopique. Cet outil permet aux patients d'auto-évaluer la sévérité de leur pathologie et de surveiller son évolution dans le temps à l'aide d'une courbe de suivi. Les patients peuvent prendre des photos de leurs lésions et transmettre les courbes de suivi aux professionnels de santé. L'établissement du score se base sur :

- les zones touchées par l'eczéma,
- l'intensité des symptômes (sécheresse, rougeur, gonflement, suintement/croutes, lésions de grattage, épaissement) décrite de façon imagée,

- deux échelles visuelles concernant la tolérance des démangeaisons et les troubles du sommeil associés,

- l'application ou non des traitements topiques et des émoullients sur les 48 dernières heures.

Cet outil peut apporter une réelle plus-value dans la prise en charge globale du patient à l'officine permettant un conseil orienté précisément sur ses besoins et la possibilité si nécessaire de le réorienter vers une consultation médicale.

## 2) Psoriasis

### *a. Description*

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique(41) touchant environ 2% de la population française et qui se manifeste par une ou plusieurs lésions de type érythémato-squameuse bien délimitées. Elles sont très souvent recouvertes par une couche épaisse de squames très sèches susceptibles de tomber spontanément ou au cours du grattage. Dans 30% des cas, ces lésions sont extrêmement prurigineuses.

Concernant la forme des lésions, le psoriasis peut être en plaques (dans 80% des cas) qui peuvent être isolées ou multiples. Il peut également être en gouttes, c'est-à-dire avec des lésions arrondies, de très petites tailles et très nombreuses. Tandis qu'un psoriasis nummulaire est décrit aussi avec des lésions arrondies mais plus grandes faisant penser à des pièces de monnaie. Dans quelques cas plus étendus, les lésions sont dites généralisées.

Elles peuvent être localisées sur l'ensemble du corps mais sont plus fréquemment retrouvées dans des zones exposées aux frottements et aux microtraumatismes comme les coudes, la face externe des avant-bras, les genoux, la région lombo-sacrée. Il est toutefois possible de retrouver des lésions psoriasiques au niveau du cuir chevelu, des plis, du visage, des ongles et des faces palmoplantaires.

Le psoriasis du cuir chevelu(42) peut être une localisation isolée chez certaines personnes, en revanche entre 50 et 80% des individus atteints de psoriasis peuvent également en être atteint au niveau du cuir chevelu. C'est une localisation très difficile à traiter et avec une incidence importante sur la qualité de vie de l'individu touché (socialement très gênant). Les lésions forment des plaques rouges sur le scalp, associées à des squames blanchâtres formant comme d'importantes pellicules sèches. Il est primordial de faire le diagnostic différentiel de la dermatite séborrhéique, où les pellicules sont plutôt grasses, afin de traiter efficacement. Ces lésions peuvent atteindre la jonction entre le cuir chevelu et le front, la nuque, le derrière des oreilles en formant une espèce de bandeau. Lorsque l'ensemble du scalp est atteint le terme de casque psoriasique est employé. D'importantes démangeaisons et desquamations peuvent entraîner des saignements et parfois la cassure ou la chute des cheveux pris au piège dans les plaques.

Le psoriasis des plis, aussi appelé psoriasis inversé, est une forme plus rare souvent confondue avec une mycose lorsque les lésions sont isolées. Les zones concernées sont les plis inguinaux, sous-mammaires et inter-fessier, les creux axillaires et le nombril. En raison d'une transpiration abondante dans ces zones, il y a une absence de squame dans cette forme de psoriasis, c'est d'ailleurs cet élément qui porte à confusion pour le diagnostic.

Le psoriasis du visage, plus fréquent chez les enfants, reste une forme rare souvent associée à une atteinte du cuir chevelu. Cette forme a un retentissement important sur la qualité de vie de l'individu atteint à cause de son aspect inesthétique et facilement visible. Les lésions se caractérisent par des plaques rouges plus ou moins squameuses qui touchent principalement le centre du visage (ailes du nez) mais qui peuvent atteindre également sa périphérie.

Le psoriasis des ongles ou psoriasis unguéal peut avoir plusieurs aspects en fonction du type d'atteinte de l'ongle. L'ongle peut subir des petites déformations punctiformes donnant un aspect de « dé à coudre », un décollement, un épaississement ou encore l'apparition de stries (souvent confondue avec une mycose). Cette forme a une atteinte fonctionnelle pouvant devenir très handicapante. L'ongle devient de plus en plus friable ce qui a pour conséquence de diminuer le pouvoir de préhension rendant la manipulation d'objets petits et fins très difficile.

Le psoriasis palmoplantaire est une forme assez courante avec des lésions très sèches, inflammatoires et formant des fissures qui peuvent même saigner ou avoir un aspect pustuleux. Cette forme est très douloureuse et handicapante dans la vie quotidienne, ne serait-ce que pour marcher ou cuisiner.

Il existe, en plus d'une atteinte généralisée sur l'ensemble du corps ou d'une atteinte concomitante au VIH, trois cas de psoriasis qui vont être considérés comme graves : le psoriasis érythrodermique, le psoriasis pustuleux et le rhumatisme psoriasique.

Le psoriasis érythrodermique est le type de psoriasis le moins fréquent mais qui peut être le plus grave. C'est une forme généralisée qui touche entre 80 et 90% du corps avec des lésions rouges squameuses dont la desquamation peut aller jusqu'à laisser la peau à nue avec une rougeur persistante appelée érythrodermie. Il existe deux aspects, une forme sèche où il y a des espaces de peau saine qui persistent au sein de l'érythrodermie avec un état général de l'individu qui est plutôt bon. Et une forme humide, sans peau saine, associée à un œdème sur l'ensemble du corps avec une atteinte de l'état général et un pronostic vital engagé. Cette forme nécessite une hospitalisation car des surinfections, un dérèglement de la température corporelle ainsi que des troubles hydroélectrolytiques peuvent survenir. Une infection, une pneumonie ou encore une insuffisance

cardiaque congestive sont souvent secondaires à ce type d'atteintes ce qui explique l'urgence de la prise en charge.

Le psoriasis pustuleux est une forme rare dont les lésions caractéristiques sont des pustules disposées par-dessus les plaques d'érythème. Cette forme peut toucher la paume des mains ou plantes des pieds ce qui peut provoquer, en fonction de l'intensité des lésions, un handicap fonctionnel dans les actions du quotidien. Cette forme peut également se généraliser et toucher l'ensemble du corps. Dans ce cas de figure, la santé du patient peut être mise en danger avec une altération de l'état général associant fièvre et atteinte articulaire.

Le rhumatisme psoriasique survient dans 20 à 30% des psoriasis, il provoque d'importantes douleurs articulaires au niveau d'une ou plusieurs articulations allant des interphalangiennes à la colonne vertébrale. Dans certains cas, les articulations subissent des destructions définitives provoquant des déformations. La coopération des dermatologues et des rhumatologues est primordiale pour une prise en charge optimale afin de traiter efficacement le psoriasis et les rhumatismes (atteintes articulaires) associés.

#### *b. Causes*

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique évoluant par poussée et caractérisée par une interdépendance entre facteurs génétiques prédisposants et facteurs environnementaux déclenchants. Les kératinocytes d'une peau psoriasique vont subir un renouvellement bien plus rapide (7 à 8 jours) que ceux d'une peau saine (21 jours). En effet, ils vont proliférer et se desquamer anormalement vite et de façon totalement désordonnée.

La prédisposition génétique de ces kératinocytes les rend sensibles à divers facteurs environnementaux favorisant tels que : un épisode infectieux d'angine à Streptocoques chez l'enfant, la prise de médicaments (Bétabloquant, Lithium, Inhibiteur Enzyme de Conversion), un choc émotionnel (stress, traumatisme psychologique), le tabagisme et l'alcoolisme. Ces derniers sont susceptibles de déclencher une production de peptides antimicrobiens (PAM) par les kératinocytes qui vont former un complexe avec des débris d'ADN du soi de l'individu. Ce complexe une fois reconnu a pour conséquence la maturation et l'activation des cellules dendritiques(43). Ces cellules présentatrices d'antigène activées vont, par sécrétion de cytokines IL-12 et IL-23 permettre la différenciation et la prolifération des lymphocytes T en cellules effectrices à savoir lymphocytes T *helper* Th1 et Th17. Ces lymphocytes Th1 et Th17 produisent des cytokines pro-inflammatoires (IL-17, IL-22, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) qui vont entraîner une prolifération excessive des kératinocytes. Dans ce processus inflammatoire, de nombreuses cytokines vont être sécrétées à la moindre interaction cellulaire aussi bien par les cellules dendritiques et les lymphocytes T que par les kératinocytes.

Le terme de « tempête cytokinique » est employé pour parler de ce mécanisme. Ceci met en évidence un cercle vicieux d'activations réciproques entre les kératinocytes, les cellules dendritiques et les lymphocytes T qui maintiennent une inflammation presque perpétuelle des lésions et leur donne leur caractère chronique.

A force d'inflammations répétées, l'épiderme se retrouve au contact d'un infiltrat inflammatoire riche en lymphocytes T favorisant l'hyperplasie kératinocytaire et donc l'apparition des lésions psoriasiques.

### *c. Traitements et évolution*

Le choix de la prise en charge pour un patient atteint de psoriasis va dépendre de la sévérité des lésions ainsi que de leur impact sur la qualité de vie de ce dernier. Il existe un certain nombre de scores qui vont permettre d'évaluer ces deux paramètres.

Tout d'abord le score *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI), qui évalue la sévérité et l'étendue des lésions. Les lésions évaluées sont sectionnées par région : la tête et le cou, les membres supérieurs, le tronc et les membres inférieurs. Trois éléments des lésions vont être évalués à savoir : l'érythème, l'induration et la desquamation avec une note allant de 0 (aucune atteinte) à 4 (atteinte très sévère). Pour chacune des régions étudiées, le score tient également compte de la surface corporelle atteinte, avec cette fois-ci une note allant de 0 (aucune atteinte) à 6 (90 à 100% d'atteinte). L'addition de toutes ces notes établit un score allant de 0 à 72, plus le score est élevé plus le psoriasis est sévère.

Parlons ensuite du score *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), qui évalue l'impact du psoriasis sur la qualité de vie du patient sur les sept derniers jours. Les questions posées sont au nombre de dix, elles abordent l'impact esthétique du psoriasis, l'impact sur la vie professionnelle, sur les loisirs, sur la vie sociale et sexuelle. Les notes vont de 0 (pas du tout d'impact) à 3 (énormément d'impact), ce qui donne un score allant de 0 à 30, 30 étant synonyme d'un sévère retentissement sur la qualité de vie du patient. C'est un auto-questionnaire simple d'utilisation et qui permet d'évaluer les répercussions de la maladie en se basant sur le vécu des patients.

L'évaluation de la surface cutanée atteinte peut également servir d'indicateur de la sévérité du psoriasis. Il existe trois niveaux d'atteinte qui s'expriment en pourcentage : léger (moins de 3%), modéré (3 à 10%) et sévère (plus de 10%). A titre de comparaison, on considère que la paume de main d'un adulte correspond à 1% de la surface corporelle.

Les dernières recommandations françaises datant de 2019(44), établissent qu'il convient de considérer un psoriasis comme sévère quand le score PASI ou le score DLQI ou la surface cutanée atteinte arrivent au moins à 10 %.

Grâce à ces différents scores, il est possible de définir la sévérité d'un psoriasis et en fonction de celle-ci de choisir la stratégie thérapeutique à adopter. En cas de psoriasis léger et peu étendu, des traitements locaux à base de dermocorticoïde et/ou d'analogues de la vitamine D peuvent être entrepris à la demande du patient. C'est également cette stratégie qui est privilégiée en cas de psoriasis modéré mais avec un faible retentissement sur la qualité de vie du patient. Afin de traiter un psoriasis modéré, mais qui altère grandement la qualité de vie du patient, ou encore un psoriasis sévère, ou bien en cas d'échec des traitements locaux, les dermatologues ont recours à des traitements généraux à base de Méthotrexate, de photothérapies, et en cas d'échec de ces derniers, de biothérapie ou d'Aprémilast.

Concernant les traitements locaux, les dermocorticoïdes sont à utiliser en première intention. Comme évoqué plus haut (*voir Tableau 1*), il existe plusieurs niveaux d'activité anti-inflammatoire séparés en quatre classes allant de la plus forte (Classe I) à la plus faible (Classe IV). Ce ne sont seulement que les trois premières classes qui trouvent leur indication dans le traitement du psoriasis, avec un choix qui dépend de la localisation des lésions et de leur étendue. Les dermocorticoïdes sont utilisés dans le traitement du psoriasis pour leur action anti-inflammatoire rapide et l'effet vasoconstricteur qu'ils provoquent. Ceci a pour résultat de faire disparaître l'érythème et les signes inflammatoires associés. C'est pour cela qu'il est dit des dermocorticoïdes qu'ils « blanchissent » les lésions psoriasiques. Toutefois en cas de présence trop importante de squames, il y a risque de diminution de leur activité par manque de pénétration cutanée. Dans ce cas de figure, l'association d'un kératolytique (acide salicylique) avec un dermocorticoïde peut être judicieuse afin d'éliminer le surplus de squames et de traiter des plaques très épaisses en augmentant l'efficacité des dermocorticoïdes. Le choix des formes galéniques a aussi son importance, on préfère utiliser des pommades pour les zones de peau plus épaisses et sèches, des crèmes pour les plis et les zones moins épaisses et des gels pour les zones pileuses et notamment le cuir chevelu. Les principaux effets indésirables des dermocorticoïdes ont été détaillés précédemment à savoir : sécheresse cutanée, risque d'aggravation de l'acné et de la rosacée, hypertrichose, retard de cicatrisation et dépigmentation. Leur apparition dépend de la classe utilisée, de la durée d'application, de la quantité de produit appliquée, de l'âge du patient, de la surface de peau traitée et également de l'état de la peau traitée. Une peau ulcérée induit un passage systémique plus important et par conséquent des effets indésirables plus fréquents. Afin de prévenir cela, il est primordial pour l'usage des dermocorticoïdes de respecter l'administration des bonnes doses, avec la stratégie de la phalange, et

sur des périodes les plus courtes possible et sans occlusion (éviter autant que possible l'usage de pansement protecteur). Le risque de corticophobie n'est pas à exclure, le professionnel de santé a donc pour objectif d'identifier une éventuelle sous-utilisation de corticoïde, de rassurer les patients quant à leur usage et d'expliquer la nécessité d'un traitement bien conduit (usage questionnaire Topicop®).

Autre classe thérapeutique utilisée dans les traitements locaux, les analogues de la vitamine D qui sont le calcipotriol et le calcitriol. Ils permettent de lutter contre la multiplication anormale des cellules de la peau, en induisant la différenciation et en inhibant la prolifération des kératinocytes. Leur utilisation est indiquée dans le traitement du psoriasis en plaques n'atteignant pas plus de 40% de la surface corporelle (sinon risque d'hypercalcémie). Ces analogues peuvent être un peu irritants en début de traitement et un respect des doses prescrites est primordial (maximum 5mg de calcipotriol par semaine) pour éviter le passage systémique et donc un risque d'excès de calcium dans le sang (hypercalcémie) ou les urines (hypercalciurie). Utilisées seules, ces molécules mettent environ deux à quatre semaines à être efficaces (bien que ces moyennes restent variables en fonction de la réponse individuelle des patients), leur association avec les dermocorticoïdes permet de pallier cela en accélérant l'amélioration des symptômes en début de traitement. Si l'association est efficace et bien tolérée, elle est utilisée en traitement d'entretien du psoriasis en plaques. Les spécialités rencontrées sont les suivantes : Daivonex® (Calcipotriol 5mg/100g) en pommade ou en crème, Daivobet® (Calcipotriol 5mg/100g + Bétaméthasone 50mg) en pommade ou en gel, Enstilar® (Calcipotriol 5mg/100g + Bétaméthasone 50mg) en mousse cutanée et Xamiol® (Calcipotriol 5mg/100g + Bétaméthasone 50mg) en gel. La crème, non grasse et hydrosoluble, est destinée à être appliquée en couche mince le matin. Tandis que la pommade est destinée à être appliquée en couche mince le soir et le gel est réservé au psoriasis du cuir chevelu.

Afin de maintenir une hydratation suffisante de la peau et de lutter contre les squames, l'utilisation d'émollient dans le traitement du psoriasis est essentielle. Les émollents sont fréquemment associés aux autres traitements locaux.

Bien qu'elle ne soit plus indiquée en première intention, la photothérapie peut être utilisée en cas de psoriasis modéré avec un fort retentissement sur la qualité de vie, psoriasis sévère ou psoriasis étendu à plus de 40% de la surface corporelle. Son utilisation doit être la plus courte possible et se résume à l'attente de la mise en place des traitements généraux. En effet, un usage prolongé augmente significativement le risque de cancers cutanés en plus des effets indésirables associés. Ces effets indésirables à court terme sont les suivants : un érythème, une xérose, des démangeaisons et une dermatose photo-déclenchée. Tandis qu'à long terme on retrouve : un vieillissement cutané

prématuré, une cataracte et un cancer cutané. Il existe deux types de photothérapie, celle utilisant l'irradiation par UVB à spectre étroit (311nm) et la PUVAthérapie associant l'irradiation par UVA à l'utilisation préalable de médicaments photo-sensibilisants appelés Psoralènes. La photothérapie UVB agit en créant des lésions de l'ADN (dimérisation) des kératinocytes, en réduisant l'activité des lymphocytes Th1 et en inactivant certaines protéines cellulaires, ce qui a pour conséquence un effet antimittotique, antiinflammatoire et immunosuppresseurs. La PUVAthérapie agit quant à elle par photo-activation du Psoralène induisant une activité antimittotique par interaction avec l'ADN des kératinocytes, une inactivation de protéines cellulaires ainsi qu'une libération de cytokine, le tout permettant une action immunosuppressive.

Avant de démarrer le traitement par photothérapie UVB, un examen cutané est obligatoire afin de dépister un éventuel cancer de la peau qu'il ne faut absolument pas irradier. Généralement une vingtaine de séances sont nécessaires réparties entre deux et trois par semaines, elles doivent toutes être faites chez un dermatologue équipé des cabines UV. Les doses d'UVB sont augmentées progressivement au fil des séances.

Pour la PUVAthérapie un bilan plus complet est nécessaire. Tout d'abord, en plus de la contre-indication commune aux UVB de cancer cutané, la PUVAthérapie est contre-indiquée en cas de grossesse, allaitement et pathologies hépatiques sévères. Un examen cutané complet est obligatoire ainsi qu'un bilan ophtalmologique et sanguin. Le médicament photo-sensibilisant utilisé est le Méthoxalène ou Méladinine<sup>®</sup>, il peut être administré par voie orale deux heures avant la séance ou appliqué localement par voie cutanée en fonction des zones atteintes une à deux heures avant la séance. L'effet de photosensibilisation est maximal en deux à quatre heures et disparaît après six à douze heures. Les contre-indications suivantes, qui concerne la Méladinine<sup>®</sup>, viennent s'ajouter à celles de l'irradiation par UVA et rendent impossible l'usage de PUVAthérapie pour les patients concernés par : une insuffisance cardiaque, rénale, hépatique et une hypertension artérielle (HTA). Comme pour la photothérapie par UVB, une vingtaine de séances sont nécessaires avec en moyenne deux à trois séances par semaine. Les doses d'UVA sont augmentées progressivement au fil des séances.

Afin d'apprécier l'efficacité du traitement, le score PASI est essentiel. Après les séances on considère la réduction des lésions comme franche si l'amélioration du score PASI  $\geq 75\%$  du score initial, aussi appelée réponse PASI 75. La réponse PASI représente la réduction des lésions psoriasiques après un traitement par rapport au score initial. Le pourcentage de patients traités ayant une réponse PASI 75 est en général supérieur après une PUVAthérapie.

En cas d'échec ou d'inefficacité des traitements précédemment énoncés, le dermatologue peut avoir recours à des traitements dit généraux. Ces traitements sont normalement réservés à des psoriasis modérés avec un fort retentissement sur la qualité de vie ou des psoriasis sévères. Celui indiqué en première intention est le Méthotrexate. Il peut être prescrit par voie orale ou voie injectable sous-cutanée, dans les deux cas à raison d'une prise par semaine. Le Méthotrexate est un anti-folate, il agit comme un antimétabolite. C'est un inhibiteur compétitif de l'enzyme dihydrofolate-réductase qui a pour fonction de réduire l'acide dihydrofolique en plusieurs acides tétrahydrofoliques, ce qui est une étape nécessaire à la synthèse d'ADN. Par inhibition de la synthèse d'ADN, le Méthotrexate induit un effet antiprolifératif, intéressant pour traiter le psoriasis qui rappelons-le est causé par une prolifération anarchique des kératinocytes. Il a également un effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur utile pour combattre l'inflammation chronique de la peau causée par le psoriasis. Les effets indésirables sont les suivants : toxicité hématologique (leucopénie, thrombopénie, voire pancytopenie), toxicité hépatique (élévation des transaminases, fibrose hépatique, voire cirrhose hépatique), céphalées, nausées, vomissement, risque accru d'infections et un effet tératogène qui contre-indique son utilisation chez la femme enceinte (plus contraception efficace chez les femmes en âge de procréer). C'est à cause de ces effets indésirables qu'un bilan préalable composé d'un hémogramme ainsi que d'un bilan infectieux, hépatique et rénal est nécessaire avant toute prescription de Méthotrexate. Une fois mis en place, le traitement nécessite un hémogramme mensuel en plus d'un dosage régulier de la créatininémie et des transaminases. Afin de diminuer la survenue des effets indésirables précédemment cités, il est recommandé d'accompagner le traitement de Méthotrexate par une prise d'acide folique 24 à 48h après celle de Méthotrexate, également de façon hebdomadaire.

En cas de résistance, d'intolérance ou de contre-indication au Méthotrexate (qui reste le traitement général de première ligne), le dermatologue peut décider de mettre en place un traitement à base d'Aprémilast ou Otezla®, ou bien préférer une biothérapie.

Concernant l'Otezla®, c'est un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 4 (PDE-4) prédominante dans les cellules inflammatoires afin de moduler les médiateurs pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. L'inhibition de la PDE-4 entraîne une élévation de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) intracellulaire, ce qui a pour conséquence de réduire l'expression des cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-17, IL-23...) impliquées dans le psoriasis. C'est un médicament qui se prend par voie orale avec une dose recommandée de 30mg matin et soir avec un intervalle de 12 heures entre deux prises. En cas de première prescription chez un patient, il existe un schéma d'initiation à respecter (*voir Tableau 2*).

Tableau 2 : Schéma d'initiation de traitement par Otezla®										
Jour 1	Jour 2		Jour 3		Jour 4		Jour 5		A partir du Jour 6	
Matin	Matin	Soir	Matin	Soir	Matin	Soir	Matin	Soir	Matin	Soir
10mg	10mg	10mg	10mg	20mg	20mg	20mg	20mg	30mg	30mg	30mg

Au niveau des effets indésirables, il y a très fréquemment des troubles gastro-intestinaux de type diarrhée, nausée et vomissement. Un peu moins fréquemment des infections des voies respiratoires supérieures, des bronchites, une toux, des douleurs abdominales, une anorexie, une dyspepsie, des céphalées ou encore une asthénie. Plus rarement, des pertes de poids importantes, des idées suicidaires, des rashes cutanés ou bien des hémorragies digestives. Durant le traitement une surveillance du poids est nécessaire car une diminution importante peut conduire à son interruption. Le traitement est contre-indiqué en cas de grossesse et déconseillé s'il y a allaitement, par manque de données. Sa prescription est réservée à certains spécialistes en dermatologie, médecine interne et rhumatologie.

Pour finir il faut aborder les biothérapies, qui font récemment leur entrée dans l'arsenal thérapeutique utilisable dans le traitement du psoriasis. Ce que l'on appelle des biothérapies, ce sont des traitements médicamenteux qui sont issus des biotechnologies dont la production dépend de bactéries ou de cellules animales, génétiquement modifiées afin d'obtenir les médicaments. Il en existe une grande quantité allant des insulines, aux hormones de croissance, aux héparines, à certains vaccins ou encore à ce que nous intéresse ici, des substances permettant de moduler le système immunitaire en agissant sur les cytokines inflammatoires. Dans une grande majorité des cas, ces traitements sont administrés par voie injectable. C'est le cas pour tous les anticorps monoclonaux car ce sont des protéines qui sont détruites dans l'estomac par les sucs gastriques. Dans le cadre des traitements du psoriasis, on retrouve les anti-TNF- $\alpha$  (Adalimumab, Etanercept, Infliximab et Certolizumab), un anti-IL-12/23 (Ustékinumab), les anti-IL-23 (Guselkumab et Risankizumab) et les anti-IL-17 (Sécukinumab, Ixékizumab et Brodalumab).

Les anti-TNF- $\alpha$  ont des mécanismes d'actions qui diffèrent légèrement entre eux, mais ont tous la capacité de neutraliser l'activité biologique du TNF- $\alpha$ , cytokine pro-inflammatoire impliquée dans l'apparition d'un psoriasis. Cette cytokine nécessite, afin d'exercer son activité pro-inflammatoire, de

se fixer à deux récepteurs transmembranaires spécifiques, à savoir TNFR1 et TNFR2. Le rôle des anti-TNF- $\alpha$  est de perturber cette fixation afin de bloquer le processus inflammatoire.

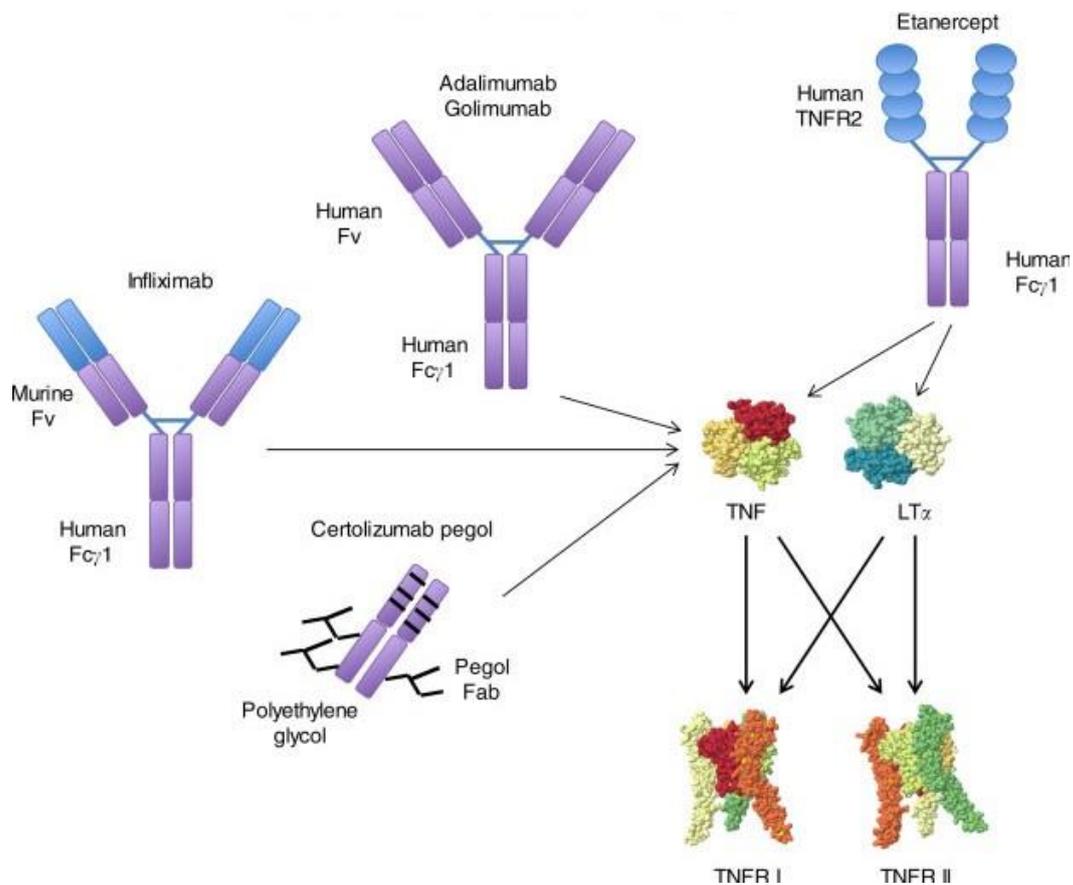


Figure 6 : Mécanisme d'action des anti-TNF- $\alpha$ (45)

L'Adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant dirigé contre le TNF- $\alpha$ , il va se fixer directement à la cytokine empêchant l'interaction avec les deux récepteurs transmembranaires. L'Etanercept est une protéine de fusion du récepteur p75 du TNF- $\alpha$  couplé à un fragment d'IgG humaine, se liant au TNF- $\alpha$  et donc l'empêchant d'atteindre ses récepteurs transmembranaires. L'Infliximab est un anticorps monoclonal murin-humain, il se lie avec une grande affinité au TNF- $\alpha$  aussi bien sous sa forme soluble que sous sa forme transmembranaire bloquant ainsi toute interaction avec ses récepteurs. Le Certolizumab est un fragment Fab' (région d'un anticorps qui se lie aux antigènes) d'anticorps humanisé recombinant qui neutralise de manière sélective le TNF- $\alpha$ . Pour ce qui concerne ces quatre molécules, plusieurs précautions d'emploi communes doivent être observées, notamment : une recherche pré-thérapeutique d'une infection par les virus de l'Hépatite B et C, l'administration des molécules sous surveillance pour un traitement en urgence des réactions anaphylactiques, la surveillance d'apparition d'infections en particulier la tuberculose et éviter l'administration d'un vaccin vivant atténué. De façon plus spécifique, une surveillance régulière (NFS,

plaquettes, transaminases) est recommandée pour l'Etanercept et le Certolizumab, avec un arrêt si modification brutale ou importante des bilans.

L'anti-IL-12/23, qui cible aussi bien l'IL-12 que l'IL-23, a pour objectif de neutraliser l'activité biologique de ces deux interleukines impliquées dans les voies lymphocytaires Th1 et Th17 conduisant à la prolifération anarchique des kératinocytes et donc au psoriasis. L'Ustékinumab est un anticorps monoclonal humain recombinant, dirigé contre la sous-unité protéique p40 retrouvée chez ces deux interleukines. Sa liaison à p40 induit un blocage de l'interaction entre la sous-unité et les récepteurs protéiques des cellules immunitaires se traduisant par une inactivité biologique de l'IL-12 et l'IL-23. Avant de démarrer le traitement, une recherche systématique d'infection tuberculeuse est nécessaire et une fois que celui-ci a commencé, il est recommandé de ne pas administrer de vaccin vivant atténué.

Les anti-IL-23 vont cibler spécifiquement l'IL-23, impliquée dans la différenciation, l'expansion et la survie de sous-populations de lymphocytes T (Th17 notamment). Le Guselkumab est un anticorps monoclonal recombinant humain qui se lie directement à l'IL-23 pour perturber son activité. Le Risankizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 qui se lie avec une grande affinité et sélectivité à la sous-unité p19 de l'IL-23 bloquant ainsi la voie de signalisation qui conduit à la libération de cytokines pro-inflammatoires. Dans les deux cas l'administration de vaccin vivant atténué est déconseillée.

Parmi les anti-IL-17, il existe des sites de fixation qui vont être différents, cependant la finalité est toujours de diminuer l'activité pro-inflammatoire de cette cytokine. Le Sécukinumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG1/k qui se lie à l'IL-17A afin d'empêcher sa liaison à son récepteur, dans le but de neutraliser son activité pro-inflammatoire, en particulier au niveau cutané.

L'Ixékizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé de type IgG4, produit initialement chez le hamster qui se lie à l'IL-17A et module son activité, principalement sur l'activation et la prolifération des kératinocytes. Pour ces deux molécules, les précautions d'emploi sont similaires à savoir : une interruption de traitement en cas d'infection grave et ce jusqu'à guérison complète, un traitement antituberculeux en cas de tuberculose latente (test gamma-interféron préalable), vigilance particulière en cas de maladie de Crohn car des exacerbations, parfois graves, sont possibles et pas d'administration de vaccin vivant atténué pendant le traitement. Le Brodalumab est un anticorps monoclonal recombinant humain de type IgG2, mais qui, à la différence des deux molécules précédentes, ne se lie pas directement à l'IL-17A mais à son récepteur l'IL-17RA permettant une inhibition des propriétés pro-inflammatoires de plusieurs cytokines (IL-17A, IL-17F, IL-17A/F et IL-25). Les précautions d'emploi consistent à vérifier que les patients sont à jour de leurs

vaccinations (car utilisation de vaccin vivant contre-indiquée) et à maintenir une certaine surveillance en cas de maladie de Crohn avec un arrêt du traitement si apparition de poussée évolutive.

Après avoir vu l'intégralité de l'arsenal thérapeutique disponible pour traiter le psoriasis, il est bon de rappeler que cette dermatose ne se guérit pas. C'est une maladie chronique qui évolue par poussées qui sont difficiles voire impossible à prévoir. Les traitements disponibles sont là pour traiter les symptômes associés aux poussées et pour tenter de les espacer au maximum. Chez certains patients, les poussées peuvent disparaître pendant plusieurs années et réapparaître de manière inopinée, c'est ce qui rend cette maladie difficile à vivre et parfois très invalidante. Les professionnels de santé jouent un rôle central auprès des patients dans la compréhension de leur pathologie mais également dans son acceptation. Outre les conseils concernant la bonne utilisation des traitements, le pharmacien doit être suffisamment compétent et formé sur cette pathologie afin d'accompagner au mieux le patient.

Dans un quart des cas, il existe une manifestation psoriasique appelée phénomène de Köbner, qui décrit l'apparition de nouvelles lésions psoriasiques sur une zone de peau habituellement « saine » dénuée de lésions. Ce phénomène apparaît chez certains patients après une effraction cutanée, un traumatisme ou une cicatrice. Il existe à l'inverse le phénomène de « Köbner *reverse* » qui est décrit comme la disparition ou la non-survenue de lésions sur un site qui a été traumatisé. Ceci a été décrit chez un patient tatoué en 2016 dont les lésions psoriasiques ont disparu sur les zones tatouées(46).

### 3) Rosacée

#### *a. Description*

La rosacée est une dermatose faciale vasculaire chronique qui évolue par poussées entrecoupées de phase de rémission. Elle se caractérise principalement par l'apparition d'œdème et d'érythème liés à une vasodilatation permanente des vaisseaux sanguins du visage, qui par un afflux important de sang crée cette sensation de chaleur et de rougeur. L'atteinte est centro-faciale épargnant les régions périorbitaires et péribuccales. Elle touche préférentiellement les joues, le nez, le menton, le front et parfois le cou. Les femmes possédant un phototype clair sont les personnes les plus touchées par cette dermatose, elle est dénommée « la malédiction des Celtes » car elle s'exprime bien plus souvent chez celles vivant dans les pays du Nord de l'Europe (Estonie, Norvège, Royaume-Uni...).

Il existe différentes formes de rosacée à savoir, la forme vasculaire, la forme papulo-pustuleuse et la forme hypertrophique. Ces dernières peuvent être classées en quatre stades, d'après la classification d'Edouard Grosshans(47), le stade I des bouffées vaso-motrices ou *flushes*, le stade II de l'érythrocouperose, le stade III des papules et pustules et enfin le stade IV du rhinophyma. Le stade I et II de la classification de Grosshans correspondent tous deux à la forme vasculaire de la rosacée.

La *National Rosacea Society*(48) préfère quant à elle parler de quatre stades allant de I à IV : l'érythémato-télangiectasique, le papulo-pustuleux, le phymateux et l'oculaire. Elle met cependant l'accent sur le fait que ces stades n'évoluent pas obligatoirement de manière successive et qu'il est tout à fait possible pour un individu atteint de rosacée de démarrer par n'importe lequel de ces stades. C'est également une des rares institutions qui insiste sur la forme oculaire qui est assez fréquente et pourtant méconnue. Cette atteinte précède parfois celle cutanée, et la gravité de l'une est indépendante de celle de l'autre. Ses symptômes sont peu spécifiques (sensation de grain de sable, brûlures, photophobie et gênes oculaires) mais peuvent donner lieu en l'absence de traitement à l'apparition de chalazion, d'orgelet, de blépharite ou de kératite. L'origine de cette atteinte est due à un dysfonctionnement des glandes de Meibomius (glandes sébacées au nombre de 30 à 40 par paupières) responsables de la lubrification des yeux par la sécrétion de lipides, le meibum, qui se mélangent à l'eau des larmes afin d'en réduire son évaporation. La rosacée oculaire nécessite en général l'avis d'un ophtalmologue.

Revenons sur la forme la plus fréquente de rosacée(49), la forme vasculaire qui comprend le stade I (Grosshans) des bouffées vaso-motrices et le stade II de rosacée érythro-couperosique.

Le stade I peut apparaître très tôt (20 ans) et se manifeste par un érythème paroxystique du visage (épargnant le pourtour des yeux et de la bouche) accompagné d'une sensation désagréable de chaleur et parfois d'un œdème plus communément appelé *flush*. Plusieurs facteurs déclenchants ont été mis en évidence à savoir, la consommation d'alcool, d'aliments épicés ou chauds, de boissons chaudes, la période post-prandiale, l'exposition à des changements brusques de températures et notamment au vent froid ou au soleil et le stress. Ce *flush* est réversible et bien qu'aucun traitement ne soit réellement efficace, il existe des règles hygiéno-diététiques à respecter pour limiter son apparition, comme l'éviction des aliments et boissons cités plus haut. Les bains chauds, les sources de chaleurs et les sports à activité intense sont déconseillés, une protection solaire stricte est recommandée et pour finir le conseil qui peut aider les patients à faire disparaître les bouffées vasomotrices plus rapidement est de consommer une boisson glacée ou de sucer un glaçon. Ce stade I peut rester la seule manifestation de rosacée chez certains patients ou bien évoluer vers une rosacée érythémato-télangiectasique correspondant à un stade II.

Le stade II a pour particularité d'afficher un érythème facial persistant associé au développement de petits vaisseaux sanguins superficiels dilatés, très fins et très rouges pouvant même être violacés, nommés les télangiectasies. Elles apparaissent le plus souvent au niveau du nez et des joues. Les patients à ce stade II décrivent très souvent une sensation désagréable de picotement, appelée « *stinging* », à la moindre utilisation de produits cosmétique ou de toilette au niveau de leur visage.

Ceci est due à une hypersensibilité cutanée touchant les individus atteints de rosacée. Cette hypersensibilité peut s'expliquer par la mise en évidence, grâce à des biopsies, d'une élévation de récepteurs impliqués dans la perception de la douleur, l'inflammation et la vasodilatation, qui sont les récepteurs TRPV(50) (*Transient Receptor Potential Vanilloïde*). Il est primordial pour les patients touchés de bien choisir les produits qu'ils vont appliquer sur leur visage. Dans ce contexte de « *stinging* » les produits contenant des conservateurs, du parfum ou des émulsifiants sont à proscrire. Pour l'hygiène quotidienne, l'utilisation d'un savon et d'eau chaude sur le visage est à éliminer, car cela peut, en plus d'accentuer les sensations de picotement, assécher la peau ; on lui préférera une eau micellaire haute tolérance sans rinçage.

Le stade III, ou rosacée papulo-pustuleuse, correspond à un érythème facial persistant parsemé de télangiectasies, auquel s'ajoute l'apparition de papules, voire de pustules. Les papules se définissent comme de petites éminences cutanées, rouges, fermes et pouvant être douloureuses. Elles apparaissent spontanément et peuvent parfois être dues à l'invasion des glandes sébacées par le *Demodex Folliculorum*, un parasite vivant dans les follicules pileux humain. Tant que nous sommes au stade de papule, l'invasion n'est que légère, mais elle peut s'accentuer en cas de développement d'une pustule. Les pustules sont plus petites que les papules et à leur différence on retrouve une tête blanchâtre de pus en leur centre. Les lésions de ce stade III font fortement penser à des lésions de types acnéiques, le terme acné rosacée est d'ailleurs utilisé. Cela évolue par poussées avec une régression spontanée dans la plupart des cas, ou bien l'utilisation de traitement adapté en cas de retour à la normale difficile. A chaque nouvelle poussée, le nombre de papules et de pustules s'intensifient. De plus les poussées ont tendance à être de plus en plus rapprochées.

Le dernier stade à aborder est la forme hypertrophique, ou stade IV du rhinophyma. C'est le seul stade de la rosacée qui touche préférentiellement les hommes, souvent après 60 ans. Il est rare et se manifeste essentiellement par la survenue d'un rhinophyma, correspondant à l'hypertrophie des glandes sébacées, ainsi qu'à une fibrose dermique associée à un lymphœdème. Tout ceci donne un aspect rouge et soufflé de la pointe du nez avec des protubérances charnues pouvant être difformes. D'autres parties du visage peuvent être plus rarement touchées comme le menton (gnatophyma), le front (métophyma), les oreilles (otophyma) ou les paupières (blépharophyma). Il est assez fréquent chez certains patients, de voir subsister des lésions papulo-pustuleuses associées à un rhinophyma. A ce stade, les lésions sont irréversibles et nécessitent pour un retour à la normale, l'usage de la chirurgie. C'est un stade très difficile à vivre pour les patients qui en sont atteints, car dans l'inconscient collectif la notion d'alcoolique chronique y est très souvent reliée, bien qu'en dehors de favoriser l'apparition des bouffées vasomotrices, l'alcool n'ait aucun lien avec le rhinophyma.

### *b. Causes*

A l'heure actuelle la physiopathologie(51) de la rosacée reste assez obscure, bien que l'on suspecte entre autre une anomalie vasculaire primitive. Cette dernière s'exprime par une anomalie des vaisseaux sanguins de la face, notamment la veine faciale dont le drainage est perturbé, induisant une stagnation du sang qui provoque une vasodilatation permanente au niveau du visage. Ceci semble être l'origine des bouffées vasomotrices paroxystiques, de l'érythème persistant, des télangiectasies et de l'œdème du visage. Pour ce qui est de la thermophobie ressenti par les individus atteints de rosacée, elle peut s'expliquer par le dysfonctionnement de la veine faciale. En l'absence de pathologie, elle a pour rôle le refroidissement du sang allant jusqu'à cerveau en cas d'hyperthermie. Cependant, en cas de rosacée, l'anomalie de son drainage perturbe ce système d'homéothermie. C'est pourquoi les patients présentant une rosacée ont de grosses difficultés à s'adapter aux changements de température et décrivent une sensation de thermophobie.

L'aspect génétique de la rosacée reste une piste à explorer puisqu'on la surnomme « la malédiction des Celtes » car elle touche préférentiellement les individus à phototype clair avec des yeux clairs du nord de l'Europe. Le mode de vie de ces individus tend à aggraver la maladie à cause de facteurs environnementaux tels qu'une alternance de grands froids et de périodes de chaleur, une exposition à des vents nordiques glacés et au soleil. Il a été rapporté un caractère familial dans 30 à 40% des cas chez les individus atteints.

L'aspect neurovasculaire de la rosacée n'est pas à oublier, plusieurs études ont démontré à l'aide de biopsies une élévation significative des récepteurs TRPV en cas de rosacée. Ces osmorécepteurs sont responsables de la perception douloureuse et de la vasodilatation. Leur présence en grand nombre, ainsi qu'une synthèse importante par les fibres dermiques de substance P, retrouvée localement et au niveau sanguin, est responsable de l'inflammation locale et de cette hyperréactivité ou « *stinging* ». L'utilisation de lasers a démontré son efficacité sur cette hypersensibilité, nous développerons cela plus loin.

En cas de rosacée, il est toujours question d'inflammation quel que soit le stade de la maladie. Une équipe de recherche américaine a réussi à démontrer un lien entre une anomalie de l'immunité innée et la rosacée(52). Leur étude a prouvé qu'en cas de rosacée il y a une sécrétion anormale et en grande quantité de peptides antimicrobiens (PAM), tel que la cathélicidine, et de kalicrine (voir *Figure 7*). La cathélicidine est un peptide qui est clivé au niveau de l'épiderme par des enzymes protéolytiques. Elle est retrouvée chez l'humain sous sa forme LL37(53), qui est responsable au contact de kératinocytes, d'une cascade inflammatoire aboutissant à l'expression de nombreuses cytokines pro-inflammatoires. Les études ont démontré que l'apparition de l'érythème est dose-dépendant de la quantité de LL37. La kalicrine est une enzyme protéolytique capable de cliver la

cathélicidine et de permettre la production de LL37. C'est pourquoi en cas de surexpression, comme c'est le cas dans la rosacée, cela va aboutir à une production accrue de LL37, qui va induire une inflammation. La présence de certains parasites (*Demodex folliculorum*) ou bactéries (*Bacillus oleronius*) a pour conséquence l'activation de l'immunité innée, qui est responsable d'une augmentation des taux de récepteurs *Toll-like*, notamment le TLR2, au niveau des kératinocytes. Ces TLR2 activent la production de kallibréine et permettent donc indirectement celle de LL37.

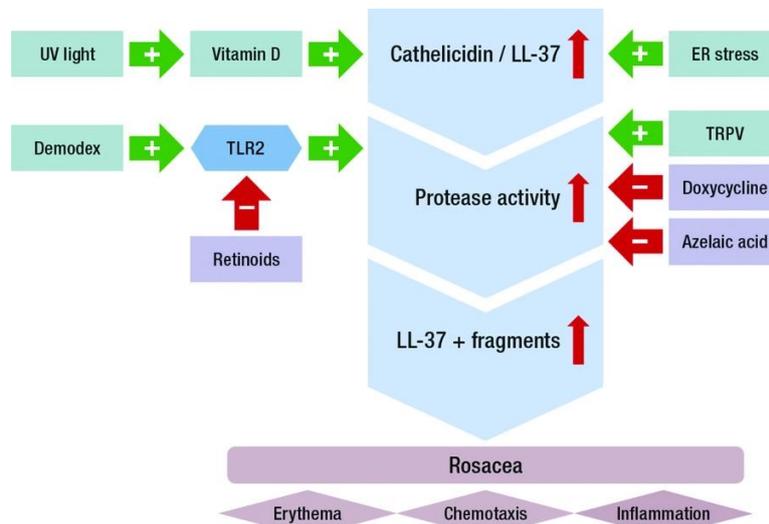


Figure 7 : La cathélicidine LL37 et la kallibréine dans la rosacée(54)

Le *Demodex folliculorum* est un parasite saprophyte des follicules sébacés du visage, qui semble impliqué dans le développement de la rosacée. Bien que son rôle ne soit pas encore bien défini, il est retrouvé en plus grande quantité chez les individus atteints de rosacée(55). De plus, il a une activité pro-inflammatoire lorsqu'il quitte le follicule pour se retrouver dans le derme, ce qui est le cas dans la rosacée de forme papulo-pustuleuse. Il n'est pas seul à avoir cette activité inflammatoire, puisque les bactéries qu'il héberge semblent être également impliquées dans la rosacée, notamment une en particulier, le *Bacillus oleronius*. On s'est aperçu que cette bactérie agit sur la migration de polynucléaires neutrophiles(51) de façon dose-dépendante(51). Elle permet en outre une production accrue de métalloprotéinase matricielle 9 (MMP-9), chargée de la dégradation du collagène de la matrice extracellulaire (MEC). Des médiateurs inflammatoires retrouvés en cas de forme papulo-pustuleuse comme l'IL-8 et TNF, voient leur synthèse augmenter grâce à cette bactérie(56). Un des autres éléments qui nous permettrait de penser que cette bactérie est un facteur déclenchant de la rosacée est l'efficacité de la doxycycline (antibiotique de la famille des tétracyclines) sur la dermatose. En effet, les cyclines n'ont pas d'action antiparasitaire, mais font preuve d'efficacité sur le bacille, ce qui laisse penser qu'en neutralisant ce dernier il est possible de diminuer la symptomatologie.

Le dernier élément à évoquer est la différence de composition de la phase lipidique du film hydrolipidique entre un sujet avec une peau normale et un sujet atteint de rosacée. En effet, le sujet malade possède une concentration en acide myristique nettement augmentée et celle de certains acides gras saturés à longue chaîne diminuée. Ceci a pour conséquence de nuire à l'intégrité du film hydrolipidique et donc à sa fonction de barrière. C'est une donnée en faveur de l'hypersensibilité rapportée par les patients touchés par cette dermatose.

### *c. Traitements et évolution*

Il existe un certain nombre de traitements disponibles contre la rosacée, le choix de la stratégie thérapeutique va dépendre de la forme de rosacée qui est à traiter. Il n'est pas réellement possible de guérir d'une rosacée puisqu'elle évolue par poussées, c'est d'ailleurs pour cette raison que la plupart des traitements sont dits « suspensifs ».

La forme vasculaire, qui englobe le stade I des flushs et le stade II de rosacée érythémato-télangiectasique, n'est pas simple à traiter. Le but est de réduire les épisodes d'érythrose et de faire disparaître un maximum de télangiectasies.

Un topique sous forme de gel à base de Brimonidine nommé Mirvaso® est disponible pour traiter l'érythème facial modéré à sévère. C'est un agoniste hautement sélectif des récepteurs  $\alpha$ -2-adrénergiques qui agit localement en réduisant l'érythème par une vasoconstriction cutanée directe. Il est recommandé de l'appliquer une fois par jour le matin, avec une dose quotidienne maximale de 1g de gel, divisée en 5 petits pois chacun réparti sur le front, le menton, le nez et les deux joues. Le Mirvaso® ne doit être utilisé que sur le visage, en évitant les yeux, les paupières, la bouche, la muqueuse nasale, la peau irritée et les plaies ouvertes. Après avoir appliqué le gel, il faut se laver les mains sans tarder. Avant l'application d'autres produits sur le visage, il est recommandé d'attendre l'absorption totale du gel de Mirvaso® par la peau. Son délai d'action est d'environ trente minutes et il persiste entre neuf et douze heures. Les effets indésirables fréquents comprennent un prurit, une sensation de brûlures, une pâleur au site d'application, un érythème paradoxal ou encore l'apparition d'un flush associé à un œdème. Ces effets indésirables en plus d'un coût onéreux, non pris en charge par l'assurance maladie, expliquent le peu de prescription. Il est important de noter que le Mirvaso® n'a aucune efficacité sur les télangiectasies.

La technique qui va être la plus utilisée pour tenter de les faire disparaître en plus de traiter les rougeurs est le laser. Il existe trois techniques différentes, le Laser KTP, les Lasers à colorants pulsés et le Laser Nd : Yag(57).

Le Laser KTP utilise la technique de photo-coagulation, qui entraîne une contraction de la paroi du vaisseau puis sa dénaturation. La photo-coagulation nécessite une durée de pulse (le nombre

d'impulsions émises par le laser sur une durée spécifique) supérieure ou égale au temps de relaxation thermique TRT (qui correspond au temps nécessaire à la source de chaleur pour réduire sa température de 50% de celle maximale) des vaisseaux ciblés. Ce type de laser utilise une longueur d'onde de 532nm et cible les petits et moyens vaisseaux. Il a une faible efficacité contre l'érythrose mais donne de bons résultats sur les télangiectasies. Il est en général recommandé de réaliser la première année entre une à quatre séances, puis de faire des séances annuelles d'entretien.

Le Laser Nd : Yag fonctionne également sur le principe de photo-coagulation. Il possède une longueur d'onde de 1064nm ce qui lui permet, contrairement aux autres lasers, d'agir sur les couches les plus profondes du tissu cutané. Les impulsions lumineuses de ce laser vont aussi bien cibler l'oxyhémoglobine (le pigment de couleur rouge du sang à l'intérieur des globules rouges) que la désoxyhémoglobine (retrouvée dans les lésions plus épaisses et bleuâtres). Par phénomène de photo-coagulation, les capillaires cutanés vont se contracter afin d'induire leur fermeture et donc un éclaircissement progressif de la lésion à traiter. Ce type de laser a une très bonne efficacité dans les rosacées profondes où les vaisseaux concernés sont de diamètres importants et profonds. Il est toutefois également utile pour traiter l'érythrose associée. Bien que le nombre de séances nécessaires soit variable en fonction du type de lésions à traiter ainsi qu'en fonction de leur nombre, de leur taille et du phototype du patient, il est recommandé de réaliser entre deux et quatre séances afin d'obtenir un bon résultat. Les petits vaisseaux peuvent être traités en seulement une à trois séances avec des résultats visibles dès la première. Il est courant que des rougeurs et des croûtes apparaissent à la suite des séances et ce pendant quelques jours.

Le dernier type de laser à aborder est le Laser à colorant pulsé (LCP), il a une longueur d'onde de 595nm. Contrairement aux deux modèles que nous venons de voir, le LCP dispose de deux modes de fonctionnement, à savoir la thermo-coagulation et la photo-thermolyse. La thermo-coagulation utilise la chaleur afin d'obtenir la coagulation des vaisseaux visés. Cette technique est adaptée au traitement de la couperose légère avec en général trois ou quatre séances. Ces séances sont d'ailleurs souvent responsables de petites rougeurs, à la surface de la peau sur la zone traitée, qui mettent en moyenne jusqu'à trois jours pour se dissiper. L'autre technique existante, la photo-thermolyse, est basée sur une durée de pulse inférieure au TRT des vaisseaux ciblés, ce qui a pour conséquence d'engendrer leur éclatement. Ce mode de fonctionnement est réservé au traitement des rosacées plus sévères. Il a l'avantage de demander moins de séances (seulement une ou deux) car il est plus agressif et responsable de l'apparition de taches violacées durant maximum trois semaines, appelées purpura. Le LCP a la possibilité d'associer ces deux modes de fonctionnement au cours de la même séance.

Quel que soit le type de laser qui est utilisé dans le traitement de la rosacée vasculaire, il est absolument toujours recommandé de refroidir les zones traitées afin de diminuer les dégâts thermiques.

Pour finir sur le traitement de la forme vasculaire de la rosacée, il est important de parler des conseils hygiéno-diététiques permettant de limiter l'apparition des bouffées vaso-motrices. L'exposition au soleil est à limiter un maximum, et doit être toujours accompagnée d'une photoprotection efficace (indice SPF50+), à renouveler fréquemment en cas d'exposition prolongée. Les changements brutaux de température sont à proscrire, par l'exemple l'usage de sauna, hammam ou bains chauds est déconseillé puisque cela peut être à l'origine du déclenchement d'un flush. Concernant l'alimentation, il faut éviter les aliments chauds et épicés ainsi que l'alcool. La pratique de sport est tout à fait possible, mais il faut savoir qu'un effort physique intense peut être un élément déclencheur d'une crise, c'est pourquoi les patients devront rester vigilants. En cas de bouffées vasomotrices, il est toujours possible de tenter de diminuer les symptômes en consommant rapidement une boisson glacée ou en suçant un glaçon. Pour les patients gênés par ces rougeurs, l'utilisation de maquillages et cosmétiques médicaux est recommandée. Ces dermo-cosmétiques masquants ont souvent une teinte plus claire que celle de la peau à traiter et sont de couleur verte. Ils doivent rester fluides afin d'hydrater la peau sans en obturer ses pores. Pour garantir une meilleure tenue, il est possible de pulvériser de l'eau thermale sur le visage puis de la tamponner à l'aide d'une serviette. Les poudres et fonds de teints gras sont à bannir. La peau d'un individu atteint de rosacée étant parfois très sensible, il est recommandé pour l'hygiène quotidienne du visage d'utiliser des lotions ou des eaux micellaires à haute tolérance et sans rinçage. L'eau chaude accompagnée de savon, ainsi que les gommages ou les massages de la face sont à exclure.

Les moyens thérapeutiques disponibles pour traiter la forme papulo-pustuleuse diffèrent de ceux que nous venons de traiter. Ici, nous allons nous concentrer sur le traitement des papules et des pustules qui apparaissent dans cette forme.

L'intensité de la forme papulo-pustuleuse est variable, et c'est en fonction de celle-ci que va être définie la stratégie thérapeutique. En cas de faible intensité on parle de forme mineure, celle-ci est principalement traitée avec les produits à application locale, mais un passage aux traitements généraux est envisagé lorsque les pustules ne sont plus contrôlables avec les traitements locaux seuls. En cas d'intensité sévère (avec plus de 10 lésions) on parle de forme profuse, cette forme associe une érythrose intense et des lésions papulo-pustuleuses nombreuses. Pour traiter cette dernière, les traitements généraux sont utilisés d'office, en association avec les traitements locaux.

Parmi les traitements locaux il existe, le métronidazole topique cutané à 0,75% (et 1% dans des préparations magistrales) sous forme de gel, crème ou émulsion fluide Rozex® ou Rozacrème®. C'est un antibactérien et antiparasitaire de la famille des nitroimidazoles actif sur de nombreux pathogènes. Son mécanisme d'action, non totalement élucidé, semble impliquer un effet anti-inflammatoire puisqu'il est très efficace contre la composante inflammatoire de la rosacée papulo-pustuleuse. Il doit être appliqué matin et soir en couche mince (il n'est pratiquement pas résorbé après application locale) pendant 3 à 4 mois. Les effets indésirables qui sont rapportés sont : picotements, prurit, urticaire, sensations de brûlures et bronchospasme. Durant le traitement il faut limiter l'exposition solaire et aux UV et éviter le contact du produit avec les yeux en se lavant les mains après chaque utilisation. Il est souvent associé à la doxycycline *per os* en cas de rosacée sévère, ce sont d'ailleurs les deux seuls traitements remboursés par la sécurité sociale dans le traitement de la rosacée.

Le deuxième topique disponible est une préparation anti-acnéique sous forme de gel à base d'acide azélaïque 15% ou Finacea®. Il possède une action antimicrobienne et sur l'hyperkératose folliculaire. C'est un traitement qui s'utilise en cas d'échec ou intolérance au métronidazole. Il s'applique matin et soir en massant légèrement. Au niveau des effets indésirables, on retrouve : des sensations de brûlures, prurit, picotements, xérose et dermatite de contact. Il est recommandé d'éviter le contact du produit avec les yeux, la bouche et les muqueuses (lavage des mains après application). C'est un produit non remboursable par la sécurité sociale.

L'ivermectine ou Soolantra® est un antiparasitaire qui semble avoir une action anti-inflammatoire utile dans le traitement de la rosacée papulo-pustuleuse. Son action acaricide sur le *Demodex* semble induire une inhibition de la production des cytokines inflammatoires. Il est recommandé de l'appliquer une fois par jour sur le visage en couche mince pendant 4 mois, mais si aucune amélioration n'est décrite au bout de 3 mois, il faut stopper le traitement. Les effets indésirables sont équivalents aux topiques précédents : sensations de brûlures, irritation, prurit et xérose. C'est un produit assez onéreux qui n'est pas remboursé par la sécurité sociale.

Dans cette forme de rosacée, il est possible d'utiliser les topiques qui sont classiquement utilisés dans le traitement de l'acné. Toutefois ces derniers n'auront qu'une efficacité limitée puisqu'ils n'agissent que sur les papules et pustules. Ils ne sont utilisés qu'en cas d'inefficacité ou d'intolérances aux traitements initialement prévus contre la rosacée. Ces traitements seront développés dans la partie sur l'acné.

En cas de rosacée papulo-pustuleuse de forme profuse, il est nécessaire de passer aux traitements dits généraux. Celui qui est utilisé en première intention est la doxycycline ou Tolexine®. C'est un

antibiotique de la famille des tétracyclines mais qui est utilisé ici pour son action anti-inflammatoire sur les couches superficielles de la peau. Son action antibactérienne semble toutefois utile contre le *Bacillus olerionus* impliqué dans le processus inflammatoire de la rosacée. Il est recommandé de prendre 100 mg de doxycycline en une prise quotidienne durant 3 mois. Afin d'éviter le risque d'œsophagite, le traitement doit être pris avec un grand verre d'eau au cours d'un repas et il est recommandé de ne pas s'allonger dans les trente minutes qui suivent la prise. En raison d'un risque de chélation qui nuirait à l'efficacité, la doxycycline doit être prise sans laitage. Cet antibiotique est photosensibilisant, il est donc préférable d'initier ce traitement hors période estivale et en cas d'exposition, une photoprotection efficace est obligatoire. Son association avec le métronidazole topique est le traitement de référence de la rosacée papulo-pustuleuse. Il est également utilisé en cas de rosacée oculaire.

Dans le cas de la rosacée oculaire, outre l'utilisation de la doxycycline efficace contre tous les symptômes qui en découlent, il est recommandé de réaliser des massages des paupières. En effet, l'obstruction des glandes de Meibomius étant à l'origine du problème, le massage a pour objectif l'évacuation de ces dernières. Il est nécessaire de laisser pendant 5 minutes une compresse non tissée humidifiée à l'eau tiède sur les yeux, la chaleur va rendre le meibum (qui est huileux) un peu plus liquide pour faciliter son écoulement. Ensuite, à l'aide de l'index il faut exercer une pression suffisante de bas en haut pour les paupières inférieures et de haut en bas pour les supérieures afin d'expulser le surplus d'huile. Ces pressions devront se faire tout le long des paupières car elles contiennent entre 30 et 40 glandes de Meibomius. Une fois terminé, il est nécessaire de faire un rinçage abondant au sérum physiologique pour éliminer l'huile qui a été extraite. Quand la symptomatologie est au plus fort, ces massages doivent se faire deux fois par jour le matin et le soir. Au bout de sept jours, les glandes sont souvent désobstruées et il est possible de ne réaliser plus qu'un seul massage tous les deux-trois jours. L'utilisation de larmes artificielles en plus de la méthode des massages est fortement préconisée afin de prévenir une importante sécheresse oculaire. En cas de complications cornéennes, de l'acide fusidique en gel ophtalmique, de la tétracycline sous forme de collyre ou encore des fluoroquinolones en collyre ou pommade ophtalmique peuvent être prescrits. Dans tous les cas de rosacée oculaire, avec ou sans complication, l'avis d'un ophtalmologiste est indispensable.

La dernière forme de rosacée à traiter est celle hypertrophique, qui donne lieu à un rhinophyma. Le rhinophyma touche principalement les hommes de plus de 60 ans et a un aspect inesthétique qui peut entraîner des conséquences dramatiques sur la qualité de vie des individus atteints. Tous les traitements que nous venons d'énumérer sont inefficaces contre le rhinophyma. Il n'y a que la chirurgie et le laser CO<sub>2</sub> qui ont prouvé leur efficacité en agissant sur les hyperplasies sébacées afin

de diminuer le volume global du nez. L'inconvénient de la chirurgie est la lourdeur de la prise en charge ainsi que les risques cicatriciels importants. Le laser CO<sub>2</sub> a l'avantage d'avoir de très bons résultats esthétiques en plus d'être fiable et efficace contre le rhinophyma(58). Il est toutefois plus onéreux que la chirurgie.

Outre les formes classiques de rosacée que nous venons de voir, il est important d'en évoquer deux autres, plus rares, mais qui peuvent donner des lésions conséquentes(49).

Tout d'abord la rosacée stéroïdienne, elle fait suite à une rosacée qui a été traitée à l'aide de dermocorticoïdes. Dans un premier temps cela donne de bons résultats, mais qui vont être rapidement substitués par une aggravation des lésions. Très vite une cortico-dépendance se met en place, avec des poussées congestives et pustuleuses associées à une atrophie épidermique. Le nombre de télangiectasies concernant des vaisseaux de gros calibres explose. Les lésions se localisent au niveau des zones d'application des dermocorticoïdes, avec une atteinte péri-oculaire très caractéristique de la rosacée stéroïdienne. Le traitement de cette forme repose seulement sur l'arrêt définitif de tous dermocorticoïdes, compliqué par un effet rebond à l'arrêt, difficile à supporter par les patients.

Enfin, la rosacée fulminans, aussi appelée *Pyoderma facial*, est la forme la plus grave de rosacée qui existe. Elle touche en général les femmes vers 25 ans, avec un début violent sur quelques jours chez celles ayant l'habitude d'avoir des crises érythrocytaires paroxystiques. Subitement des lésions à base de papules, pustules, télangiectasies, placards coalescents et sinus profonds purulents apparaissent. Le visage devient rouge cyanique et une hyperséborrhée ainsi qu'une atteinte oculaire sont couramment associées. Ces lésions donnent souvent lieu à l'apparition de cicatrices atrophiques. L'état général de l'individu atteint reste en général plutôt bon. Le traitement préconisé est composé d'une association d'Isotrétinoïne et de Corticoïdes *per os*. Il permet de traiter les lésions et de prévenir les récives. C'est une forme qui semble toucher préférentiellement les individus atteints par une maladie inflammatoire du tube digestif (Crohn ou rectocolite hémorragique), ou bien les femmes pendant une grossesse ou encore celles ayant recours à la fécondation *in vitro*(59).

#### 4) Acné

##### *a. Description*

L'acné est une pathologie inflammatoire chronique de la peau qui touche près de 85% des adolescents et jeunes adultes (6 millions de personnes en France). Bien que considérée comme bénigne, c'est le premier motif de consultation chez un dermatologue tellement elle impacte négativement la qualité de vie des individus qui en sont atteints. Avec une atteinte entre autres sur le

visage, l'image de soi est altérée pendant la phase inflammatoire des lésions, mais également en cas de formation de cicatrices.

Cette pathologie est caractérisée par une occlusion des FPS qui conduit à une accumulation de sébum, de cellules mortes de la peau (des kératinocytes) et de bactéries, principalement *Propionibacterium acnes* (renommée *Cutibacterium acnes* en raison de sa similarité génétique avec d'autres bactéries de ce genre). Cette accumulation entraîne une inflammation locale, notamment parce que *C. acnes* sécrète des substances pro-inflammatoires, qui se manifeste cliniquement par l'apparition de comédons (points noirs et points blancs) et de papules (boutons rouges), de pustules (boutons remplis de pus) et de nodules ou kystes (lésions plus profondes et douloureuses). L'acné peut toucher toutes les zones du corps, mais elle est principalement retrouvée sur le visage, le cou, le dos et la poitrine.

Il existe un grand nombre de types d'acné différents, avec des manifestations cliniques différentes, mais qui peuvent être concomitantes, on parle alors d'acné polymorphe. Développons brièvement les formes d'acné existantes(60) :

- Acné rétentionnelle : Elle se caractérise par une séborrhée avec beaucoup de comédons ouverts (points noirs) et de microkystes sous la peau (comédons fermés ou points blancs). Elle touche principalement le nez, le front et les joues. Les pores de la peau étant dilatés, les comédons ouverts sont facilement identifiables, alors que les microkystes sont un peu moins visibles. C'est pourtant sur ces derniers que repose la potentielle gravité de l'acné, puisque s'ils sont inflammés de façon globale, la mise en place de traitement curatif efficace est plus complexe.

- Acné vulgaire : La forme la plus courante, celle qui touche généralement les adolescents pendant la puberté. Elle se manifeste sur un fond de séborrhée par des comédons ouverts, des comédons fermés, des papules et des pustules. Elle touche le visage, la poitrine et les régions scapulaires. Bien que sa gravité dépende de son extension, elle est en général de bon pronostic, avec une résolution spontanée vers l'âge de 20 ans ou des possibilités thérapeutiques nombreuses.

- Acné kystique : C'est une forme sévère d'acné avec des kystes remplis de pus sous la peau, qui provoquent fréquemment des cicatrices.

- Acné nodulaire : C'est une forme plus sévère d'acné débutant avec des lésions ordinaires dans l'adolescence, mais auxquelles se rajoute la formation de nodules profonds et douloureux sous la peau. C'est d'ailleurs souvent une source de cicatrices.

- Acné *conglobata* : Aussi appelée acné nodulo-kystique, c'est une forme grave d'acné nodulaire. Elle se caractérise par la présence de comédons de grande taille, qui deviennent rapidement

inflammatoires, ce qui entraîne l'apparition de nodules et de kystes. Ces lésions peuvent fusionner pour former des plaques importantes et douloureuses, aboutissant à des cicatrices étendues et inesthétiques. Cette forme d'acné touche principalement le tronc, les épaules, les racines des membres et les fesses. Elle débute généralement à l'adolescence et peut devenir chronique.

- *Acné fulminans* : C'est la forme considérée comme la plus grave de l'acné qui touche préférentiellement les hommes. Elle est caractérisée par la présence de nodules inflammatoires et suppuratifs qui peuvent produire du pus hémorragique ou devenir des ulcérations nécrotiques. Les signes associés sont une AEG, une fièvre pouvant atteindre 39 à 40°C, une hyperleucocytose dite leucémoïde, des douleurs articulaires et musculaires, et d'éventuels érythèmes noueux (nodules rouges et douloureux sous la peau principalement au niveau des jambes). Des manifestations rhumatologiques sévères peuvent apparaître, se maintenir et même récidiver en dehors des phases d'évolution cutanée. L'usage d'Isotrétinoïne sur une acné vulgaire mais à prédominance rétentionnelle semble être un facteur de risque.

- *Acné chéloïdienne* : Une forme rare avec des lésions hypertrophiques et des cicatrices chéloïdes.

- *Acné néonatale* : Une forme qui est transitoire et se développe chez le nouveau-né en touchant le visage. Elle est liée aux androgènes maternelles et peut être favorisée par l'utilisation de produits gras pour nettoyer le visage du bébé.

- *Acné infantile* : Une forme assez rare qui peut se développer après 2 ans et avant l'âge de la puberté, et qui doit faire rechercher une maladie hormonale.

- *Acné prémenstruelle* : Une forme qui apparaît chez la femme en amont ou pendant les menstruations.

- *Acné médicamenteuse* : C'est une forme causée par l'utilisation de certains médicaments, tels que les corticoïdes ou les immunosuppresseurs.

- *Acné cosmétique* : C'est un type d'acné causé par l'usage de cosmétiques obturant les pores de la peau. Ces produits sont dits comédogènes.

#### *b. Causes*

Bien que le développement de l'acné soit d'origine multifactorielle, il y a trois facteurs qui se détachent et participent grandement à la physiopathologie et à l'apparition des lésions acnéiques(61). Ces derniers sont l'hyperséborrhée, la comédogenèse initiée par la kératinisation infundibulaire et le passage à la pathogénicité du commensal *C. acnes* (voir Figure 9).

En ce qui concerne l'hyperséborrhée, les principaux facteurs favorisants sa formation sont les androgènes. Les précurseurs androgéniques circulants retrouvés au niveau des glandes sébacées sont, la testostérone sécrétée par les cellules de Leydig testiculaires, la  $\delta$ -4-androstènedione d'origine ovarienne et surrénalienne, et le sulfate de DHEA (déhydroépiandrostérone) principalement d'origine surrénalienne. Ce n'est toutefois pas une augmentation de la concentration sanguine de ces précurseurs qui est responsable de l'apparition de l'hyperséborrhée acnéique, mais bien l'hypersensibilité de leur liaison avec les récepteurs aux androgènes (AR). En effet, les glandes sébacées disposent de trois enzymes capables de transformer les précurseurs androgéniques circulants en androgènes ayant une plus grande affinité avec ces récepteurs. Les enzymes en question sont : la  $3\beta$ -hydroxystéroïde-déshydrogénase (qui transforme le DHEA en androstènedione), la  $17\beta$ -hydroxystéroïde-déshydrogénase (qui transforme l'androstènedione en testostérone) et la  $5\alpha$ -réductase de type I (qui transforme la testostérone en dihydrotestostérone DHT). C'est la testostérone et la DHT qui se lient avec une plus forte affinité aux récepteurs AR et qui induisent la production accrue de sébum (voir Figure 8).

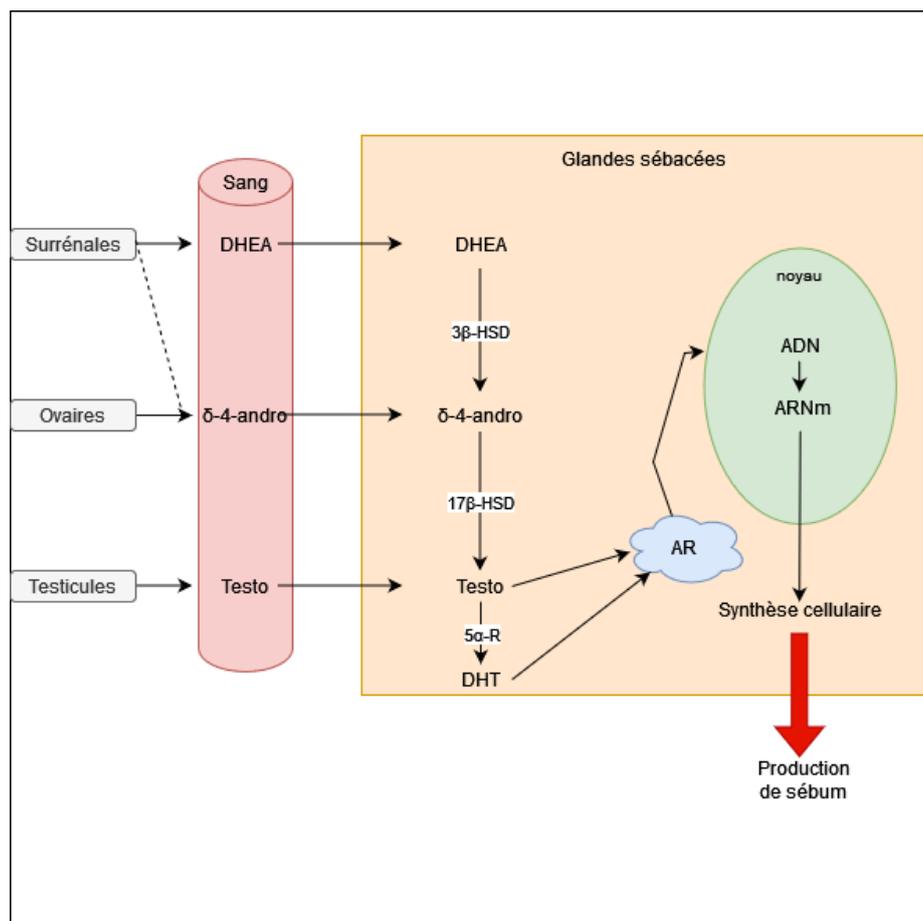


Figure 8 : Régulation hormonale de la production du sébum (illustration réalisée par l'auteur)

D'autres mécanismes régulateurs de la production de sébum ont été découverts, tels que l'Insulin-Growth-Factor (IGF/IGF-R), les neuropeptides (substance P,  $\alpha$ -MSH, endorphines), les récepteurs

PPAR (*Peroxisomal Proliferator Activator Receptors*) et AHR (*Aryl Hydrocarbon Receptor*). Ces mécanismes peuvent tenter d'expliquer la corrélation entre l'acné et des facteurs tels que l'alimentation, l'environnement, les facteurs psychologiques et le tabagisme. Cependant, l'état actuel des connaissances ne permet pas de définir la réelle implication de chacun d'entre-eux.

La comédogénèse vient de l'obturation des canaux excréteurs des FPS, par la kératinisation de l'infundibulum. Au tout début de la formation de l'acné, une lésion microscopique appelée "micro-comédon" apparaît, caractérisée par un épaissement de la paroi du canal excréteur par la prolifération des kératinocytes qui la composent. Cette prolifération entraîne une hyperkératose, c'est-à-dire un épaissement de la couche cornée de l'épiderme, qui peut former des comédons et des microkystes. Ce processus se produit de manière aléatoire et limitée dans un petit nombre de glandes sébacées. Au cours de ce processus, il y a une modification de la composition du sébum. La concentration de squalène, de cire et d'acide oléique augmente, ce qui favorise l'irritation et l'obstruction des FPS. Tandis que la concentration d'acide linoléique diminue, ce qui a pour conséquence de générer des troubles de la kératinisation du FPS.

Parmi les facteurs étant reconnus comme comédogènes on retrouve :

- Les hormones androgéniques (impliquées dans la synthèse du sébum),
- Des facteurs inflammatoires comme IL-1 (synthétisée par les kératinocytes et par *C. acnes* lors de la réaction inflammatoire),
- Un déficit local en vitamine A ou rétinol (impliquée dans la réduction de la production du sébum et la desquamation des cellules épithéliales),
- La colonisation bactérienne qui altère les lipides du sébum,
- Les substances sécrétées par *C. acnes*.

L'élément qu'il reste à évoquer dans la physiopathologie de l'acné est le passage de l'état commensal à l'état pathogène de la bactérie *C. acnes* (voir Figure 9). L'hyperséborrhée permet la prolifération de *C. acnes*, qui va à son tour stimuler encore plus la synthèse du sébum, favoriser le processus de comédogénèse et maintenir et accentuer l'inflammation des lésions d'acné.

Dans cette situation la production de sébum n'est pas stimulée par des voies androgéniques, mais par la voie IGF/IGF-R. Elle est activée par liaison de l'IGF-1 sur son récepteur IGF-1-R situé sur les kératinocytes et les cellules sébacées de la peau. Des quantités élevées IGF-1 sont retrouvées dans les glandes sébacées d'individus atteints d'acné, laissant penser que cette voie joue un rôle important dans le développement de la pathologie. La consommation d'aliments à indice glycémique

élevé peut augmenter la production d'IGF-1 et donc de sébum. C'est une preuve que des facteurs exogènes, comme l'alimentation, peuvent intervenir dans la sébogénèse.

Comme je l'ai évoqué ci-dessus, la comédogenèse est stimulée par *C. acnes* qui favorise la sécrétion d'IL-1 par les kératinocytes. L'expression de protéines, telles que la filaggrine, l'involucrine et la transglutaminase, impliquées dans la différenciation terminale des kératinocytes, est également stimulée par la bactérie.

Les TG du sébum sont hydrolysés en AG libre par des enzymes lipolytiques produites par la bactérie (lipase, phospholipase). Certains de ces AG, notamment l'acide oléique et l'acide palmitique, ont une activité pro-inflammatoire et sont également capables, en fonction de leur concentration, d'exercer un effet chimioattractif sur les polynucléaires neutrophiles. Lorsque *C. acnes* est reconnu par les récepteurs TLR2 et TLR4 des kératinocytes(62), cela déclenche une cascade de signalisation qui aboutit à la production de cytokines pro-inflammatoires (notamment IL-8) par les cellules immunitaires de la peau. Tout ceci contribue à l'inflammation et la formation de l'acné.

D'autres facteurs semblent rentrer en compte dans le développement de l'acné, tels que les facteurs génétiques (augmentation du risque d'acné sévère si les deux parents ont été atteints), les facteurs environnementaux (la pollution et le tabagisme qui auraient une action comédogène) et les facteurs alimentaires (implication de l'IGF dans la synthèse du sébum en cas de consommation d'aliments à index glycémique élevé IGE). Toutefois ces hypothèses n'ont pas encore été totalement démontrées.

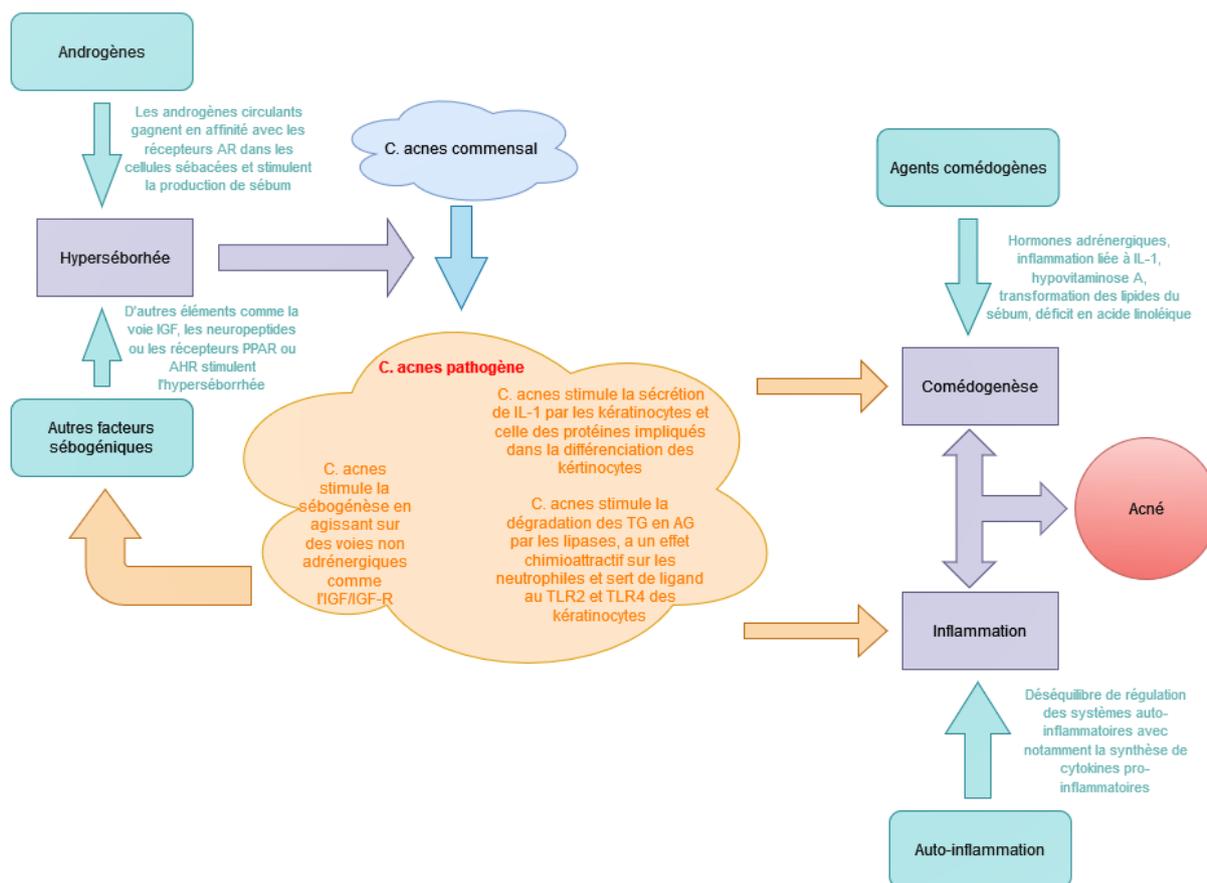


Figure 9 : Physiopathologie schématisque de l'acné (illustration réalisée par l'auteur)

### c. Traitements et évolution

Avant de définir la stratégie thérapeutique à adopter dans le traitement de l'acné, il est important d'apprécier la gravité de cette dernière, grâce à une échelle appelée *Global Evaluation Acne* (GEA). Cette échelle comporte six grades, allant de l'absence de lésion GEA0 à une acné très sévère GEA5 (voir Tableau 3).

Tableau 3 : Echelle GEA en fonction des symptômes		
GEA0	Pas de lésion	Une pigmentation résiduelle et un érythème peuvent être présents.
GEA1	Pratiquement pas de lésion	Rares comédons ouverts ou fermés dispersés et rares papules.
GEA2	Acné Légère	Facilement identifiable, moins de la moitié de visage est atteinte. Quelques comédons ouverts ou fermés, et quelques papulo-pustules.
GEA3	Acné moyenne	Plus de la moitié de visage est atteinte. Nombreux comédons ouverts ou fermés, nombreuses papulo-pustules. Un nodule peut être présent.
GEA4	Acné sévère	Tout le visage est atteint, couvert de nombreux comédons ouverts ou fermés, de nombreuses papulo-pustules et rares nodules.
GEA5	Acné très sévère	Acné très inflammatoire recouvrant le visage avec des nodules.

Il ne faut pas oublier que l'acné est une maladie inflammatoire et chronique du FPS, c'est pourquoi il existe des traitements d'attaque et des traitements d'entretien. Certains traitements sont même combinables, on retrouve aussi bien des traitements topiques que des traitements systémiques. La plupart des traitements utilisés sont suspensifs, mais les patients doivent retenir qu'un arrêt prématuré et sans l'avis d'un professionnel augmente grandement les cas de rechute.

Avant même de parler de thérapeutique, il faut souligner l'importance d'une hygiène quotidienne adaptée aux individus ayant une peau sujette aux lésions d'acné. En effet, il est préférable d'utiliser des gels ou des pains dermatologiques sans savon, et qui respectent le pH de la peau, de façon quotidienne ou biquotidienne. L'application de crème hydratante non comédogène peut être utile pour compenser les effets irritants des traitements anti-acnéique. Les savons détergents ou les produits antiseptiques sont à proscrire car ils risquent de pérenniser les lésions et leur inflammation. Il faut éviter de toucher et surtout ne pas presser les comédons, car cela crée de l'inflammation et accentue l'aspect visuel des lésions. Le soleil a un effet bénéfique sur les lésions avec une action anti-inflammatoire, qui permet une amélioration estivale provisoire de la pathologie avec une rechute en automne. Cependant, il est conseillé d'utiliser une photoprotection efficace afin d'éviter l'apparition de cicatrice, et également parce qu'outre son effet anti-inflammatoire le soleil semble avoir un effet comédogène. De plus, la grande majorité des traitements anti-acnéique sont photosensibilisants, ce qui motive plus encore l'usage de photoprotecteurs.

Pour commencer, je vais présenter les différents traitements topiques existants. Tout d'abord le Peroxyde de benzoyle – Cutacnyl®, c'est un gel aqueux à trois concentrations possible (2,5%, 5% et 10%). Il fait partie des anti-acnéique anti-inflammatoire de référence, avec une action bactéricide puissante sur *C. acnes* et les staphylocoques, un effet antiséborrhéique et une légère action kératolytique. Il est indiqué dans les acnés à prédominance inflammatoire, à raison de 1 à 2 applications par jour en traitement d'attaque puis diminution progressive jusqu'à 1 à 3 applications par semaine en traitement d'entretien. Au niveau des effets indésirables, un eczéma de contact et des réactions locales ainsi que des irritations cutanées par phototoxicité sont possibles, tels que : rougeurs, sensation de cuisson, xérose et desquamation cutanée. C'est un produit qui décolore les textiles et les phanères, on conseille d'utiliser des vêtements de nuit, une literie blanche et d'attacher ses cheveux. L'application se fait seulement sur les lésions, après nettoyage et séchage de la peau, il est préconisé de bien se laver les mains après l'utilisation du produit. Au niveau du visage, il faut éviter le contour des yeux, du nez et de la bouche. L'utilisation conjointe d'une crème hydratante non comédogène peut être intéressante. En cas d'irritation, il faut tenter de réduire la concentration du produit et/ou la fréquence d'administration. L'exposition solaire est à proscrire en raison de la phototoxicité, il est donc conseillé d'appliquer le gel le soir et de bien rincer le matin

suivant. L'utilisation du Cutacnyl® est contre-indiquée avec des kératolytiques ou d'autres produits irritants.

Les antibiotiques topiques, il en existe deux, l'Erythromycine – Eryfluid® (solution alcoolique à 4%) – Erythrogel® (gel alcoolique à 4%) de la famille des Macrolides, et la Clindamycine – Dalacine® (solution alcoolique à 1%) – Zindacline® (gel alcoolique à 1%) de la famille des Lincosamides. Ils ont une action antibactérienne locale sur *C. acnes* et les staphylocoques, mais n'ont pas d'action antiséborrhéique et kératolytique. Ils ne sont indiqués que dans le traitement des formes mineures de l'acné car leur pénétration dans le FPS est faible et qu'ils exposent à des risques d'antibiorésistances. C'est pourquoi ils sont toujours associés à un autre topique et prescrits pour une durée limitée. Au niveau de leur effets indésirables on retrouve, une xérose transitoire pour l'Erythromycine, une possible irritation cutanée pour la Clindamycine. Pour les deux spécialités, on observe un prurit, un érythème et un risque de modification de la flore bactérienne cutanée. Il est préconisé d'appliquer le produit 1 à 2 fois par jour sur les régions acnéiques en massant légèrement. Il ne faut pas l'appliquer sur une peau érodée ou excoriée, et éviter le contour des yeux, du nez et de la bouche. Lavage des mains après application du produit.

Je vais maintenant aborder les rétinoïdes topiques ou dérivés de la vitamine A. Il y en a trois principaux, le Trétinoïne – Effederm® (en lotion ou en crème à 0,05% ou 0,025%), son isomère l'Isotrétinoïne – Roaccutane® (en gel à 0,05%) et l'Adapalène – Différine® (en crème ou en gel à 0,1%). Les rétinoïdes topiques ont une action kératolytique favorisant l'élimination des comédons et des microkystes. Ils permettent d'accélérer l'évolution des éléments inflammatoires papulo-pustuleux et de prévenir la formation de nouvelles lésions rétentionnelles. La Différine® a, en plus des deux autres rétinoïdes, un effet anti-inflammatoire (inhibition des TLR des kératinocytes) et une meilleure tolérance cutanée lui permettant d'être utilisée dans l'acné inflammatoire. On retrouve principalement ces produits dans le traitement de l'acné rétentionnelle. En ce qui concerne les effets indésirables, les trois produits sont irritants et provoquent des xéroses cutanées avec desquamation. A cause d'un effet tératogène, ils sont tous contre-indiqués durant la grossesse. Pour l'application, elle se fait 1 à 2 fois par jour sur les régions acnéiques pour la Trétinoïne et son isomère pendant 3 mois en moyenne. La Différine® s'applique 1 fois par jour sur les régions acnéiques, le soir en massant légèrement, pendant 3 à 6 mois. Il faut éviter l'exposition solaire (d'où une application privilégiée le soir avec un rinçage le lendemain) et l'application concomitante d'autres kératolytiques pouvant majorer le risque d'irritation. En cas d'irritation mal tolérée, il est possible d'espacer les applications ou bien de suspendre temporairement le traitement.

Le dernier topique à évoquer est l'Acide azélaïque – Skinoren® (en crème à 20%), il a une action antibactérienne sur *C. acnes* et les staphylocoques, une action kératolytique comparable aux rétinoïdes et une action anti-inflammatoire comparable au Peroxyde de benzoyle. Il a l'avantage d'être mieux toléré que les autres produits et de pas causer de phototoxicité, mais en contrepartie l'amélioration des lésions acnéiques est plus lente. Son indication est l'acné papulo-pustuleuse. Au niveau des effets indésirables, on retrouve de façon transitoire des érythèmes, une desquamation, des sensations de brûlure et un prurit. La crème est à appliquer matin et soir en massant légèrement en évitant les yeux et les muqueuses. Lavage de main après application du produit. En cas d'irritation prolongée, réduire à une seule application quotidienne ou arrêter momentanément le traitement.

Il reste deux combinaisons de topiques dont il est intéressant de parler, le Zanea® associant de la Clindamycine et du Trétinoïne, et l'Epiduo® associant de l'Adapalène et du Peroxyde de benzoyle. Ces produits permettent d'améliorer l'observance des patients avec une seule application à réaliser, tout en élargissant leur spectre d'action.

Parlons maintenant des traitements *per os*, tout d'abord le Gluconate de Zinc – Effizinc®. C'est un oligoélément qui a une action sur la composante inflammatoire de l'acné par un mécanisme mal connu. Le délai d'action est d'environ 6 à 8 semaines, la posologie est de 30mg par jour en une prise pendant 3 mois le matin à jeun, ou à distance des repas. L'absorption du zinc est influencée par la prise concomitante d'aliment, avec un risque de chélation diminuant fortement l'efficacité. Certains aliments sont plus impliqués que d'autres à savoir, le pain, les céréales, les œufs durs, les laitages et le café. Au-delà des 3 mois, il est possible de continuer le traitement en entretien, mais la posologie sera réduite à 15mg par jour. Cet oligoélément est principalement indiqué dans le traitement de l'acné inflammatoire, kystique et/ou nodulaire. L'effet indésirable le plus rapporté est l'apparition de gastralgies au cours du traitement, souvent spontanément résolutive. Mais il est possible de conseiller de prendre le zinc avec un grand verre d'eau et de ne pas s'allonger dans les trente minutes qui suivent la prise pour réduire efficacement l'apparition de ce phénomène.

La prise de certains antibiotiques *per os* a une indication dans le traitement de l'acné, c'est généralement la famille des Cyclines qui est utilisée, avec la Doxycycline – Tolexine® et la Lymécycline – Tétralysal®. La posologie de la Doxycycline est de 100mg par jour, celle de la Lymécycline est de 300mg par jour, les deux pendant 3 mois. L'intérêt de prolonger le traitement au-delà de 3 mois est faible, puisqu'il y a un risque d'antibiorésistance. Une diminution progressive des doses de moitié est possible mais pas obligatoire. Ces antibiotiques sont souvent indiqués dans les traitements de première intention d'acné inflammatoire, en association avec un traitement topique. Ces traitements étant photosensibilisant, l'exposition au soleil et aux UV est à réduire au maximum

et nécessite l'application d'une photoprotection efficace. Afin de limiter le risque d'œsophagite, ils devront être pris avec un grand verre d'eau et ne pas s'allonger dans les trente minutes qui suivent la prise. La Doxycycline a un risque de diminution de son efficacité par chélation en cas de prise concomitante avec des laitages, qui seront donc à éviter.

Des anti-androgènes à base d'Acétate de cyprotérone associé à l'Ethinylestradiol – Minerva® - Diane 35® peuvent être utilisés, chez la femme en âge de procréer, dans le traitement de l'acné modérée à sévère. L'association œstro-antiandrogénique permet, par inhibition compétitive la liaison de la DHT avec les cellules cibles, la diminution de la production de sébum. La posologie est d'une prise par jour à la même heure de la journée, à débiter le premier jour du cycle menstruel, pendant 21 jours puis une interruption de 7 jours avant le début d'un nouveau cycle. Le principal effet indésirable est le risque d'accidents graves thrombo-emboliques veineux ou artériels, dont la fréquence est fortement augmentée chez les femmes fumeuses. Ce traitement ne doit être mis en place qu'en cas d'échec d'un traitement bien suivi par antibiotique systémique associé à un topique.

Le dernier traitement par voie orale à développer est l'Isotrétinoïne – Curacné®. C'est un dérivé de la vitamine A agissant dans le traitement de l'acné par trois actions, kératolytique, antiséborrhéique et anti-inflammatoire. Il est indiqué dans l'acné sévère et étendu, l'acné *conglobata*, ou encore l'acné évoluant vers des cicatrices atrophiques. Il n'est utilisé qu'en cas d'échec d'un traitement de 3 mois, bien conduit par antibiotique *per os* et topiques. La posologie d'initiation est de 0,5mg/kg par jour et puis monter à 1mg/kg par jour à répartir en une ou deux prises au moment des repas. Le traitement est en moyenne d'une durée de 4 mois, mais peut être prolongé en cas d'acné *conglobata*. En raison d'un effet tératogène et embryotoxique majeur, ce traitement répond à des règles de prescription très stricte et contraignante, que le pharmacien d'officine est tenu de faire respecter. La prescription initiale est réservée seulement au dermatologue. Les renouvellements peuvent être fait par le médecin traitant sur présentation de l'ordonnance initiale. Pour les femmes en âge de procréer, la durée maximale de prescription est de 1 mois, contre 1 an pour les hommes. Pour les femmes, la mise en place du traitement nécessite préalablement le recueil de l'accord de soins signé par la patiente, ainsi qu'une contraception efficace depuis au moins 1 mois (et à poursuivre 5 semaines après l'arrêt) et la remise d'un carnet pour patiente à présenter à chaque délivrance. Avant chaque nouvelle prescription, un test de grossesse négatif par sérologie, et de moins de 3 jours doit être réalisé et mentionné sur l'ordonnance. Les patientes ont 7 jours pour venir chercher leur traitement à la pharmacie à compter de la date de réalisation de l'ordonnance. Elles devront d'ailleurs présenter, pour la première délivrance, l'accord de soins signé par la patiente, ainsi que le carnet de suivi comprenant la date de réalisation du test sérologique signée par le prescripteur. Le pharmacien

doit écrire dans le carnet le nom de spécialité délivrée, la date de la délivrance, apposer le tampon de l'officine et préciser par un commentaire la raison en cas de non-délivrance.

Les effets indésirables de ce traitement sont nombreux, on retrouve notamment des troubles cutanéomuqueux tels que : chéilite desquamative sèche, érythème et desquamation faciale, xérose cutanée parfois associée à un prurit, sécheresse nasale allant jusqu'à l'épistaxis, une sécheresse buccale, une irritation conjonctivale créant parfois une blépharo-conjonctivite et une sécheresse vaginale. En plus de tous ces troubles, des cas de dépression et de conduite suicidaire sont rapportés, mais il est difficile d'évaluer la réelle implication du traitement de façon significative. Les cas semblent être plus liés à une difficulté d'acceptation de l'acné et de l'image de soi qu'elle renvoie. En raison d'une possibilité d'hypertriglycéridémie, d'hypercholestérolémie et d'élévation des transaminases et des  $\gamma$ -GT, un bilan hépatique est à réaliser avant la mise en place du traitement, au premier mois du traitement et tous les 3 mois au courant de celui-ci. Pour contrer les effets indésirables de sécheresses importantes, il est préconisé aux patients d'utiliser des sticks à lèvres gras, des crèmes hydratantes pour le visage mais non comédogènes, et des larmes artificielles.

Un traitement à base de photothérapie existe dans le traitement de l'acné inflammatoire légère à moyenne, mais pour le moment les études n'ont pas démontré sa réelle efficacité.

## II. Les pathologies d'origine virale

### 1) Varicelle – Zona

#### a. Description

La varicelle et le zona sont des maladies infectieuses causées par le virus Varicelle-Zona (VZV), un virus à ADN qui appartient à la famille des *Herpesviridae*. Le VZV est très contagieux et se transmet par contact direct avec les lésions cutanées ou par inhalation de gouttelettes respiratoires émises par une personne infectée. Il possède un tropisme neuro-épidermique ainsi qu'une phase de latence dans les ganglions nerveux après la primo-infection.

La varicelle est une maladie qui touche principalement les enfants, mais qui peut également affecter les adultes qui n'ont pas été vaccinés ou qui n'ont pas contracté la maladie dans leur enfance. Avec près de 700 000 cas chaque année en France, des études démontrent que 90% des enfants ont la varicelle avant l'âge de 10 ans, cette séroprévalence atteint même les 95% pour les individus à l'âge adulte(63).

La maladie a une durée d'incubation de 14 jours en moyenne, et commence par une sensation de malaise général souvent associé à une fièvre légère (< 38,5°C), des céphalées et éventuellement une myalgie, c'est ce que l'on appelle la phase prodromique. Cette dernière est suivie, en moyenne 2 à 5 jours après, d'une éruption cutanée caractéristique de taches rouges qui se transforment en vésicules remplies de liquide clair. Les vésicules se propagent rapidement sur tout le corps, y compris le cuir chevelu (c'est d'ailleurs souvent par lui que la propagation débute), la bouche et les organes génitaux. Les vésicules peuvent provoquer des prurits intenses, leur contenu devient dense et opaque, elles s'ombiliquent et peuvent se rompre, laissant des croûtes qui finissent par tomber au bout d'une ou deux semaines. L'apparition de nouvelles lésions peut aller jusqu'à 7 jours avec des éruptions par vagues, ce qui explique chez un même individu atteint l'existence de lésions à des stades différents. Classiquement les lésions évoluent par un stade érythémateux, vésiculeux et enfin croûteux. En général, au bout de 10 à 15 jours les croûtes, une fois tombées, laissent place à des petites cicatrices qui persisteront plus ou moins en fonction de la sévérité de la varicelle et du grattage qu'elle a causé. Ces cicatrices peuvent être pigmentées, hypo-chromiques, chéloïdes ou en creux. Les symptômes causés par la varicelle sont les mêmes aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte, seule leur intensité varie, avec une sévérité plus importante et des complications (hépatite fulminante et pneumopathie varicelleuse interstitielle le plus souvent) plus fréquentes chez les adultes(64).

Le zona est une maladie qui se développe chez les personnes qui ont déjà été en contact avec la varicelle. Le virus VZV reste inactif dans les ganglions nerveux sensoriels après la guérison de la varicelle et peut réapparaître plus tard dans la vie, provoquant une éruption cutanée douloureuse et

irritante qui se limite généralement à une seule partie du corps. Le zona est plus fréquent chez les personnes âgées, les personnes immunodéprimées, ou chez les personnes sous traitement immunosuppresseur. Il est toutefois possible qu'un zona survienne chez l'enfant, cela s'explique par le faible pouvoir immunisant d'une varicelle *in utero* ou chez l'enfant de moins de 1 an, encore protégé par les anticorps maternels. Ces deux situations exposent l'enfant au virus mais avec une production d'anticorps faible, ce qui explique que ce dernier sort de son état de latence et déclenche un zona. Les symptômes du zona peuvent inclure une douleur intense unilatérale, des picotements, des brûlures et des démangeaisons, suivis de l'apparition d'une éruption cutanée rouge qui se transforme en vésicules. Dans la majorité des cas, les douleurs décrites peuvent apparaître quelques jours à quelques semaines avant le développement des vésicules, ce qui rend le diagnostic précoce plus complexe. Les vésicules se dessèchent et se croûtent en quelques semaines, mais la douleur peut persister pendant des mois, voire des années, après la guérison de l'éruption cutanée, c'est ce qu'on appelle une douleur ou névralgie post-zostérienne. Contrairement à la varicelle, les lésions induites par le zona sont toutes au même stade. Pour définir sa localisation, le zona se manifeste le long d'un dermatome, qui correspond à la zone de la peau innervée par les ganglions nerveux infectés par le virus (voir Figure 10).

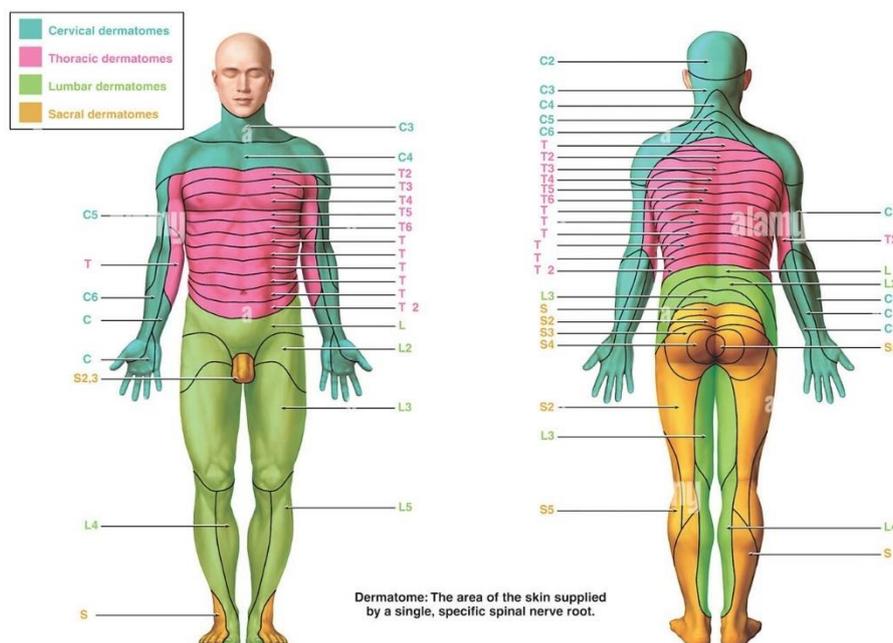


Figure 10 : Les différents dermatomes en fonction de leur racine nerveuse(65)

Parmi les complications d'un zona, on retrouve le plus fréquemment les douleurs post-zostériennes qui ont un impact négatif important sur la qualité de vie des individus qui en sont atteints, du fait de leur difficulté à être traitées efficacement. Tout comme la varicelle, il y a risque important de surinfection bactérienne des lésions par des staphylocoques ou des streptocoques en cas de

grattage. Un patient atteint de zona peut également présenter des déficits moteurs qui varient en fonction du dermatome touché. Des effets tels qu'une paralysie faciale unilatérale (dans les dermatomes trigéminés), une faiblesse d'un bras (dans les dermatomes cervicaux ou thoraciques supérieurs), une faiblesse diaphragmatique (dans les dermatomes thoraciques inférieurs) ou une incontinence urinaire (dans les dermatomes sacrés) ont parfois été observés chez les patients ayant présenté un zona.

#### *b. Causes*

Comme je l'ai cité dans la partie précédente, l'élément responsable de l'infection à la varicelle et au zona, est un virus enveloppé à ADN de la famille des *Herpesviridae* nommé VZV. Avec une durée d'incubation de 14 jours et une incidence plus élevée à la fin de l'hiver et au printemps, le VZV est très contagieux et se propage par voie respiratoire. Les lésions vésiculaires d'un individu atteint contiennent énormément de virions. Une fois rompues, une aérosolisation des particules virales a lieu, exposant les personnes au contact à une infection par inhalation. La virulence est proportionnelle au nombre de lésions.

Après avoir pénétré l'organisme par les voies respiratoires supérieures, le virus subit sa première réplication dans les ganglions lymphatiques locorégionaux. Il est cependant rapidement contrôlé par l'immunité innée et cellulaire de l'hôte. Toutefois, au bout de quelques jours, il se propage dans la circulation sanguine, au sein des lymphocytes T, jusqu'à atteindre le foie et la rate. Une deuxième virémie, caractérisée par une forte charge virale, permet au virus d'infecter les cellules endothéliales cutanées, qui contaminent ensuite les kératinocytes. La prolifération virale dans ces cellules induit une infection cytopathique (c'est-à-dire qui endommage ou tue les cellules hôte lors de sa réplication) qui se manifeste par des lésions vésiculeuses de la varicelle (*voir Figure 11*). Le développement de nouvelles lésions cliniques à des stades différents, est expliqué par plusieurs virémies successives. Finalement, les systèmes immunitaires innés et adaptatifs cellulaires et humoraux interviennent et contrôlent l'infection au bout d'une dizaine de jours. A la fin de l'infection, le VZV va se loger à l'état inactif dans les ganglions nerveux par transport axonal rétrograde (*voir Figure 12*).

Une réactivation du virus est à l'origine du développement d'un zona. Cette réactivation touche principalement les personnes de plus de 50 ans, avec une incidence qui augmente avec l'âge. Ceci s'explique par le vieillissement du système immunitaire, impliquant une immunité cellulaire qui décline et qui laisse la place au développement d'un zona. Les personnes immunodéprimées ou sous traitement immunosuppresseurs sont également plus susceptibles d'être touchés. Chez l'adulte jeune, l'apparition d'un zona doit faire rechercher en systématique une éventuelle infection par le VIH.

Après sa réactivation dans un ganglion nerveux, le VZV se multiplie et se propage rapidement le long des axones par voie antérograde grâce au système microtubulaire, jusqu'à atteindre la peau du dermatome correspondant. Ceci permet d'infecter les kératinocytes de l'épiderme, où la multiplication virale va conduire à la formation de lésions vésiculeuses (voir Figure 13).

Figure 11 : Etapes de la primo-infection par VZV(66)

Figure 12 : Passage du VZV à l'état de latence dans les ganglions nerveux(66)

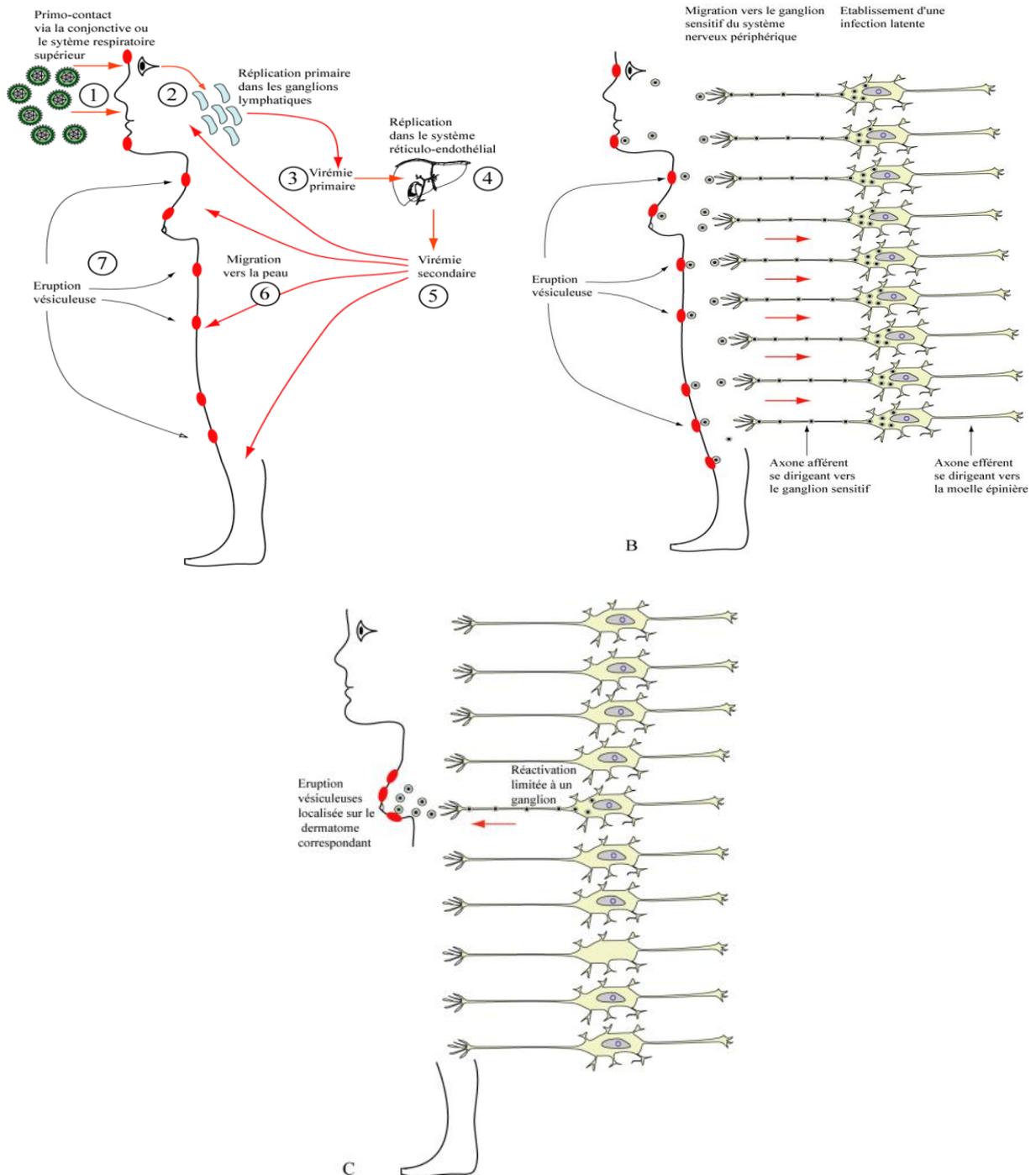


Figure 13 : Réactivation du VZV conduisant à un zona(67)

### *c. Traitements et évolution*

En cas de varicelle non compliquée chez l'immunocompétent, il n'existe pas de traitement spécifique. L'objectif est d'éviter les surinfections cutanées et de mettre en place, si nécessaire, un traitement symptomatique.

Dans un premier temps, pour contrôler la fièvre qui est souvent maximale avant l'éruption vésiculeuse, il est recommandé de n'utiliser que du paracétamol à la posologie de 60mg/kg/j. L'utilisation d'Aspirine® est contre-indiquée en raison du risque de syndrome de Reye(68). Ce syndrome se traduit par l'association d'une encéphalopathie aigüe avec œdème et d'une stéatose hépatique allant jusqu'à l'insuffisance hépatique. En l'absence d'un diagnostic précoce, son issue est souvent fatale ou engendre d'importantes lésions cérébrales. A noter que les AINS sont également contre-indiqués en cas de varicelle, mais pour leur effet potentialisateur des surinfections bactériennes. Chez l'enfant, en cas de fièvre élevée persistante ou réapparue en dehors d'une poussée éruptive, il est important de considérer la possibilité d'une surinfection bactérienne.

Afin de contrôler ce risque de surinfection bactérienne, il existe des gestes simples à mettre en place. Tout d'abord, il n'est recommandé de prendre que des douches courtes avec de l'eau tiède (une à deux fois par jour) car les bains peuvent favoriser la macération et donc une éventuelle surinfection. Après ces douches, il faut réaliser une désinfection biquotidienne avec un antiseptique non coloré à base de Chlorhexidine de type aqueuse (Diseptyl®) à l'aide d'une compresse non-tissée en tamponnant légèrement les lésions. Il est important de se laver régulièrement les mains et de couper les ongles courts, en particulier chez les enfants, pour réduire les conséquences du grattage et diminuer le risque d'infection. En cas de forte démangeaison chez l'enfant, il est préconisé de lui faire porter des gants en coton ou des moufles pour limiter les grattages, en particulier la nuit.

Pour limiter le prurit, l'usage d'antihistaminique H1 tel que l'Hydroxyzine, la Cétirizine ou la Desloratadine est indiqué. Ces antihistaminiques ont un effet sédatif qui est utile en cas de démangeaisons accentuées la nuit. Les vêtements en laine et synthétique sont à proscrire, il faut plutôt privilégier ceux en coton et miser sur des vêtements amples pour ne pas trop froter la peau. Il est important de ne pas trop se couvrir, car la chaleur et la transpiration ont tendance à aggraver les démangeaisons. Si possible, maintenir une température entre 16 et 18°C dans la chambre peut également aider. Comme je l'ai évoqué au-dessus, prendre une à deux douches par jour à l'eau tiède avec un savon surgras, une huile de douche ou un pain dermatologique peut également calmer le prurit. Il faut ensuite bien sécher la peau en tamponnant doucement, sans froter les lésions. L'utilisation sur les lésions au stade vésiculaire, d'un spray asséchant comme le Cytelium® apaise les démangeaisons et a un intérêt dans la prévention des cicatrices.

Une fois que les vésicules ont disparu pour laisser place aux croûtes, il est vivement conseillé d'appliquer une crème cicatrisante à base de sulfate de cuivre et de sulfate de zinc. Le sulfate de cuivre est un minéral qui possède des propriétés antibactériennes et antifongiques. Il peut aider à prévenir les infections cutanées qui pourraient survenir au cours de la guérison des lésions de la varicelle. En outre, grâce à son action astringente, il peut réduire l'inflammation et accélérer le processus de cicatrisation. Le sulfate de zinc quant à lui, est un minéral avec des propriétés cicatrisantes et anti-inflammatoires. Il est retrouvé dans un certain nombre de crèmes vouées à traiter les éruptions cutanées et les irritations. C'est sa capacité à également réduire l'inflammation et à accélérer la guérison des lésions de varicelle qui est intéressante. Tous deux combinés dans la même crème, on se retrouve avec une formule capable de prévenir les infections, réduire l'inflammation et favoriser la cicatrisation.

Hormis les produits que je viens de citer, il est absolument recommandé de n'appliquer aucun autre produit sur les lésions cutanées que ce soit du talc, de la poudre, de la crème ou du gel à base d'antibiotique, d'antiviral, d'antiprurigineux ou d'anesthésiant. En effet, du fait de leur caractère occlusif, cela favorise les risques de surinfection et en retarde le diagnostic puisque les lésions sont masquées par ces produits.

En cas d'exposition au soleil, il ne faut pas oublier d'appliquer une protection solaire SPF50+ en particulier sur les cicatrices afin d'éviter leur pigmentation. En cas d'exposition prolongée, les cicatrices sont plus sensibles au soleil que le reste de la peau. Cela risquerait de les rendre beaucoup plus visibles ou plus foncées. La crème solaire est à appliquer toutes les deux heures en cas d'exposition prolongée ou après une baignade ou une transpiration excessive. Il est important de faire comprendre aux patients qu'une simple application d'écran solaire avant l'exposition n'est pas suffisante, et que la protection n'est maintenue qu'avec une utilisation plusieurs fois par jour.

En cas de varicelle plus compliquée, notamment celle avec une surinfection bactérienne, on a recours à une antibiothérapie *per os*, souvent à base d'Amoxicilline/Acide clavulanique. C'est un antibiotique de la famille des bêta-lactamines associé à un inhibiteur des bêta-lactamases, qui permet de restituer l'activité bactéricide des pénicillines sur des souches bactériennes qui sont résistantes à l'amoxicilline seule par production de pénicillinases capables de dégrader la structure de l'antibiotique.

Pour ce qui est des antiviraux efficaces sur le VZV, il en existe trois : l'Aciclovir, le Valaciclovir (prodrug de l'Aciclovir) et le Famciclovir (prodrug du Penciclovir). L'Aciclovir peut être utilisé en *per os* ou en IV, bien qu'il n'ait l'AMM dans le traitement de la varicelle que dans sa forme injectable. Le Valaciclovir et la Famciclovir ne sont utilisables que par voie orale, mais ils ont quand même une

meilleure biodisponibilité. Cependant, ces derniers n'ont pas l'AMM dans le traitement de la varicelle chez l'enfant.

Les situations qui vont pousser le prescripteur à mettre en place un traitement antiviral sont les suivantes(69) :

- Varicelle chez la femme enceinte avec une éruption 8 à 10 jours avant la date d'accouchement,
- Varicelle chez le nouveau-né,
- Forme grave de varicelle chez l'enfant de moins de 1 an,
- Les formes compliquées de varicelle notamment celle présentant une pneumopathie ou une encéphalopathie,
- Varicelle chez un patient immunodéprimé,
- Nouveau-né sans éruption, mais dont la mère a débuté une varicelle les 5 jours précédents ou les 2 jours suivants l'accouchement,
- Zona grave par l'extension ou l'évolutivité des lésions,
- Zona dans les 72h qui suivent l'apparition des lésions vésiculeuses(70).

Dans tous les cas ci-dessus, c'est l'Aciclovir exclusivement par voie IV qui est utilisé et recommandé par l'HAS. Les posologies sont de 10mg/kg toutes les 8h pour les adultes et les enfants, 15mg/kg toutes les 8h pour les femmes enceintes et 20mg/kg toutes les 8h pour les nouveau-nés et les enfants immunodéprimés. Le traitement dure en général entre huit et dix jours. Les effets indésirables sont peu fréquents et régressent toujours à l'arrêt du traitement. On retrouve de rares éruptions cutanées bénignes, des troubles digestifs et de rares lésions cutanées au site d'injection, pouvant de façon exceptionnelle aller jusqu'à la nécrose quand le médicament n'a pas été assez dilué (ceci est dû à son pH alcalin).

Parmi les complications que j'ai évoquées, il est intéressant de parler des possibilités de traitement qui existent pour les douleurs post-zostériennes(70). Elles correspondent à la persistance des douleurs au-delà de trois mois après la disparition des lésions cutanées du zona. En règle générale, elles disparaissent d'elles-mêmes et sans réelle nécessité de traitement. Mais dans certains cas, les douleurs sont tellement importantes que la qualité de vie des individus est nettement dégradée.

Les traitements disponibles passent par des antalgiques comme le paracétamol avec ou sans codéine, ou encore des morphiniques en cas de douleurs rebelles et non soulagées par les paliers inférieures d'antalgiques.

Les antidépresseurs tricycliques ADT (Amitriptyline, Imipramine...) peuvent être prescrits car ils ont des propriétés analgésiques. Ils agissent en augmentant les taux de noradrénaline et de sérotonine, neurotransmetteurs qui régulent la douleur et l'humeur. Ils sont également capables de réduire l'hyperexcitabilité neuronale et la sensibilisation centrale impliquées dans le développement des douleurs post-zostériennes. Cependant, ils présentent un certain nombre d'effets indésirables comme, les effets cholinergiques (sécheresse buccale, constipation, rétention urinaire...), la somnolence et la confusion chez la personne âgée.

Certains antiépileptiques, Gabapentine, Prégabaline ou Carbamazépine, sont utilisés pour traiter des douleurs post-zostériennes. Ils modulent la transmission des signaux douloureux dans le système nerveux central. Ce sont des médicaments qui sont de plus en plus prescrits, non seulement pour leur efficacité sur les douleurs, mais également parce qu'ils tendent à améliorer le sommeil et l'humeur des patients atteints. Ils possèdent peu d'effets indésirables, on retrouve la somnolence, la confusion, les étourdissements et la prise de poids.

Il est possible d'utiliser en complément des topiques à base d'anesthésiant locaux, comme la lidocaïne ou la capsaïcine en crème. Il existe un emplâtre à base de lidocaïne à 5%, nommé Versatis®, dont la seule indication de l'AMM et de remboursement par la sécurité sociale est les douleurs post-zostériennes. Le patch ne doit pas être porté plus de 12h et il est nécessaire de respecter un intervalle de 12h avant la prochaine pose.

Si les patients ne sont pas soulagés malgré tous les traitements mis en place, il peut être intéressant pour le professionnel de santé de réorienter le patient vers un centre de la douleur.

Parlons un peu de la prophylaxie existante pour contrer l'infection au VZV. Chez les individus séronégatifs à risque de complications graves en cas d'infection, il est possible d'administrer des Immunoglobulines (à raison de 125U/kg) au minimum 96h avant l'exposition(71). Elles ne permettent que la limitation des complications graves et ce pour une durée de trois semaines.

La vaccination, quant à elle, est un moyen de prophylaxie plus pérenne(72). En France, deux vaccins vivants atténués sont disponibles pour prévenir l'apparition de varicelle, le Varivax® et le Varilrix®. Ils proviennent tous deux d'une souche OKA, une souche isolée à partir de la varicelle d'un enfant japonais en 1954, atténuée et utilisée pour fabriquer le vaccin. Deux doses sont nécessaires à six semaines d'intervalle. Bien qu'elle ne soit que peu démocratisée en France, puisqu'elle n'a pas d'indication systématique, la vaccination peut être proposée : aux adolescents de 12 à 18 ans séronégatifs, aux femmes en âge de procréer séronégatives et si leur test de grossesse est négatif, aux femmes séronégatives dans les suites d'une grossesse et après un test de grossesse négatif et

jusqu'à cinq jours post-exposition chez les individus séronégatifs afin de diminuer le développement de l'infection.

Le vaccin vivant atténué disponible contre le zona, Zostavax<sup>®</sup>, est recommandé chez tous les individus de plus de 50 ans, afin de stimuler l'immunité cellulaire et humorale contre le VZV. Il a pour objectif de diminuer la durée et l'intensité du zona et également de diminuer le développement des douleurs post-zostériennes.

## 2) Herpès

### *a. Description*

Les infections au virus de l'herpès sont des affections cutanées causées par un virus à ADN enveloppé appartenant à la famille des *Herpesviridae* et à réservoir strictement humain. Les types les plus courants de virus de l'herpès sont le virus de l'herpès simplex de type 1 et 2 (HSV1 et HSV2).

Le virus HSV1 est principalement responsable des lésions herpétiques au niveau de la bouche et du visage. Sa prévalence est à hauteur de 70% en France, le premier contact avec le virus se fait en général pendant l'enfance. Le virus HSV2 est quant à lui plus souvent responsable des lésions herpétiques au niveau génitale. Sa prévalence est nulle chez les enfants mais augmente progressivement jusqu'à atteindre 15 à 20% chez les adultes sexuellement actifs (surtout la tranche 25-35 ans). Des doubles infections à l'HSV1 et l'HSV2 sont tout à fait possible puisqu'il n'existe pas d'immunité croisée entre les deux types du virus.

Le HSV1 est généralement transmis par contact direct avec des lésions buccales ou de la salive d'une personne infectée. Cela peut se produire lorsque la personne embrasse une personne infectée ou partage des objets personnels tels que des serviettes, des baumes ou rouges à lèvres ou encore des brosses à dents. Le virus peut également se propager par contact avec des fluides corporels tels que la salive, le sang ou le liquide des vésicules d'une personne infectée. La primo-infection est souvent asymptomatique, mais dans le cas contraire, on observe une gingivo-stomatite aiguë s'exprimant par des ulcérations buccales qui peuvent causer une dysphagie et une hypersialorrhée associées à un malaise général, une fièvre à 39°C et des adénopathies. L'alimentation peut être fortement perturbée, avec une évolution favorable en généralement 10 à 15 jours. Une fois que la symptomatologie a disparu, le virus va passer à un état de quiescence en allant se loger dans les ganglions nerveux correspondant à la zone cutanée atteinte. En cas de récurrence lors de la réactivation virale, on observe un bouquet de vésicules unilatéral localisé sur le bord externe d'une lèvre et appelé « bouton de fièvre ». La localisation des lésions lors des récurrences reste toutefois variable avec des cas rapportés au niveau des joues, du menton, de la cornée ou encore des narines.

Le HSV2 est principalement transmis par contact sexuel avec une personne infectée, il est donc considéré comme une infection sexuellement transmissible (IST). Cela peut se produire lors de rapports sexuels vaginaux, anaux ou oraux avec une personne qui a des lésions génitales actives ou qui peut transmettre le virus même en l'absence de symptômes. Une infection à l'HSV2 est un facteur de risque de la transmission et de l'acquisition du VIH. C'est pourquoi une sérologie est systématiquement recommandée pour tout individu atteint d'un herpès génital. La primo-infection a donc lieu au cours d'une relation sexuelle et reste asymptomatique dans deux tiers des cas. Après une phase d'incubation allant de 2 à 7 jours, les symptômes qui peuvent s'exprimer sont :

- Chez la femme, une vulvovaginite aiguë qui s'exprime par des vésicules recouvrant un érythème au niveau de la vulve et qui peuvent s'étendre aux parois vaginales, à l'anus ou encore à la racine des cuisses. Ces vésicules peuvent aussi éclater et former des ulcérations assez douloureuses. En plus de ces lésions, il est possible d'observer un œdème vulvaire conséquent qui peut gêner voire empêcher la miction. L'évolution reste favorable en 2 à 3 semaines en moyenne.

- Chez l'homme, une éruption vésiculeuse puis ulcéreuse très douloureuse au niveau du gland, du pénis, du scrotum et de la région périnéale. La symptomatologie est toutefois moins bruyante que chez la femme.

Lors d'une réactivation du virus, les manifestations cliniques débutent par une phase prodromique avec des sensations de brûlure et de picotement, de douleurs et d'un prurit. Ensuite apparaissent des vésicules en bouquets qui vont finir par s'ulcérer, mais cette fois-ci peu douloureuses. La guérison est spontanée en l'espace d'une à deux semaines. Les récurrences peuvent également être asymptomatiques, mais sont dans ce cas-là une source importante de transmission du virus.

Le virus HSV2 peut également se propager de la mère infectée au fœtus pendant la grossesse ou l'accouchement lors du passage à travers les voies génitales maternelles. Les conséquences pour le nouveau-né peuvent être gravissimes avec une infection généralisée appelée, herpès néonatal. Cette infection peut causer des lésions cutanées, hépatiques, respiratoires, oculaires et neurologiques pouvant elles-mêmes causer des lésions cérébrales irréversibles, des convulsions ou encore le décès de l'enfant. Dans ce contexte, une césarienne est envisagée en cas de lésions herpétiques pendant le travail ou de primo-infection dans le mois qui précède l'accouchement.

#### *b. Causes*

Classiquement il était considéré que le HSV1 était responsable de l'herpès buccal tandis que le HSV2 était lui responsable de l'herpès génital. Mais nous savons désormais que les deux types de virus peuvent causer des lésions sur toutes les parties du corps. Pour aller plus loin, des études(73) montrent que la séroprévalence du virus de l'herpès HSV2 a tendance à diminuer (d'environ 1% par

an en Europe) et que ce dernier n'induit plus que 70 à 80% des cas herpès génital. En effet, les 20 à 30% restants sont imputables au HSV1 à la suite d'un changement des comportements sexuels, avec une importante augmentation des rapports bucco-génitaux. La prévalence du HSV1 en France reste quant à elle stable(74), avec un pourcentage atteignant même les 92,5% pour les individus de 20 à 29 ans.

Les deux types du HSV se transmettent par contact muqueux ou cutanéomuqueux avec un individu sécrétant du virus. La transmission est principalement élevée lors du contact à des lésions symptomatiques, mais elle peut également se produire lors d'une excrétion virale asymptomatique (EVA)(75). La présence intermittente d'HSV sur les muqueuses en l'absence de manifestation clinique est appelée EVA. Ce mode d'excrétion est le principal moyen de transmission de l'herpès génital, représentant entre 50 et 90 % des transmissions. Il est également responsable pour une grande partie des cas de l'herpès néonatal. L'EVA est plus fréquente dans les cas d'HSV2, dans l'année suivant la primo-infection, chez les femmes présentant plus de 12 récurrences par an et dans les 7 jours précédant ou suivant une récurrence. Bien que la durée de l'EVA soit généralement courte (moins de 6 heures dans 25 % des cas et moins de 12 heures dans 50 % des cas), il s'agit du principal mode de transmission de l'herpès génital. Enfin, l'EVA diminue avec le temps, passant de 13 % chez les personnes symptomatiques à 8 % chez les asymptomatiques au-delà d'un an.

Le cycle viral de HSV est assez complexe (*voir Figure 14*), le virus infecte les cellules de l'hôte, en particulier les cellules épithéliales (kératinocytes), les cellules nerveuses et les cellules immunitaires. Après l'entrée du virus dans la cellule hôte, ce dernier libère son matériel génétique sous forme d'ADN dans le cytoplasme de la cellule.

Le virus utilise ensuite la machinerie de la cellule hôte pour répliquer son ADN et produire de nouvelles particules virales. Ces particules sont assemblées dans la cellule hôte et sont ensuite libérées pour infecter d'autres cellules.

Le HSV peut se reproduire de deux façons : soit par une réplication lytique, soit une réplication latente. Lors de la réplication lytique, le virus infecte une cellule et se multiplie rapidement en produisant de nombreuses copies de lui-même, qui éclatent ensuite la cellule pour en infecter d'autres. C'est ce qui est appelé le processus de ballonnisation, soit le fait de gonfler et arrondir les cellules infectées par une accumulation de virions jusqu'à les faire éclater. C'est souvent un marqueur de mort cellulaire.

Dans la réplication latente, le virus s'installe dans les ganglions nerveux, où il reste inactif et silencieux pendant une plus ou moins longue période. Le tropisme de HSV1 pour les ganglions nerveux diffère de celui de HSV2. En effet, les ganglions nerveux le plus souvent infectés par HSV1

sont les trigéminaux, responsables de l'innervation sensorielle de la tête et du cou. Tandis que ceux les plus contaminés par HSV2 sont les ganglions sacrés, chargés de l'innervation sensorielle de la région génitale. C'est en se propageant le long des axones des nerfs sensitifs des ganglions correspondants, que le HSV va entrer dans un état de quiescence avant de se réactiver sous certaines conditions.

Le stress, la grossesse, une infection virale, un épisode fébrile, l'exposition au soleil, les menstruations ou l'effet mécanique des rapports sexuels, sont des facteurs qui favorisent la réplication latente et donc la réactivation du HSV. Le virus va produire de nouvelles particules virales qui peuvent éventuellement causer des symptômes et infecter d'autres cellules.

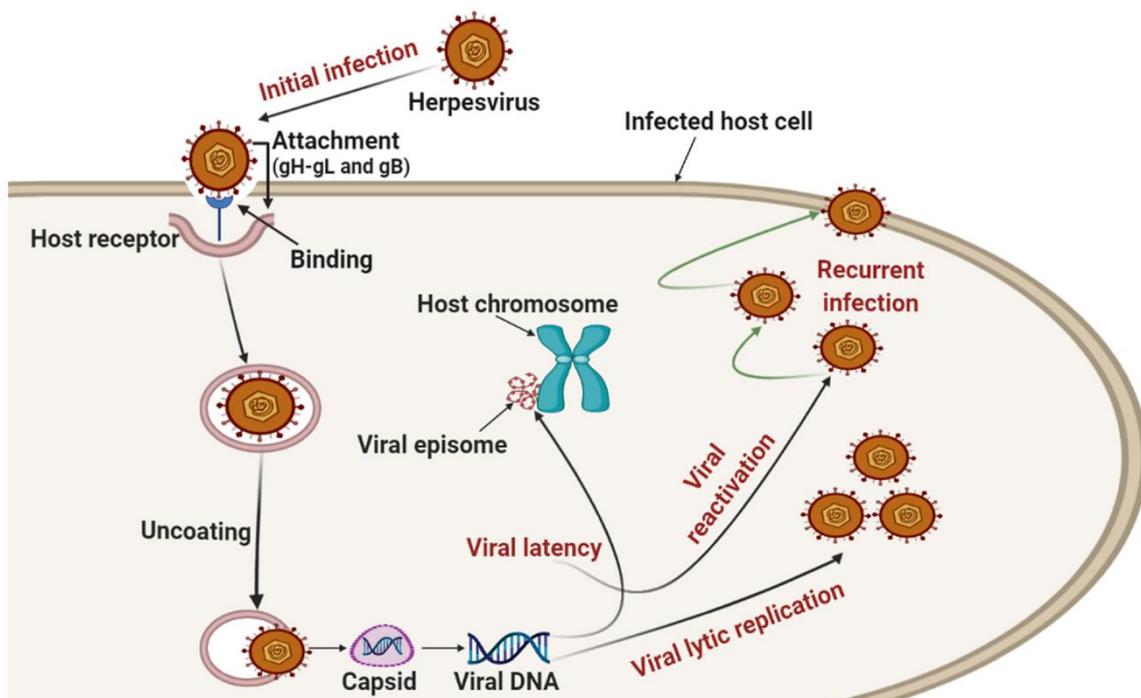


Figure 14 : Cycle viral de HSV(76)

### c. Traitements et évolution

Il existe plusieurs traitements pour les infections à HSV, mais ils ne permettent pas de guérir complètement l'infection et visent plutôt à réduire les symptômes et les récives. Il faut savoir qu'en l'absence de traitement un herpès cutanéomuqueux, dit « simple », sans complication a une résolution spontanée en une quinzaine de jours en moyenne.

Les médicaments antiviraux les plus couramment utilisés sont l'Aciclovir, le Valaciclovir, le Fanciclovir et le Foscarnet. Ils agissent en inhibant la réplication de HSV, en bloquant l'action de la polymérase virale nécessaire à la synthèse de l'ADN viral. Ces médicaments peuvent être administrés

*per os*, en IV ou en topique. Ils sont généralement plus efficaces s'ils sont pris dès le début de l'infection, de l'apparition des symptômes ou en prévention avant une récurrence.

La primo-infection de l'herpès buccal et génital est traitée soit :

- par Aciclovir IV à 5mg/kg toutes les 8h pendant 5 à 10 jours,
- par Valaciclovir *per os* 500mg deux fois par jour pendant 10 jours,
- par Aciclovir *per os* 200mg cinq fois par jour, à intervalle régulier, pendant 5 à 10 jours,
- par Famciclovir *per os* 250mg trois fois par jour pendant 5 jours,
- par Foscarnet IV, seulement en cas d'herpès résistant à l'Aciclovir IV, à 80mg/kg/j en deux perfusions pendant 2 à 3 semaines ou jusqu'à cicatrisation complète des lésions.

Le traitement des récurrences symptomatiques d'herpès génital est légèrement différent, et repose sur l'administration de :

- Valaciclovir *per os* 500mg deux fois par jour pendant 5 jours,
- Aciclovir *per os* 200mg cinq fois par jour, à intervalle régulier, pendant 5 jours,
- Famciclovir *per os* 125mg deux fois par jour pendant 5 jours.

En cas de récurrences fréquentes (au moins 6 par an), il peut être proposé au patient un traitement préventif ayant pour but de réduire la réactivation virale. Ce dernier doit être réévalué par le prescripteur tous les 6 à 12 mois afin de déterminer s'il doit être maintenu ou poursuivi. Il repose sur l'utilisation de :

- Valaciclovir *per os* 500mg par jour,
- Aciclovir *per os* 200mg quatre fois par jour en deux prises.

Les effets indésirables les plus fréquents de ces antiviraux restent plutôt légers comprenant : maux de tête, nausées, vomissements et diarrhées. Plus rarement, on observe des vertiges, des étourdissements, une perte d'appétit ainsi qu'une fatigue accrue et des éruptions cutanées avec de rares cas de réaction allergique (gonflement visage, lèvre, difficultés respiratoires). Ils ont cependant une certaine toxicité rénale qui nécessite leur adaptation posologique en fonction de la clairance de la créatinine chez l'insuffisant rénal.

Bien qu'ils n'aient pas démontré leur réelle efficacité, il existe également des médicaments antiviraux topiques tels que la crème Erazaban® à base de Docosanol à appliquer cinq fois par jour pendant 4 à 10 jours dès l'apparition des symptômes d'un herpès labial. Cet antiviral intervient dans la fusion

entre le virus et la membrane plasmique et inhibe sa réplication. Il existe aussi l'Aciclovir en crème à 5% à appliquer cinq fois par jour pendant 5 jours dans le traitement précoce des infections buccales ou génitales.

En plus des traitements antiviraux, des analgésiques et des antipyrétiques peuvent être utilisés pour soulager la douleur et la fièvre associées à l'infection herpétique.

Il est possible de proposer certains traitements alternatifs, mais dont l'efficacité n'a pas été pleinement prouvée et qui par conséquent ne doivent pas se substituer aux traitements antiviraux.

L'huile essentielle de *Tea Tree* a des propriétés anti-infectieuses puissantes qui peuvent aider à soulager les symptômes de l'herpès labial. Il est conseillé d'appliquer une à deux gouttes à l'aide d'un coton-tige sur le bouton de fièvre, quatre à cinq fois par jour. L'huile peut être utilisée pure ou bien diluée dans une huile végétale neutre.

L'*aloe vera* avec des propriétés cicatrisantes et anti-inflammatoires est utilisable, de préférence sous forme de gel pur et directement sur les lésions afin d'apporter un apaisement des douleurs.

La L-Lysine est un acide aminé essentiel qui semble aider à prévenir les récurrences d'herpès. Elle est disponible sous forme de capsule ou comprimé et la posologie recommandée est de 1 à 3g par jour.

Dans un rôle de prévention, le pharmacien d'officine peut également rappeler aux individus sujets aux infections herpétiques, qu'en cas de symptômes bucco-faciaux il faut éviter les contacts buccaux avec autrui, notamment les nourrissons atteints de DA qui risqueraient de développer un syndrome de Kaposi-Juliusberg (développé précédemment), mais aussi les rapports bucco-génitaux. Tout objet ayant été en contact avec la salive d'un individu infecté, et surtout lorsqu'il est symptomatique, ne doit pas être partagé avec autrui (baume à lèvres, rouge à lèvres, linge de bain etc...). Il est primordial de se laver soigneusement les mains après avoir touché une lésion d'herpès et de ne surtout pas se toucher les yeux afin d'éviter les risques de kératite herpétique. En cas d'herpès génital actif, les rapports sexuels doivent être exclus, ou au minimum un préservatif doit être utilisé. À noter cependant, que les préservatifs ne protègent pas totalement du risque d'infection, notamment en cas de lésions vulvaires ou anales.

Les individus sujets à de nombreuses récurrences, doivent tenter d'identifier le facteur de risque ou déclencheur de l'apparition des lésions et l'éviter au maximum. Les facteurs les plus courants sont le stress, le soleil ou encore la fatigue, dans ce cas-là l'utilisation d'une protection solaire peut sembler intéressante.

En cas de poussées, les sports de contact doivent être proscrits, le lavage de mains doit être régulier et soigneux, les rapports sexuels sont à éviter et les soins dentaires, dermatologiques ou esthétiques doivent être repoussés.

Parmi les complications rares mais graves de l'infection par le HSV, il faut évoquer la méningo-encéphalite herpétique. Elle se caractérise par une inflammation des méninges et du cerveau, pouvant entraîner des lésions cérébrales permanentes et un risque élevé de décès.

La méningo-encéphalite herpétique(77) peut survenir à tout âge, mais elle est plus fréquente chez les nouveau-nés, les personnes âgées et les personnes immunodéprimés (par exemple atteints de cancer ou ayant subi une greffe d'organe). Les facteurs de risque comprennent également l'infection active par HSV, les traumatismes crâniens et les interventions chirurgicales au niveau du cerveau ou de la moelle épinière(78).

Les symptômes peuvent varier selon les individus, mais ils comprennent généralement de la fièvre, des céphalées, des convulsions, des nausées et vomissements, une confusion mentale, des troubles du comportement, des troubles de la coordination motrice et des troubles de la vision. Dans les cas les plus graves, elle peut causer un coma et entraîner la mort.

Son diagnostic repose sur l'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR), qui peut révéler la présence de l'ADN du virus par technique de *Polymerase Chain Réaction* (PCR). Des examens d'imagerie tels que la tomodensitométrie (TDM) ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) peuvent également être utilisés pour détecter des lésions cérébrales et évaluer la gravité de la maladie.

Le traitement repose sur l'utilisation de l'Aciclovir IV à la posologie de 10mg/kg toutes les 8h (20mg/kg toutes les 8h chez le nouveau-né) pendant 10 jours, à adapter en fonction de l'état du patient et de sa réponse au traitement. Il faut qu'il soit initié le plus tôt possible après le diagnostic pour être efficace et améliorer le pronostic. Une hospitalisation est nécessaire avec une surveillance accrue afin de prévenir les complications et d'apporter les traitements symptomatiques adéquat. Dans les cas les plus graves, une intervention chirurgicale avec pour objectif de réduire la pression intracrânienne peut être indispensable.

### III. Les pathologies d'origine mycosique

Les mycoses sont des pathologies extrêmement répandues, causées par des champignons qui peuvent être d'allure différente. On retrouve principalement des levures, des moisissures ou encore des champignons dimorphes, en filament par exemple. Il existe plusieurs centaines de champignons pouvant être pathogènes pour l'Homme. De façon non exhaustive, les principaux genres qui sont retrouvés sont les *Candida*, les *Aspergillus*, les *Malassezia* ou les *Dermatophytes*. J'ai fait le choix dans cette thèse de détailler les infections au genre *Candida*, et notamment à *Candida albicans*.

#### 1) Candidoses des grands plis

##### a. Description

Les candidoses des grands plis, également appelées intertrigos, sont des infections fongiques superficielles de la peau. Elles se développent dans les zones chaudes, humides et mal ventilées du corps, telles que les aisselles, les plis de l'aîne, les plis entre les orteils et sous les seins. Elles sont principalement causées par le champignon *Candida albicans*, mais d'autres espèces de *Candida* peuvent également être impliquées.

Les symptômes les plus courants des candidoses des grands plis comprennent un érythème, une desquamation, une macération et une érosion cutanée dans les régions touchées. Un prurit ainsi qu'une sensation de brûlure peuvent également être présents. Les lésions peuvent s'étendre en dehors des plis et former des croûtes.

Quel que soit sa localisation, l'intertrigo débute généralement au fond du pli, par une cassure ou une fissure, qui induit de fortes démangeaisons. Un érythème évolue de façon centrifuge et symétrique sur les deux berges du pli. En périphérie, on retrouve des petites pustules blanches et une fine desquamation. L'érythème peut être recouvert par un enduit blanchâtre crémeux et parfois malodorant, et ses contours sont délimités par une collerette desquamative.

Chez l'enfant qui porte des couches, facteur pouvant favoriser le développement d'une mycose, les rougeurs qui n'atteignent pas les plis ne doivent pas être confondues avec une mycose. Il s'agit simplement d'une irritation, pouvant être liée à la couche ou à un autre facteur, mais qui n'a aucun lien avec une contamination de la peau par *Candida albicans*.

Ces mycoses doivent être rapidement identifiées par les professionnels de santé, afin de les traiter au plus vite, pour éviter la propagation à d'autres régions cutanées ou à d'autres individus, et également pour éviter les surinfections bactériennes à Streptocoques.

### *b. Causes*

Les candidoses sont des infections mycologiques causées par des levures du genre *Candida*. La levure la plus fréquente chez l'Homme est la *Candida albicans*, c'est celle qu'on retrouve dans 60% des candidoses. Elle est commensale du tube digestif et de la muqueuse vaginale chez la femme.

Ces levures sont des organismes unicellulaires microscopiques de forme sphérique ou ovoïde, mesurant en moyenne 3 à 5 micromètres de diamètre. Les cellules de ces levures se reproduisent de façon asexuée par bourgeonnement, ce qui conduit à la formation de colonies de levures pouvant adhérer aux surfaces. Les infections sont dues à des interactions entre *Candida albicans* et un hôte devenu susceptible de développer ces mycoses. A l'état physiologique, les levures vivent en saprophytes, sous forme de blastopores. Elles sont en équilibre avec la flore cutanée locale, et sont présentes en petite quantité.

En cas de colonisation, les levures se multiplient par bourgeonnement, toujours sous forme de blastopores, et se retrouvent en quantité anormalement élevée grâce à un changement des conditions locales cutanées. Cette colonisation traduit donc une anomalie avec une situation locale cutanée anormale, dont les levures profitent pour développer l'infection.

Pour le développement d'une candidose, les levures passent d'un état saprophyte, sous forme de blastopore, à un état pathogène sous forme pseudo-filamenteuse ou filamenteuse. Cette forme permet aux levures d'adhérer aux tissus cutanés et de les envahir, ce qui est responsable des symptômes évoqués dans la partie précédente. La transition vers cette forme filamenteuse est un mécanisme important dans la virulence de *Candida albicans* et est régulée par divers facteurs endogènes et exogènes.

Les facteurs de risque endogènes pour le développement de candidoses des grands plis comprennent l'obésité (favorise la macération), le diabète (un taux élevé de glucose favorise le développement des champignons) et l'immunodépression. Les facteurs de risque exogènes sont la chaleur, l'humidité, la macération, le manque d'hygiène, la transpiration excessive, le port de vêtements synthétiques et trop serrés, et la prise de certains médicaments (antibiotiques, immunosuppresseurs ou corticoïdes).

La contamination peut donc se faire dans des endroits humides tels que les saunas, les piscines municipales ou encore les douches publiques.

### *c. Traitements et évolution*

Avant la mise en place d'un traitement, il est primordial d'identifier les facteurs de risque favorisant l'apparition de mycoses, et de les éliminer. Dans le cas contraire, l'efficacité des traitements risque d'être faible voire nulle, et les patients seront exposés à un risque accru de rechutes. Il y a certains

facteurs qui sont difficiles (obésité) voire impossibles (diabète) à supprimer. Toutefois, il existe des conseils de prévention adaptés pour tendre à diminuer l'émergence de l'infection.

Dans le traitement de l'intertrigo, les antifongiques à usage local ont une efficacité comparable à ceux à usage systémique. Ils sont donc privilégiés pour éviter l'apparition d'effets indésirables. Cependant, dans certains cas, les traitements systémiques sont utilisés, notamment lorsque l'infection est sévère ou récurrente malgré les traitements locaux bien conduit. Cette situation reste extrêmement rare, c'est pourquoi je développerai les traitements généraux dans la partie sur les candidoses muqueuses, où ils sont majoritairement utilisés.

Parmi les traitements locaux disponibles, on retrouve les imidazolés à large spectre tels que : Econazole – Pévaryl<sup>®</sup>, Miconazole – Daktarin<sup>®</sup>, Bifonazole – Amycor<sup>®</sup>, Kétoconazole – Kétoderm<sup>®</sup>, Sertaconazole – Monazol<sup>®</sup> ou encore Oxiconazole – Fonx<sup>®</sup>. Les deux autres classes d'antifongiques qui nous intéressent sont les antifongiques de la famille des pyridones (Ciclopirox – MycoSter<sup>®</sup>) et les antifongiques à large spectre de la classe des allylamines (Terbinafine – Lamisil<sup>®</sup>). Il est préconisé de les appliquer matin et soir sur peau nettoyée et sèche, à l'exception de l'Amycor<sup>®</sup>, du Fonx<sup>®</sup> et du Lamisil<sup>®</sup>, où une seule application par jour est suffisante.

La durée du traitement est bien sûr variable en fonction de la classe d'antifongique utilisée et de la localisation de l'infection, mais on peut considérer pour les imidazolés que la durée moyenne est de 2 à 4 semaines, allant jusqu'à 6 semaines pour les intertrigos des orteils. Pour les pyridones la durée moyenne est de 2 à 3 semaines, et pour les allylamines, elle est de 1 à 2 semaines.

Les effets indésirables sont relativement légers, avec des irritations ou des sensibilisations locales cédant à l'arrêt, un érythème ou des démangeaisons, et pour le Lamisil<sup>®</sup> l'apparition d'un eczéma de contact imposant l'arrêt du traitement.

Il existe de nombreuses formes galéniques à utiliser en fonction de la localisation de l'infection, on retrouve : des crèmes, des pommades, des gels, des lotions, des émulsions ou des poudres. En cas de macération importante, les formes gel, lotion, émulsion et poudre sont à privilégier. La forme poudre est également utilisée pour traiter les foyers de recontamination comme les chaussures, les chaussettes ou les tapis de bain (une fois par semaine en prévention et tous les jours s'il y a des mycoses en cours).

Un certain nombre de recommandations sont à mettre en œuvre pour prévenir l'apparition de ces mycoses. Pour les individus fréquentant les piscines municipales ou les douches publiques, le port de sandales est préconisé et une hygiène stricte est à respecter. Afin d'éviter de s'auto-contaminer ou de contaminer d'autres membres de la famille, le linge de toilette doit être strictement individuel et

régulièrement lavé à 60°C pour éviter la prolifération des champignons. Pour les individus atteints d'hyperhidrose, il est recommandé de se laver deux fois par jour et de bien sécher, éventuellement avec un sèche-cheveux, les zones à risques (régions sous-axillaires, régions inguinales, régions inter et sous-mammaires, plis, pieds ou espaces interdigitoplantaires). L'usage d'antitranspirants tels que Etiaxil® ou Dryfoot® au niveau des pieds peut être une solution.

L'hygiène étant le point central de toute cette prévention, un changement quotidien de sous-vêtement et de vêtement est obligatoire avec un lavage régulier à haute température pour éliminer les champignons. Le port de vêtement en coton et pas trop serré est à privilégier. Les douches sont à favoriser plutôt que les bains (qui augmentent le risque de macération) avec des savons neutres ou alcalins. En effet, les savons à pH acide jouent un rôle favorisant sur les *Candida*, en créant un environnement plus propice à leur développement. Pour les sujets diabétiques, un respect de l'équilibre glycémique est primordial, puisque les champignons se développent très largement en présence de sucre, et qu'ils peuvent induire des lésions plantaires avec de graves conséquences.

## 2) Candidoses des muqueuses

### a. Description

Les candidoses des muqueuses sont des infections fongiques causées par des levures du genre *Candida*, et majoritairement *Candida albicans*. Cette levure est capable de toucher la bouche, la gorge, le tube digestif et les organes génitaux féminins et masculins (vagin et verge).

Commençons par décrire le muguet(79), une forme de candidose buccale aigüe très fréquente aux âges extrêmes de la vie (chez le nouveau-né et le sujet âgé). Cette candidose touche la bouche ainsi que la gorge et peut être accompagnée d'une perlèche (atteinte de la commissures des lèvres par le champignon). Les symptômes comprennent des plaques blanchâtres, sur un fond érythémateux, qui apparaissent sur la langue, l'intérieur des joues et le palais, une sensation de brûlure ou de douleur dans la bouche, une dysphagie et une agueusie. En fonction de l'intensité des symptômes l'alimentation peut être grandement perturbée, ce qui nécessite un traitement rapide et efficace de cette candidose.

Les candidoses du tube digestif sont un peu particulières car *Candida albicans* est un commensal saprophyte du tube digestif. Cependant, lorsque les conditions le permettent, la levure peut faire une colonisation, devenir pathogène et envahir l'intestin. Les symptômes qui en ressortent sont des diarrhées, des ballonnements et des douleurs abdominales. Dans ce cas de figure, il est nécessaire d'effectuer une recherche du champignon dans les selles.

Les candidoses génitales féminines atteignent aussi bien la vulve que le vagin. Rappelons que *Candida albicans* est également un commensal saprophyte de la flore vaginale. C'est d'ailleurs pour

cette raison que les mycoses vaginales ne sont pas considérées comme des IST. Cette infection touche les femmes de tout âge, bien qu'elle soit plus rare après 50 ans et plus fréquente pendant la grossesse. Les symptômes tournent principalement autour d'un prurit intense, et de leucorrhées blanchâtres et épaisses. Ces dernières peuvent être également associées à des brûlures, une dysurie ou une dyspareunie.

Les candidoses génitales masculines provoquent une balanite, qui est une inflammation du gland du pénis. Elles sont peu fréquentes et associent au niveau du gland une rougeur, un enduit blanchâtre et des pustules pouvant former une érosion. Une sensation de gêne ou de démangeaison est souvent décrite.

#### *b. Causes*

Comme je l'ai expliqué dans la partie précédente, *Candida albicans* est une levure commensale saprophyte du tube digestif et de la flore vaginale. La levure sous sa forme blastospore n'est pas pathogène, et c'est à la suite d'une colonisation avec multiplication par bourgeonnement et un passage à une forme filamenteuse qu'elle le devient. Il existe de nombreux facteurs qui favorisent ce passage à la pathogénicité, mais certains vont quelque peu différer en fonction de la muqueuse qui est atteinte.

Les facteurs favorisant l'apparition de candidose buccale sont :

- Une antibiothérapie à large spectre, ceci a pour conséquence de détruire la flore bactérienne commensale, permettant ainsi à *Candida albicans* de se multiplier et de proliférer.
- Une diminution de l'immunité, souvent décrite chez les individus atteints du VIH, ou sous traitements immunosuppresseurs, ou encore sous chimiothérapie (c'est ce qui est le plus fréquemment observé).
- Un diabète non contrôlé, une glycémie élevée favorise la croissance de *Candida*.
- L'utilisation de corticoïdes inhalés dans le traitement de l'asthme, c'est un effet indésirable connu de ce type de traitement et le simple fait de se rincer la bouche ou de boire un verre d'eau après utilisation prévient la survenue de la mycose.
- Une mauvaise hygiène buccodentaire, qui permet à la levure de se développer à cause de l'excès de plaque dentaire, ou encore une hyposialie ou une xérostomie.
- Le port de prothèses dentaires, qui peuvent blesser et irriter la muqueuse buccale, favorisant ainsi la croissance de *Candida*.

Les facteurs favorisant les candidoses digestives diffèrent un peu et on retrouve :

- Une fois de plus l'antibiothérapie à large spectre, qui détruit les bactéries de la flore digestive laissant ainsi la place à *Candida albicans* de se développer.
- Une alimentation riche en sucres.
- Les individus immunodéprimés (VIH, greffés, immunosuppresseurs, chimiothérapie).
- La prise de contraceptif oraux, les hormones peuvent modifier l'équilibre hormonal et favoriser la croissance excessive de *Candida albicans* dans le tube digestif.
- Les maladies chroniques, telles que le diabète, la rectocolite hémorragique ou la maladie de Crohn.
- Le stress, par une sécrétion accrue d'acide par le tube digestif mettant un place un environnement propice au développement de la levure.

Pour finir les facteurs favorisant l'apparition de candidoses génitales sont :

- L'utilisation de certains médicaments comme les antibiotiques à large spectre, les corticoïdes ou les contraceptifs oraux, peuvent perturber l'équilibre de la flore vaginale de Döderlein et favoriser le passage à la pathogénicité de *Candida albicans*.
- Les fluctuations hormonales liées à la grossesse, au cycle menstruel ou encore à la ménopause peuvent également permettent le développement de la candidose.
- Le pouvoir pathogène de *Candida albicans* est aggravé par l'hyperacidité vaginale.
- Un diabète non contrôlé, avec une glycémie élevée.
- Les rapports sexuels non protégés, en effet le sperme peut modifier l'équilibre de la flore vaginale, et *Candida* peut en profiter pour se développer.
- L'immunodépression, qu'elle soit liée à une infection VIH, des immunosuppresseurs ou une chimiothérapie.
- Une mauvaise hygiène, utilisation excessive de produits d'hygiène inadaptés tels que les douches vaginales, la non-aération des parties génitales, le port de vêtements trop serrés et en synthétique.

### *c. Traitements et évolution*

Les traitements utilisés pour traiter les candidoses buccales et celles digestives sont les mêmes, ils seront donc décrits en même temps. Les traitements topiques sont en général suffisants chez l'immunocompétent.

On retrouve deux suspensions buvables, l'Amphotéricine B – Fungizone® et la Nystatine – Mycostatine®, ces deux traitements sont des antifongiques fongistatiques qui altèrent la membrane

fongique de *Candida albicans* en se fixant sur l'ergostérol. Ils ne sont pratiquement pas absorbés et sont dénués de toxicité par voie orale. De plus, malgré des traitements prolongés ils n'entraînent pas de résistance. Ces suspensions buvables sont principalement utilisées chez l'immunocompétent, mais peuvent être utilisées également en prévention chez les sujets à haut risque, à savoir les immunodéprimés et les patients traités par chimiothérapie. La posologie de la Fungizone® est de 15 à 20mL par jour répartis en deux ou trois prises. La posologie de la Mycostatine® est de 10 à 40mL par jour répartis en trois à quatre prises. Pour une efficacité optimale, il est recommandé que les prises soient en dehors des repas (au minimum dix minutes après), il faut que le patient se gargarise quelques minutes avec la suspension buvable pour traiter la candidose buccale et qu'il avale pour traiter le foyer de la candidose digestive. La durée du traitement est en moyenne de 2 à 3 semaines, mais une prolongation est possible si nécessaire. Les effets indésirables se résument à des nausées et des vomissements.

Un autre traitement est disponible, mais celui-ci est préféré pour traiter les candidoses buccales, il peut tout de même être utilisé en cas de candidose digestive. C'est un gel buccal à base de Miconazole – Daktarin®. C'est un antifongique imidazolé fongistatique avec une mauvaise absorption digestive qui agit sur les *Candida*. Avant d'utiliser ce traitement il est important de vérifier que les réflexes de la déglutition sont bien acquis chez le nourrisson et qu'il n'y a pas de trouble de la déglutition chez la personne âgée. La posologie est de 125mg chez l'adulte, réduite à 62,5mg chez l'enfant et 31mg chez le nourrisson, 4 fois par jour dehors des repas (dix minutes après). Il faut appliquer le gel localement dans la bouche pendant 2 à 3 minutes avant de l'avaler pour éventuellement traiter un foyer digestif. Le traitement se fait sur une durée de 7 à 15 jours. Parmi les effets indésirables des cas de nausées, vomissements, diarrhées et dysgueusie sont décrits. Etant un inhibiteur enzymatique puissant et bien que son absorption digestive soit médiocre, son association avec les antivitamines K et les sulfamides hypoglycémiantes est contre-indiquée.

Dans les cas graves, pour traiter les patients immunodéprimés, ou encore pour les candidoses buccales atrophiques liées aux prothèses dentaires, des antifongiques *per os* sont utilisés.

On retrouve le Fluconazole – Triflucan®, un antifongique bis-triazolé avec une bonne biodisponibilité par voie orale. Il est utilisé dans le traitement des candidoses buccales et digestives chez l'immunodéprimé à la posologie de 50 à 100mg par jour pendant 14 jours ou plus si nécessaire. On le retrouve également dans le traitement des candidoses buccales atrophiques liées aux prothèses dentaires à 50mg par jour pendant 14 jours. Les effets indésirables fréquents sont, des nausées, des douleurs abdominales, des céphalées et une hyper-transaminasémie. On retrouve plus rarement, des diarrhées, des vomissements et des vertiges.

L'autre antifongique *per os* utilisé dans le traitement des candidoses buccales, et principalement chez les immunodéprimés, est l'Itraconazole – Sporanox®. C'est un antifongique triazolé à très large spectre, qui existe sous forme de gélule et en solution buvable. La biodisponibilité des deux formes n'est pas la même, en effet celle de la forme buvable est supérieure à celle de la forme gélule, c'est pourquoi elle est privilégiée dans le traitement des patients immunodéprimés. Si la biodisponibilité est différente, les posologies le sont aussi, la forme gélule est utilisée à 200mg par jour en une prise après un repas chez les patients immunocompétents. Tandis que chez l'immunodéprimé, elle est de 400mg par jour en une prise après un repas. Pour la forme buvable, préférentiellement utilisée pour traiter les patients VIH, la posologie est de 100mg deux fois par jour pendant une semaine, et en cas de résistance à un traitement préalable par Fluconazole, elle est de 100 à 200mg deux par jour pendant deux semaines. Pour des traitements de moins d'un mois, c'est ce qui nous intéresse ici, les effets indésirables les plus fréquents sont : des nausées, des douleurs abdominales, des céphalées, des dyspepsies ou des réactions cutanées allergiques.

Des mesures d'hygiène comme le brossage des dents réguliers et l'utilisation de bain de bouche antiseptique associé à du Bicarbonate de sodium (a un effet alcalin qui n'est pas apprécié par les champignons pour leur développement) peuvent aider à prévenir les candidoses buccales.

Il faut maintenant aborder les traitements disponibles contre les candidoses génitales.

La stratégie thérapeutique chez la femme(80), repose sur l'utilisation concomitante d'un antifongique local à base de dérivé azolés (Econazole, Fenticonazole ou Sertaconazole) sous forme de crème ou d'émulsion pour traiter la vulve, et d'un antifongique azolé (Econazole, Fenticonazole ou Sertaconazole) sous forme d'ovule pour traiter le vagin. La crème est à appliquer matin et soir sur les lésions de la vulve en massant jusqu'à pénétration complète, le traitement peut aller de 7 à 10 jours. Pour l'ovule, il faut l'insérer, en position allongée de préférence, au fond du vagin le soir au coucher en administration unique, qui peut être renouvelée à 3 jours si nécessaire. En cas de traitement inefficace, il est possible d'utiliser le Fluconazole – Orofluco® par voie orale à 150mg en prise unique. L'Orofluco® est également utilisé dans le traitement préventif des candidoses vaginales (dans le cas de plus de 4 récurrences par an), à la posologie de 3 doses de 150mg à 3 jours d'intervalle (J1-J4-J7) suivies d'une dose d'entretien de 150mg une fois par semaine et ce pendant 6 mois. Le traitement du partenaire est également recommandé en cas de symptômes afin d'éviter la réinfection.

Les conseils d'hygiène à donner sont, d'utiliser un savon alcalin pour la toilette intime, de ne pas réaliser de douches vaginales qui perturbent la flore de Döderlein et d'éviter le port de vêtements et sous-vêtements synthétiques (privilégier le coton) et trop serrés favorisant la macération.

La stratégie thérapeutique en cas de balanite, repose sur l'utilisation d'antifongiques azolés locaux (Econazole) à raison de deux applications par jour au niveau du sillon balano-préputial, pendant 7 à 10 jours. En cas d'infection résistante, l'usage de Orofluco® est possible à 150mg en une prise unique. Il n'y pas de traitement préventif chez l'homme malgré des récives. En cas de symptomatologie active, il est préconisé de porter des préservatifs lors de rapports sexuels, et également de traiter le partenaire, si ce dernier est symptomatique, avec un antifongique local.

### 3) Candidoses unguéales

#### a. Description

La candidose unguéale, également connue sous le nom d'onychomycose à *Candida*, est une infection fongique qui affecte les ongles des pieds et des mains. Elle est causée par la prolifération excessive du champignon *Candida albicans* sur ou sous l'ongle. *Candida* atteint préférentiellement les ongles de la main. La prévalence de l'onychomycose en France est de 6 à 9% dans la population générale. Et cette dernière grimpe à 30% pour les individus de plus de 70 ans(81).

Les symptômes courants comprennent une décoloration de l'ongle, un épaissement, une friabilité, des stries, une déformation de l'ongle, une douleur et plus rarement une séparation de l'ongle du lit de l'ongle (onycholyse)

Le début de la candidose unguéale est souvent marqué par une inflammation douloureuse du pli de l'ongle, appelée paronychie ou péri-onyxis, qui peut causer de la douleur et de l'écoulement de pus lorsqu'on exerce une pression. Ensuite, l'ongle est affecté sous forme de stries transversales, d'une bande de couleur verte ou brune le long du bord latéral de l'ongle. La maladie progresse par poussées, avec un cours subaigu ou chronique. Si elle n'est pas traitée, la candidose unguéale peut entraîner une destruction complète de l'ongle.

#### b. Causes

Les infections fongiques des ongles sont généralement plus fréquentes chez les personnes qui portent des chaussures fermées pendant de longues périodes, qui ont une transpiration excessive favorisant la macération, et pour qui les ongles subissent des microtraumatismes à répétition. L'*hallux valgus* est également un facteur favorisant l'apparition d'onychomycose. Certaines professions sont plus sujettes à développer cette infection fongique, à cause de l'usage de produits chimiques (agent d'entretien, coiffeur, pâtissier, plongeur). L'atteinte de l'ongle par une autre infection fongique ou bactérienne est un facteur favorisant. Parmi les facteurs de risque, on retrouve également tous ceux que j'ai déjà cité dans l'apparition des autres candidoses. Notamment, un diabète mal équilibré, une immunodépression, une infection VIH ou encore l'usage de certains médicaments comme les antibiotiques à large spectre ou les corticoïdes.

### c. Traitements et évolution

Le traitement local repose sur l'utilisation de solution filmogène ou vernis, à base d'Amorolfine – Loceryl® et de Ciclopirox – Mycooster®.

Le Loceryl® est un antifongique dérivé de la morpholine, agissant sur les *Candida* par altération de la membrane fongique, en inhibant la synthèse des stéroïdes. Le vernis pénètre et diffuse à travers la tablette de l'ongle pour traiter la candidose. Avant la première application, il faut limer la surface de l'ongle atteint et nettoyer, avant d'appliquer la solution filmogène à l'aide des spatules jetables fournies, seulement 1 à 2 fois par semaine. Avant d'appliquer une nouvelle fois le vernis, il peut être nécessaire de limer de nouveau l'ongle et d'enlever le vernis restant avec un dissolvant doux. Ces étapes sont à répéter jusqu'à guérison complète de l'ongle (en moyenne 9 mois pour les orteils et 6 mois pour les doigts). Les effets indésirables sont anecdotiques avec une possible légère sensation de brûlure péri-unguéale.

Le Mycooster® est un antifongique de la famille des pyridones, qui agit par inhibition du métabolisme énergétique des cellules fongiques du genre *Candida*. Ce vernis diffuse à travers la tablette de l'ongle et permet un traitement des onychomycoses sans atteinte de la zone matricielle. Avant d'appliquer le vernis, il faut limer la surface de l'ongle à traiter, puis appliquer 1 fois par jour le vernis, à l'aide du petit pinceau fourni, sur tous les ongles de l'extrémité atteinte. Il faut enlever le vernis 1 fois par semaine à l'aide d'un dissolvant doux. L'opération est à répéter jusqu'à guérison complète de l'ongle (en moyenne 6 mois pour les orteils et 3 mois pour les doigts). Les effets indésirables rapportés sont, une irritation locale ou sensibilisation qui cède à l'arrêt du traitement.

L'autre thérapeutique disponible est une pommade à base de Bifonazole nommée Amycor Onychoset®. C'est une pommade qui associe un antifongique imidazolé à large spectre avec un kératolytique (de l'urée à 40%). Il faut appliquer la pommade 1 fois par jour sur chaque ongle atteint et maintenir sous un pansement occlusif. Il peut être nécessaire de plonger l'ongle dans de l'eau chaude pour éliminer la partie ramollie à l'aide du grattoir fourni. Ces étapes sont à répéter jusqu'à élimination complète de l'ongle pathologique, en 1 à 3 semaines en moyenne. Une fois que cela est fait, il faut prendre le relais par l'application de Bifonazole – Amycor® sans urée 1 fois par jour pendant 4 à 8 semaines.

La réalisation de bain de pied à base d'antiseptique tels que la Bétadine®, le Dakin® ou le Cyteal®, suivie de l'application d'un antifongique imidazolé sous forme de crème peut être utile, mais elle est souvent insuffisante quand l'onychomycose est installée.

En cas d'atteinte de la zone matricielle des ongles ou d'atteinte de plusieurs ongles, un traitement antifongique *per os* doit être associé au traitement topique que nous venons de voir.

Le plus courant est la Terbinafine – Lamisil® en comprimé. C'est un antifongique à large spectre de la classe des allylamines, avec une action fongicide par inhibition de la squalène-époxydase (enzyme impliquée dans la production de l'ergostérol des champignons). La posologie est de 250mg par jour en 1 prise au cours du repas pendant 3 à 6 mois pour le traitement des orteils et pendant 3 mois pour le traitement des doigts. Au niveau des effets indésirables les plus courants, on retrouve des nausées, une anorexie, des céphalées, des douleurs abdominales et des diarrhées. Moins fréquemment, mais imposant l'arrêt du traitement, on rapporte des élévations des enzymes hépatiques avec de rares cas d'hépatites, une neutropénie, une agranulocytose et une thrombopénie. Un bilan hépatique, rénal et hématologique est à réaliser avant l'initiation du traitement puis mensuellement pour surveiller la survenue des effets indésirables cités précédemment.

Il est important que le pharmacien insiste sur la nécessité d'avoir une bonne observance pour ces traitements qui sont souvent très longs et ont tendance à décourager les patients. Ce n'est qu'avec un traitement bien conduit et de façon rigoureuse que l'onychomycose peut être éradiquée. Il existe toutefois d'autres moyens de prévention qui vont tendre à réduire les récurrences. Notamment le port de chaussettes en coton pour diminuer la transpiration, le port de sandales en cas de fréquentation de piscine municipale ou de douches collectives. L'usage de poudre antifongique à appliquer une fois par semaine dans les chaussures est également un bon moyen de prévention des récurrences. Bien se laver les pieds (deux fois par jour en cas d'hyperhidrose) et les sécher (éventuellement au sèche-cheveux) efficacement. Pour les patients diabétiques, le maintien d'une glycémie correcte évite la prolifération anormale du champignon. En cas d'usage de produits chimiques, le port de gants imperméables peut être recommandé.

## Troisième partie : Les conseils du pharmacien d'officine

La dernière partie de cette thèse a pour objectif de résumer, de façon succincte, l'ensemble des conseils qui peuvent être donnés par le pharmacien d'officine, concernant la peau, son entretien et sa protection au quotidien.

Dans cette troisième partie, nous allons examiner les mesures pratiques qui peuvent être prise pour maintenir l'équilibre du micro-organisme cutané, dans le but de prévenir les pathologies dermatologiques mentionnées précédemment.

### I. Place de l'hygiène, l'entretien quotidien de la peau

Les conseils d'hygiène de la peau sont importants pour maintenir une peau saine et prévenir les problèmes de peau tels que l'acné, la peau sèche, les dermatites ou encore le vieillissement cutané. Il existe un certain nombre de conseils assez généraux qui peuvent convenir à tous les patients et à tous les types de peau.

Le nettoyage de la peau est la première étape primordiale pour maintenir une peau saine. Des nettoyants doux peuvent être utilisés pour éliminer les impuretés, le sébum et les cellules mortes de la peau qui obstruent les pores et provoquent l'acné. Les nettoyants qui contiennent des acides alpha-hydroxy (AHA) ou des acides salicyliques peuvent également aider à éliminer les squames de la peau, grâce à leur action kératolytique, et à prévenir l'obstruction des pores. Cependant, il est important de ne pas trop nettoyer la peau, car cela peut endommager le film hydrolipidique naturel de la peau, et provoquer une irritation ou une sécheresse cutanée.

Il faut éviter les produits irritants qui peuvent irriter la peau et provoquer des démangeaisons et des rougeurs. Parmi ces produits irritants on peut retrouver, les nettoyants à base d'alcool, les nettoyants à base de savon alcalin, les savons parfumés, les exfoliants avec un effet trop abrasif, les nettoyant contenant des AHA à une concentration trop élevée et non adaptée au type de peau, et les nettoyant contenant du Laurylsulfate de sodium. Ce dernier est un tensioactif utilisé pour sa capacité à produire une mousse abondante, mais il peut être irritant pour certains types de peau, provoquant ainsi une xérose, des rougeurs ou une irritation. Il est recommandé d'utiliser des produits doux et non parfumés pour nettoyer et hydrater quotidiennement la peau.

L'hydratation de la peau est importante pour maintenir la barrière cutanée et prévenir la sécheresse et les démangeaisons. Les crèmes hydratantes peuvent être utilisées après le nettoyage biquotidien de la peau pour maintenir l'hydratation. Les crèmes qui contiennent de l'Acide hyaluronique, du Glycérol et de l'Urée peuvent aider à maintenir l'hydratation de la peau en retenant l'eau dans celle-ci.

La protection solaire est importante pour prévenir les dommages cutanés causés par les UVs. Les crèmes solaires avec un FPS de 30 ou plus (dans la grande majorité des cas on privilégiera quand même un FPS50+) peuvent aider à prévenir les coups de soleil, les cancers de la peau et le vieillissement cutané. Les crèmes solaires doivent être appliquées sur l'ensemble de la peau avant l'exposition et réappliquées toutes les deux heures ou moins, si baignade ou transpiration excessive. Je vais plus développer ce point dans la partie suivante.

Il faut éviter un maximum la consommation de tabac et d'alcool. En effet, ils peuvent endommager la peau en provoquant un vieillissement cutané prématuré avec des rides, des taches et un teint terne. Le tabac est connu pour réduire la circulation sanguine et par conséquent, la quantité d'oxygène et de nutriments qui parviennent à la peau. Cela peut entraîner une peau terne et fatiguée, ainsi qu'une réduction de son élasticité qui peut conduire à l'apparition de rides et à un relâchement cutané. De plus, le tabac contient des substances toxiques qui peuvent provoquer une inflammation chronique de la peau, ce qui peut aggraver les pathologies cutanées existantes comme l'acné, la dermatite atopique et le psoriasis. L'alcool, quant à lui, peut causer une déshydratation de la peau en affectant la fonction de la barrière cutanée. Cela peut conduire à une peau sèche et terne, ainsi qu'à une hypersensibilité cutanée. L'alcool peut également dilater les vaisseaux sanguins, ce qui peut provoquer des rougeurs et une irritation de la peau. Il fait parti des facteurs déclenchants l'apparition d'un flush dans le cadre d'une rosacée.

Outre ces conseils très généraux, il en existe d'autres un peu plus spécifiques du type de peau de chaque patient. Aider le patient à déterminer quel est son type de peau fait parti des missions qui incombent au pharmacien. Les différents types de peau sont les suivants : peau normale, peau sèche, peau mixte, peau grasse et peau sensible (voir Figure 15).

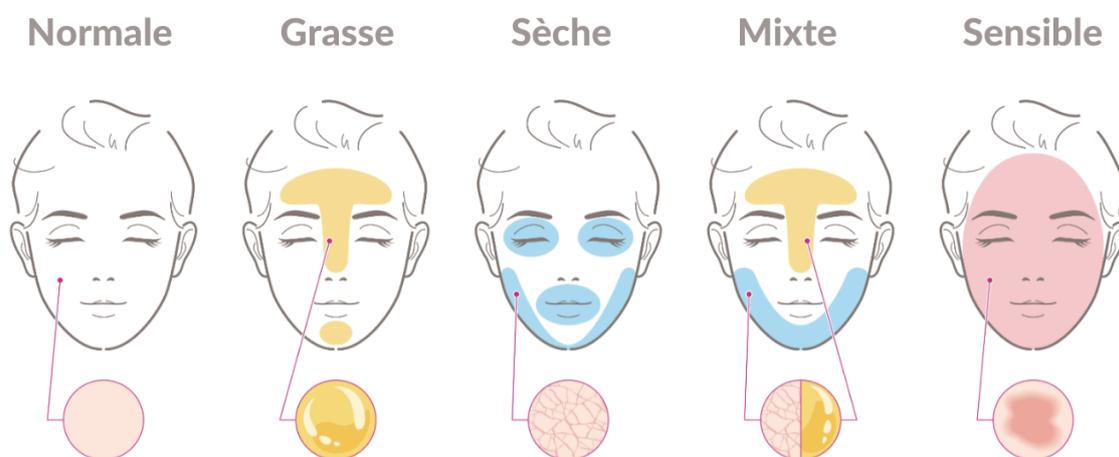


Figure 15 : Les différents types de peau(82)

Une étude de 2017(83) a eu pour objectif de déterminer les différents types de peau dans la population adulte (supérieur à 15 ans) française, à l'aide d'un sondage réalisé auprès de 20 012 sujets. Elle révèle que 42% des Français déclarent avoir une peau normale, 24% une peau sèche, 17% une peau mixte et 17% une peau grasse. Parmi ces individus, 13% semble avoir une peau très sensible, 53% une peau sensible, tandis que les 35% restants déclarent ne pas avoir la peau sensible. Ce sont plus majoritairement les femmes et les individus de la tranche d'âge 15-24 ans, qui déclarent un problème d'hypersensibilité cutanée. Les individus vivant en zone rurale déclarent moins de problème de sensibilité (62%) que ceux vivant dans de grandes agglomérations (66%), et encore moins que ceux vivant en Ile-de-France (70%). Ceci laisse supposer une implication importante de la pollution dans les cas d'hypersensibilité cutanée.

### 1) La peau normale

La peau normale est équilibrée (ni trop grasse, ni trop sèche), a une texture douce et souple, et le grain de peau est serré, lisse et régulier. Elle a un teint uniforme, aucune aspérité et ne présente pas d'imperfections majeures. La cohésion du film hydrolipidique est bonne, puisque en effet, les glandes sébacées produisent juste assez de sébum pour maintenir l'hydratation de la peau. Les conseils d'hygiène pour la peau normale incluent un nettoyage deux fois par jour avec un nettoyant doux.

Par exemple, le matin le nettoyage peut se faire à l'aide d'une eau florale sans rinçage, à base de bleuet (pour ses propriétés apaisantes et décongestionnantes) ou à base de lavande fine (pour ses propriétés apaisantes et purifiantes). Et le soir lorsqu'il faut nettoyer un peu plus intensément les impuretés accumulées dans la journée (transpiration, pollution, cellules de peau morte), on peut utiliser une gelée ou une mousse nettoyante sur visage humidifié : émulsionner en massant délicatement pour faire mousser, et rincer abondamment à l'eau tiède. A la fin de chaque nettoyage, il est recommandé d'appliquer un soin hydratant léger pour maintenir l'efficacité de la barrière cutanée. Un nettoyage complet et efficace de la peau, permet aux soins qui sont utilisés après de mieux pénétrer et d'avoir par conséquent une meilleure efficacité. Dans le cadre d'une peau normale, il peut être conseillé de réaliser un gommage doux 1 fois par semaine afin d'éliminer efficacement les squames de la peau.

### 2) La peau sèche

La peau sèche a une texture rugueuse, un teint terne et mate qui manque d'éclat, et le grain de peau est très serré. La peau est fine, avec peu de souplesse et manque d'élasticité. Ceci peut être dû au vieillissement cutané. C'est une peau sujette aux imperfections tels que, des squames, des rougeurs et des ridules. Les patients décrivent souvent des sensations de tiraillement, de picotement et d'irritation. Les glandes sébacées produisent peu de sébum, ce qui peut entraîner une perte d'hydratation de la peau. Les conseils d'hygiène s'articulent autour d'un nettoyage deux fois par jour,

avec un nettoyant doux ayant une texture de lait, suivi d'une hydratation avec une crème hydratante riche.

Par exemple un lait de toilette doux peut être utilisé matin et soir, ces laits de toilette sont des émulsions aqueuses continues. C'est un mélange de deux phases, aqueuse et huileuse, stabilisées grâce un émulsifiant qui permet de donner une texture douce et crémeuse au lait, qu'il puisse se répartir facilement sur la peau. L'avantage de ces laits c'est que la phase huileuse est hydratante, et contribue à maintenir ou rétablir la barrière cutanée. Tandis que la phase aqueuse aide à éliminer les impuretés. Ces laits peuvent être rincés à l'eau claire, bien que dans certains cas chez les patients à peau sèche, l'utilisation d'une eau calcaire a tendance à accentuer la xérose cutanée. Dans cette situation, il peut être conseillé d'utiliser les laits nettoyants en deux applications, la première pour éliminer les impuretés, et la deuxième pour éviter le dessèchement de la peau. Bien évidemment, pour une peau sèche, il faut toujours appliquer après le nettoyage une crème hydratante de texture riche. Les gommages peuvent être réalisés 2 fois par mois pour éliminer les squames, mais avec précaution, et en utilisant un gommage extra-doux pour ne pas irriter et encore plus assécher la peau. D'autres conseils complémentaires peuvent être donné aux patients ayant ce type de peau, préférer des savons surgras ou des pains dermatologiques pour la douche (avec de la glycérine pour ses propriétés émolliente et hydratante), boire suffisamment d'eau, éviter les ambiances surchauffées, le froid, le vent, l'air sec et le soleil sans protection (indice SPF50+ préconisé).

### 3) La peau mixte

La peau mixte a des zones sèches et des zones grasses, généralement avec une zone T (front, nez et menton) plus grasse que les joues. Les pores de la peau sont plutôt dilatés sur la zone T et resserré sur le reste du visage. Il est courant sur la zone médiane, d'observer quelques imperfections (comédons ouverts, comédons fermés). La peau de la zone T est épaisse, brillante, granuleuse et avec une hydratation plus ou moins correcte. Tandis que la peau des joues et des pommettes est plutôt fine, sèche, et rugueuse au toucher. Au niveau de l'hygiène, le nettoyage de la peau se fait également deux fois par jour avec un nettoyant doux pour éviter de trop dessécher les joues et les pommettes, une texture lait peut être adaptée. Des produits matifiants pour contrôler l'excès de sébum dans la zone T peuvent être utilisés, mais exclusivement sur les zones brillantes de la peau. Dans tous les cas, il faut après le nettoyage biquotidien, appliquer une crème hydratante légère pour hydrater la peau sans la graisser. Les textures de crèmes à base de gel ou de gel-crème peuvent être intéressantes pour leur pénétration rapide au niveau de la peau et parce qu'elles ne font pas un effet gras. Les gommages peuvent être réalisés 1 à 2 fois par semaine, toujours avec un gommage doux, et attention à ne pas sur-exfolier la peau ce qui pourrait créer des irritations et accentuer la sécheresse au niveau des joues et des pommettes. Les autres conseils qui peuvent être donné sont, de ne pas

utiliser des produits trop décapants afin de pas dégraisser la peau trop brutalement et de ne pas réaliser de « dégraissage » de la zone T avec de l'alcool. Il faut aussi boire suffisamment d'eau pour maintenir l'hydratation de la peau, privilégier les syndets (pour « *synthetic detergent* ») et les pains dermatologiques pour la douche, et éviter de manipuler les imperfections de la zone T.

#### 4) La peau grasse

La peau grasse a une texture épaisse et une apparence brillante ou luisante due à une production excessive de sébum par les glandes sébacées. Le grain de peau est irrégulier et les pores sont dilatés. Elle a tendance à être plus sujette aux imperfections, notamment l'acné (comédons, papules, pustules). Le nettoyage de ce type de peau doit se faire deux fois par jour avec des produits spécifiques pour les peaux grasses, de préférence avec des textures mousses ou gels. Ces produits peuvent contenir :

- Un tensioactif doux qui agit comme un nettoyant qui aide à éliminer l'excès de sébum et les impuretés sans dessécher ou déshydrater la peau,
- Des acides salicyliques ou des AHA, à des concentrations pas trop élevée (entre 5 et 10% pour les AHA), qui avec leur action kératolytique aident à éliminer les squames et donc à désobturer les pores de la peau,
- Des argiles qui ont la particularité d'absorber l'excès de sébum et les impuretés, aidant ainsi à réduire l'effet de brillance de la peau,
- Des extraits de plantes astringentes (thé vert, camomille, hamamélis, lavande) qui peuvent aider à resserrer les pores de la peau et à réduire l'apparence des imperfections.

L'utilisation de produits matifiants pour contrôler l'excès de sébum est possible. Malgré cet aspect brillant et gras de la peau, il est primordial d'utiliser un produit hydratant après le nettoyage biquotidien. Il est recommandé d'utiliser un hydratant léger, non gras, et qui ne va pas obturer les pores. Les produits à base d'eau sont souvent préconisés, car ils permettent de maintenir une hydratation, sans provoquer une surproduction de sébum. Ils sont en général présentés sous forme de gel, de lotion ou de sérum pour favoriser une pénétration plus rapide dans la peau. La réalisation d'un gommage 1 fois par semaine est possible, mais elle peut être responsable d'une stimulation de sécrétion de sébum pouvant aggraver l'acné. C'est pourquoi, on utilise toujours un gommage doux et on espace les applications si nécessaire.

Les conseils complémentaires concernant la peau grasse incluent une bonne hygiène de vie avec une alimentation équilibrée (car les aliments à IGE favorisent la sécrétion de sébum), de l'exercice régulier et boire suffisamment d'eau. Pour la douche, il faut privilégier les syndets et les pains

dermatologiques et éviter les savons trop alcalins qui risquent de décaper la peau et d'induire en réponse une synthèse accrue de sébum. La manipulation des imperfections et l'utilisation de solvant, tel que l'alcool, dans un but de « dégraisser » la peau, sont à proscrire. Attention également à l'exposition au soleil qui peut temporairement améliorer l'aspect des imperfections, avec un effet rebond qui aura tendance à les accentuer dans un second temps, une photoprotection efficace est préconisée. Pour les femmes, il est conseillé d'utiliser du maquillage non comédogène.

#### 5) La peau sensible

La peau sensible est une peau qui réagit facilement aux agressions extérieures, comme les changements de température, les produits irritants ou les allergènes. Elle peut être sujette à des rougeurs, des irritations, des démangeaisons et des sensations de brûlure. Les causes de la sensibilité cutanée peuvent être multiples, allant de facteurs génétiques, à une mauvaise hygiène de vie, ou une exposition excessive aux UVs. L'entretien d'une peau sensible est primordial, et il faut bien choisir les produits de soin qui vont être utilisés. Ils doivent être doux, sans parfum, sans alcool, sans colorant et hypoallergéniques.

Comme tous les autres types de peau, un nettoyage biquotidien est recommandé. Cette fois, il est possible d'utiliser des solutions micellaires, ce sont des nettoyeurs très doux composés d'un solvant et de molécules de tensioactifs. Ces molécules de tensioactifs s'associent entre elles pour former une micelle (*voir Figure 16*), qui est une molécule amphiphile avec une partie hydrophile (soluble dans le solvant, en l'occurrence l'eau) dirigée vers l'extérieur, et une partie hydrophobe (soluble dans les structures huileuse) dirigée vers l'intérieur. Sa partie interne va lui permettre de piéger les impuretés, le sébum ou encore le maquillage, tout en restant soluble dans l'eau grâce à sa partie externe. L'avantage de ces eaux micellaires est de pouvoir éliminer en douceur les impuretés, sans dessécher, ni laisser de résidus huileux sur la peau, et le tout sans rinçage. Le laboratoire Bioderma a été un des premiers à élaborer une solution micellaire adaptée aux peaux fines et fragiles que sont les peaux sensibles, avec leur eau Créaline® H<sub>2</sub>O. Les gommages devront être évités au maximum, avec une utilisation limitée à 1 fois par mois avec un gommage extra-doux adapté aux peaux sensibles. En effet, une exfoliation trop importante risque de favoriser les irritations et les rougeurs.

La peau sensible a tendance à être sèche, il est donc nécessaire d'appliquer, après le nettoyage biquotidien, une crème hydratante pour maintenir la fonction de barrière cutanée. La crème doit être douce, sans alcool, ni parfum et il peut être intéressant qu'elle contienne certains actifs aux propriétés apaisantes. On retrouve l'Aloe vera, plante connue pour ses propriétés apaisantes et hydratantes, les Eaux thermales avec leurs propriétés apaisantes et anti-irritantes, et le Bisabolol un composé présent dans certaines plantes (camomille) utilisé pour son action apaisante, anti-irritante, anti-inflammatoire, hydratante et régénérante pour la peau.

Les conseils complémentaires concernant la peau sensible sont, d'éviter l'exposition au soleil et aux changements brusques de température. Ce sont deux facteurs de risque de développer une irritation ou une sensation de brûlure chez des patients ayant la peau sensible. L'utilisation d'une crème solaire SPF50+ formulée pour les peaux sensibles, ainsi que d'éviter les bains ou douches trop chaudes, et de porter des vêtements chauds et qui protègent du vent en période hivernale, semblent être suffisant.

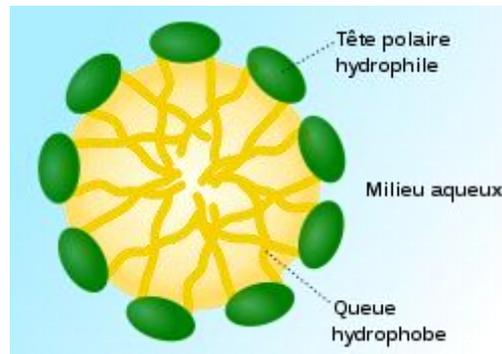


Figure 16 : Structure d'une micelle(84)

## II. Place de la protection solaire

Grâce aux campagnes de prévention menées depuis des années, les risques liés au soleil sont de mieux en mieux connus. Pourtant, dans la réalité, les conseils ne sont pas toujours mis en application. Le rôle d'interlocuteur privilégié du pharmacien d'officine est donc primordial pour accompagner les patients.

Les effets biologiques des UVs sont multiples, ils vont du simple érythème actinique, au vieillissement cutané photo-induit, à l'apparition de dermatoses (*Xéoderma pigmentosum*, photosensibilisation, lucite estivale bénigne) et peuvent aller jusqu'à l'apparition de cancers de la peau (carcinomes, mélanomes).

Comme je l'ai déjà développé, les UVA et UVB, en atteignant la peau, agressent les cellules cutanées et peuvent induire des lésions de l'ADN, qui peuvent entraîner l'apparition de cellules cancéreuses. Les cancers cutanés(85), qui représentent environ 80 000 nouveaux cas chaque année en France, se divisent en deux catégories, les carcinomes et les mélanomes.

Les carcinomes représentent 90% des cas de cancers de la peau, ce sont les plus fréquents, mais également ceux qui sont de meilleur pronostic. Il existe les carcinomes basocellulaires, qui sont des tumeurs épithéliales qui se développent dans la couche basale de l'épiderme. Elles sont formées lorsque les cellules basales de la couche germinative de l'épiderme subissent des mutations génétiques, et se multiplient de manière incontrôlée formant ainsi une tumeur maligne localement, souvent sur les zones qui ont été exposées au soleil. Ces tumeurs ne forment pas de métastases. Les

autres carcinomes existants, sont les épidermoïdes, ils se développent dans la couche superficielle de l'épiderme, le *stratum corneum*. S'ils ne sont pas traités à temps, ils peuvent laisser place au développement de métastases.

Les mélanomes sont la forme la plus agressive et la plus grave des cancers de la peau. Ils sont responsables de 1 500 décès en France chaque année. Ils se développent à partir des mélanocytes de la couche basale de l'épiderme. Ces derniers subissent des mutations génétiques à l'origine d'une multiplication anormale formant des tumeurs malignes. Ils peuvent apparaître sur n'importe quelle partie du corps, mais sont plus souvent retrouvés au niveau des zones exposées au soleil. Ils se manifestent par l'apparition de taches ou de lésions pigmentées d'un diamètre supérieur à 6mm, ou encore par les modifications de couleur et de forme d'un grain de beauté existant. Ces mélanomes entraînent couramment des métastases qui peuvent impacter le pronostic vital. Le diagnostic précoce des mélanomes est essentiel pour un traitement efficace.

Bien que le facteur de risque majeur, soit l'exposition solaire induisant de graves coups de soleil durant l'enfance et l'adolescence, il y a d'autres facteurs individuels favorisant l'apparition de cancers cutanés.

Le phototype, qui correspond au type de peau, est un élément de première importance concernant le risque de développement cancéreux. Il existe six phototypes allant du type I, le plus clair, au type VI, le plus foncé (*voir Figure 17*).

Le phototype I est une peau très claire, avec des taches de rousseur fréquentes, des yeux clairs et des cheveux blonds ou roux. Elle est très sensible au soleil et la peau rougit et ne bronze presque jamais. Les coups de soleil sont systématiques et le risque de cancers cutanés est le plus élevé.

Le phototype II est une peau claire, avec quelques fois des taches de rousseur, des yeux clairs ou bruns et des cheveux pouvant être blonds, roux ou châains. Elle reste sensible au soleil, et ne bronze que très légèrement. Les coups de soleil sont très fréquents, et le risque de cancer cutanés accru.

Le phototype III est une peau intermédiaire, les yeux sont bruns et les cheveux sont châains ou bruns. Les coups de soleil sont occasionnels, elle brûle parfois, mais bronze progressivement. Le risque de cancers cutanés est modéré.

Le phototype IV est une peau mate, avec des yeux bruns ou noirs et des cheveux bruns ou noirs. Elle brûle rarement, et bronze facilement. Les coups de soleil sont occasionnels en cas d'exposition intense sans protection. Le risque de cancer cutanés est modéré.

Le phototype V est une peau foncée, avec des yeux et des cheveux noirs. Elle brûle très rarement, et bronze rapidement. Elle a une pigmentation plus élevée, induisant une fréquence de coups de soleil et de cancers cutanés plutôt faible.

Le phototype VI est une peau noire, avec des yeux et des cheveux noirs. Elle ne brûle pratiquement jamais et a une pigmentation très élevée. Les coups de soleil sont exceptionnels, et le risque de cancers cutanés est très faible.

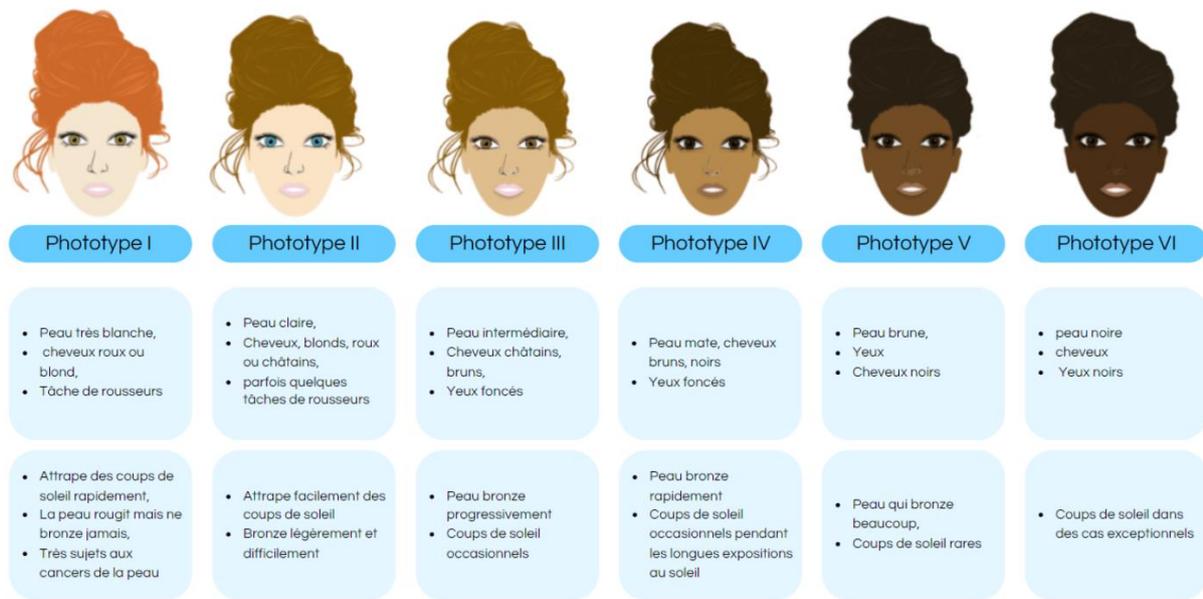


Figure 17 : Les différents phototypes de peau(86)

Le nombre de grains de beauté ou *nævi* est également un bon indicateur du risque de cancers cutanés. Lorsque le nombre de *nævi* est supérieur à 50 le risque de cancers cutanés est multiplié par 4. De plus, si ces grains de beauté mesurent plus de 5mm, le risque augmente également.

Les antécédents familiaux sont également un facteur de risque important. Il faut informer les patients que, si un parent du premier degré (mère, père, sœur ou frère) a déjà eu un mélanome, le risque d'en développer un à son tour est multiplié par 2 ou 3.

Le dépistage des cancers de la peau repose en réalité sur un dépistage précoce, en effet il est impossible de les détecter avant l'apparition de symptômes. Cependant, le pronostic et la stratégie thérapeutique vont dépendre du moment où le diagnostic va être posé, et plus on se situe aux prémices du développement cancéreux, meilleur sera le pronostic. C'est pourquoi, lorsque sont réunis plusieurs facteurs de risque, il est important de faire procéder à des examens réguliers de la peau par un dermatologue, mais également de réaliser des auto-examens.

Pour les carcinomes, ils apparaissent le plus souvent après 50 ans sur les parties découvertes de la peau. Habituellement, ils ressemblent à une plaie qui a du mal à cicatriser, un bouton ou encore une

croûte qui persiste et change d'aspect. Ce sont ces signes caractéristiques qui doivent amener à consulter un dermatologue.

Pour les mélanomes, un grain de beauté peut souvent en être à l'origine. C'est pourquoi il est important d'examiner régulièrement sa peau, et en particulier les *nævi*. Il existe une technique simple qui permet de surveiller l'aspect de ses grains de beauté et savoir quand consulter, la règle ABCDE (voir Figure 18).

- A pour « Asymétrie », la moitié du *nævus* ne ressemble pas à l'autre moitié,
- B pour « Bords irréguliers », les bords sont mal définis, dentelés, échancrés ou flous,
- C pour « Couleur inhomogène », la couleur varie d'une zone à l'autre du *nævus*,
- D pour « Diamètre », le diamètre est supérieur à 6mm,
- E pour « Evolution », l'aspect du *nævus* a évolué, que ce soit sa taille, sa forme ou sa couleur.

Un *nævus* nouveau ou ancien qui grandit rapidement, ou bien qui démange, saigne, ou change de couleur doit alerter et nécessite une consultation dermatologique.



Figure 18 : Règle ABCDE de la surveillance des *nævi*(87)

Il existe de nombreux gestes ou conseils que le pharmacien d'officine se doit de rappeler au grand public, dans une optique de protection solaire. Quel que soit le type de peau, il faut prendre certaines précautions pour réduire la pénétration des rayons UVs :

- Ne pas s'exposer ou rechercher l'ombre au maximum, reste le meilleur moyen de protection,
- Après l'ombre, ce sont les vêtements couvrants qui restent le meilleur moyen de bloquer la pénétration des UVs. Porter des vêtements amples avec manches longues, un chapeau à bords larges, et des lunettes de soleil avec un filtre anti-UV et une monture qui couvre bien le visage,

- En été, éviter l'exposition solaire aux heures de la journée où les rayons solaires sont les plus intenses, c'est-à-dire entre 12h et 16h,
- Malgré un ciel nuageux, 80% des UVs passent et atteignent la peau,
- La grande majorité des parasols ne possèdent pas des toiles anti-UV, et laissent donc passer une partie de rayons UVs, il ne faut pas penser qu'être sous le parasol est une protection suffisante,
- Le fait d'être déjà bronzé ne dispense pas des précautions concernant le soleil, en effet le bronzage n'est pas une protection mais seulement une réaction de la peau face aux agressions solaires,
- A l'heure actuelle, aucun produits autobronzants et compléments alimentaires n'ont démontré leur efficacité, dans une étude à grande échelle, sur une éventuelle préparation de la peau à l'exposition solaire. Ils ne sont pas en mesure de préparer l'épiderme à l'agression que représente l'exposition au soleil, et n'ont d'intérêt que pour apporter un teint hâlé même sans exposition,
- Et bien évidemment le conseil à appliquer chez les individus de tout âge et qu'importe le phototype, c'est l'application de protection solaire, idéalement avec un SPF50+ anti-UVB et anti-UVA. Cela doit se faire une première fois, 20 minutes avant l'exposition et à renouveler toutes les 2h maximum voire moins si baignade ou transpiration excessive. C'est vraiment le conseil sur lequel il est impératif d'insister en expliquant l'intérêt et les enjeux d'une protection solaire efficace.

Avec une tendance qui tend à valoriser le fait d'avoir un teint halé, « une bonne mine », le pharmacien tient une place centrale pour rappeler la nécessité des mesures de prévention au grand public.

## Conclusion

En conclusion de cette thèse, nous avons étudié trois aspects essentiels liés à la peau : son rôle physiologique, les pathologies qui peuvent en découler que j'ai fréquemment rencontré en officine, et les conseils d'hygiène et de prévention du pharmacien. Nous avons pu constater que la peau joue un rôle crucial dans la protection de l'organisme et dans le maintien de son homéostasie. Elle est également le reflet de notre santé globale, pouvant révéler des troubles plus généraux.

Les pathologies dermatologiques, que j'ai fait le choix de vous présenter, représentent une part significative des motifs de consultation en officine. Il est primordial pour le pharmacien d'acquérir une connaissance approfondie de ces pathologies, de connaître leurs symptômes, de comprendre leurs causes et de maîtriser leurs traitements, afin de fournir des conseils avisés aux patients et de les orienter vers une prise en charge adéquate.

Le pharmacien occupe une place privilégiée dans la prise en charge des problèmes dermatologiques. En tant qu'expert des médicaments et des produits de santé, il est en mesure de délivrer des conseils adaptés aux patients, que ce soit pour l'hygiène et les soins de la peau, le choix de produits dermo-cosmétiques appropriés, ou encore le bon usage des médicaments topiques. Sa disponibilité, son accessibilité et sa capacité à établir une relation de confiance avec les patients en font un acteur clé dans l'amélioration de la santé cutanée de la population.

La force du pharmacien réside également dans sa capacité à collaborer avec d'autres professionnels de la santé, tels que les médecins dermatologues, pour assurer une prise en charge pluridisciplinaire et coordonnée des patients atteints de pathologies dermatologiques. Cette collaboration permet de favoriser des échanges d'informations et d'optimiser les stratégies thérapeutiques, dans le but ultime d'améliorer la qualité de vie des patients.

En conclusion, la peau est un organe complexe et multifonctionnel qui nécessite une attention toute particulière. Les pathologies dermatologiques sont fréquentes et peuvent impactée négativement la vie des individus. Le pharmacien, joue un rôle crucial dans l'accompagnement des patients, en prodiguant des conseils éclairés, en favorisant une prise en charge globale et appropriée, et en collaborant avec d'autres professionnels de la santé. Son expertise et son implication contribuent à promouvoir une peau saine et à améliorer la qualité de vie des patients.

## Bibliographie

1. download.pdf [Internet]. [cité 24 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.occitanie.ars.sante.fr/media/41763/download?inline>
2. Démarchez M. L'épiderme et la différenciation des kératinocytes [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2015 [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article10>
3. Dermato-Info. les fonctions de la peau [Internet]. [dermato-info.fr](http://dermato-info.fr). [cité 24 août 2022]. Disponible sur: <https://dermato-info.fr/fr/c-est-quoi-la-peau/un-organe-multifonction>
4. Prost-Squarcioni C. Histologie de la peau et des follicules pileux. *médecine/sciences*. 1 févr 2006;22(2):131-7.
5. Jullien D, Sarret Y, Stamm C, Schmitt D. Mécanique et régulation de la migration kératinocytaire. *médecine/sciences*. 1993;9(4).
6. Démarchez M. La jonction dermo-épidermique [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2015 [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article47>
7. Nicolas JF, Michalaki H, Peyron E, Machado P, Cozzani E, Schmitt D. Pathologie acquise de la jonction dermo-épidermique. *médecine/sciences*. 1993;9(4):376.
8. Structure et fonction de la peau - Troubles cutanés [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 12 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-cutan%C3%A9s/biologie-de-la-peau/structure-et-fonction-de-la-peau>
9. What are Adipocytes? [Internet]. News-Medical.net. 2019 [cité 12 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.news-medical.net/life-sciences/What-are-Adipocytes.aspx>
10. Mohsen-Kanson T, Hafner AL, Wdziekonski B, Takashima Y, Villageois P, Carrière A. Differentiation of Human Induced Pluripotent Stem Cells into Brown and White Adipocytes: Role of Pax3. *Stem Cells*. 2014;32(6):1459-67.
11. Lizcano F. The Beige Adipocyte as a Therapy for Metabolic Diseases. *Int J Mol Sci*. 2019;20(20).
12. structure annexes.pdf [Internet [Internet]. Disponible sur: <https://www.sfdermato.org/media/pdf/formation-en-dpc/formation/4-structureannexes.pdf>
13. Benoît-Morruzzi E, Rongvaux S, Betting M. M. Gérald Catau, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Nancy.
14. Some skin cancers originate in hair follicles, says new study [Internet]. News-Medical.net. 2019 [cité 24 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.news-medical.net/news/20191104/Some-skin-cancers-originate-in-hair-follicles-says-new-study.aspx>
15. The Science of Sweat - Kristin Moon Science [Internet]. 2020 [cité 24 mai 2023]. Disponible sur: <https://kristinmoonscience.com/the-science-of-sweat/>

16. Abdayem R, Haftek M. Barrière épidermique. *Ann Dermatol Vénéréologie*. avr 2018;145(4):293-301.
17. filaggrine. *Biologie de la peau* [Internet]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?mot25>
18. Marekov LN, Steinert PM. Ceramides Are Bound to Structural Proteins of the Human Foreskin Epidermal Cornified Cell Envelope. *J Biol Chem*. juill 1998;273(28):17763-70.
19. cornéodesmosome - [Biologie de la peau] [Internet]. [cité 24 mai 2023]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?mot248>
20. Démarchez M. Le stress oxydant cutané [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2012 [cité 25 oct 2022]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article64>
21. Démarchez M. Le mélanocyte et la pigmentation [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2022 [cité 25 oct 2022]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article12>
22. Lafontan M. Expansion de la masse grasse, acides gras et adipokines : des marqueurs métaboliques et des facteurs de risque de pathologies cardiovasculaires. *Ann Pharm Fr*. janv 2013;71(1):13-26.
23. Lei X, Qiu S, Yang G, Wu Q. Adiponectin and metabolic cardiovascular diseases: Therapeutic opportunities and challenges. *Genes Dis*. nov 2022;
24. Zhang J, Xia L, Zhang F, Zhu D, Xin C, Wang H. A novel mechanism of diabetic vascular endothelial dysfunction: Hypoadiponectinemia-induced NLRP3 inflammasome activation. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis* Juin. 2017;1863(6):1556-67.
25. Maurette PP, Bordeaux C. *Physiologie de la nociception* [Internet]. Disponible sur: :27.
26. Keller PH, Carette H, Berjot A, Dauman N. Approche psychologique et motivations des personnes consultant en dermatologie esthétique. *EMC - Cosmétologie Dermatol Esthét*. janv 2009;4(1):1-8.
27. Item 114 – Allergies cutanéomuqueuses chez l'enfant et l'adulte : dermatite (ou eczéma) atopique. *Ann Dermatol Vénéréologie* Oct. 2012;139(11).
28. La dermatite atopique [Internet]. Association Française de l'eczéma. [cité 9 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.associationeczema.fr/a-propos/conseils/la-dermatite-atopique/>
29. Malbos D. Dermatite atopique. *Actual Pharm*. janv 2022;61(614):29-31.
30. Kurihara F, Soria A. POUR : les émoullients préviennent-ils la dermatite atopique ? *Rev Fr Allergol*. avr 2022;62(3):190-1.
31. A daily moisturizer and a steroid-free acute therapy emollient cream reduce the symptoms of atopic dermatitis in babies and children with mild to moderate eczema lesions. *J Am Acad Dermatol* Mai. 2014;70(5).
32. Laforge P, Buxeraud J, Fougere É. La dermatite atopique, une pathologie particulièrement invalidante. *Actual Pharm*. déc 2019;58(591):20-3.

33. Matsunaga K, Katoh N, Fujieda S, Izuhara K, Oishi K. Dupilumab: Basic aspects and applications to allergic diseases. *Allergol Int.* avr 2020;69(2):187-96.
34. CT-16605\_DUPIXENT\_PIC\_INS\_avis3\_CT16605.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16605\\_DUPIXENT\\_PIC\\_INS\\_avis3\\_CT16605.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16605_DUPIXENT_PIC_INS_avis3_CT16605.pdf)
35. Schmutz JL. Risques de conjonctivite avec le dupilumab (Dupixent®). *Ann Dermatol Vénéréologie.* août 2018;145(8-9):556-8.
36. CT-19376\_RINVOQ\_PIC\_EI\_INS\_Avisd%CT19376.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19376\\_RINVOQ\\_PIC\\_EI\\_INS\\_Avisd%CT19376.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19376_RINVOQ_PIC_EI_INS_Avisd%CT19376.pdf)
37. Simpson EL, Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Lu N, Chen YF, Nunes FP, et al. Le baricitinib, un inhibiteur réversible des Janus kinases 1 et 2, administré par voie orale, dans le traitement de la dermatite atopique : réponse clinique dans les atteintes de la tête et du cou dans deux études de phase 3. *Ann Dermatol Vénéréologie.* déc 2020;147(12):A351-2.
38. olumiant\_03022021\_synthese\_ct18912.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/olumiant\\_03022021\\_synthese\\_ct18912.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/olumiant_03022021_synthese_ct18912.pdf)
39. Darrigade AS. Traitements topiques et photothérapie dans la dermatite atopique. *Ann Dermatol Vénéréologie* Déc. 2019;146(12).
40. Dupin N. Pustulose de Kaposi-Juliusberg [Internet]. Elsevier; 2014. p. 333-4. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294732843000600>
41. Ammar M, Souissi-Bouchlaka C, Gati A, Zaraa I, Bouhaha R, Kouidhi S, et al. Le psoriasis : physiopathologie et immunogénétique. *Pathol Biol.* févr 2014;62(1):10-23.
42. Richard-Lallemant MA. État des lieux sur le psoriasis du cuir chevelu. *Ann Dermatol Vénéréologie.* mai 2009;136:S34-8.
43. Orsmond A, Bereza-Malcolm L, Lynch T, March L, Xue M. Skin Barrier Dysregulation in Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 7 oct 2021;22(19):10841.
44. Venereol AD. - Amatore - French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe.pdf. 2019.
45. Rajput A, Ware CF. Tumor Necrosis Factor Signaling Pathways. In: Bradshaw RA, Stahl PD, éditeurs. *Encyclopedia of Cell Biology* [Internet]. Waltham: Academic Press; 2016 [cité 24 mai 2023]. p. 354-63. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123944474300487>
46. Kluger N, Jegou MH. Psoriasis et phénomène de Koebner inversé après tatouage. *Ann Dermatol Vénéréologie.* janv 2018;145(1):48-9.
47. Misery L. Peau sensible et rosacée : cadre nosologique. *Ann Dermatol Vénéréologie.* sept 2011;138:S154-7.

48. Thiboutot D, Anderson R, Cook-Bolden F, Draelos Z, Gallo RL, Granstein RD, et al. Standard management options for rosacea: The 2019 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol*. juin 2020;82(6):1501-10.
49. Schmutz JL. Signes cliniques de la rosacée. *Ann Dermatol Vénéréologie*. sept 2014;141:S151-7.
50. Zhou X, Su Y, Wu S, Wang H, Jiang R, Jiang X. The temperature-sensitive receptors TRPV4 and TRPM8 have important roles in the pruritus of rosacea. *J Dermatol Sci*. nov 2022;108(2):68-76.
51. Cribier B. Physiopathologie de la rosacée. *Ann Dermatol Vénéréologie*. sept 2014;141:S158-64.
52. Yamasaki K, Gallo RL. Rosacea as a Disease of Cathelicidins and Skin Innate Immunity. *J Investig Dermatol Symp Proc*. déc 2011;15(1):12-5.
53. Ionescu MA, Branka JE, Mekideche K, Lefevre L. La cathélicidine LL-37 et l'induction des cytokines pro-inflammatoires IL-6, IL-17 et IL-23 dans les kératinocytes humains in vitro. *Ann Dermatol Vénéréologie - FMC*. déc 2021;1(8):A342.
54. Reinholz M, Ruzicka T, Steinhoff M, Schaller M, Gieler U, Schöfer H, et al. Pathogenesis and clinical presentation of rosacea as a key for a symptom-oriented therapy. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges*. 2016;14(S6):4-15.
55. Czernielewski DJ. Rosacée : où en sommes-nous ? *Rev MÉDICALE SUISSE*. 2016;
56. Holmes AD. Potential role of microorganisms in the pathogenesis of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. déc 2013;69(6):1025-32.
57. Toubel G, Lavogiez C, Le Duff F. Vasculaire et laser : quels dispositifs pour quelles indications ? *Ann Dermatol Vénéréologie*. juin 2015;142(6-7):S324.
58. Baró CJ, Gómez R, Serrat A. CO2 Laser for the Treatment of Rhinophyma. *Acta Otorrinolaringol Engl Ed*. janv 2015;66(1):61-2.
59. Cisse M, Maruani A, Bré C, Domart P, Jonville-Bera AP, Machet L. Rosacée fulminante au début d'une grossesse par fécondation in vitro et transfert d'embryons (FIVETE). *Ann Dermatol Vénéréologie*. oct 2008;135(10):675-8.
60. Dréno B. Maladies des glandes sébacées – Acné.
61. Auffret N. Avancées physiopathologiques dans l'acné. *Ann Dermatol Vénéréologie*. nov 2010;137:S52-6.
62. Ma Y, Chen Q, Liu Y, Wang Q, Huang Z, Xiang L. Effects of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy on TLRs in acne lesions and keratinocytes co-cultured with *P. acnes*. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. sept 2016;15:172-81.
63. Floret D. Varicelle et zona de l'enfant. *J Pédiatrie Puériculture*. avr 2020;33(2):52-68.
64. Chevalier L, Fougere E. Prévention et prise en charge de la varicelle en pédiatrie. *Actual Pharm*. juin 2020;59(597):24-6.

65. Ch\_6\_Nervous\_System.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2023]. Disponible sur: [http://images.pcmac.org/SiSFiles/Schools/CA/SMJUHSD/PioneerValleyHigh/Uploads/Forms/Ch\\_6\\_Nervous\\_System.pdf](http://images.pcmac.org/SiSFiles/Schools/CA/SMJUHSD/PioneerValleyHigh/Uploads/Forms/Ch_6_Nervous_System.pdf)
66. JNI2010-Alain.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/JNI10/symposium/JNI2010-Alain.pdf>
67. Cours 18 : Virus des fièvres éruptives chez l'enfant [Internet]. [cité 25 mai 2023]. Disponible sur: <https://m.20-bal.com/doc/56/index.html>
68. Thabet F, Durand P, Chevret L, Fabre M, Debray D, Brivet M, et al. Syndrome de Reye sévère : à propos de 14 cas pris en charge dans une unité de réanimation pédiatrique pendant 11 ans. *Arch Pédiatrie*. juin 2002;9(6):581-6.
69. ct021158.pdf [Internet]. [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct021158.pdf>
70. Lang PO, Ferahta N. Recommandations pour le traitement et la prévention du zona et des douleurs associées chez la personne âgée. *Rev Médecine Interne*. janv 2016;37(1):35-42.
71. Carole - 2016 - Haute Autorité de santé.pdf [Internet]. [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-05/rapport\\_hvzv\\_me\\_vd.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-05/rapport_hvzv_me_vd.pdf)
72. Blin A. Vaccination contre la varicelle et le zona. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. janv 2023;140(1):i.
73. Alareeki A, Osman AMM, Khandakji MN, Looker KJ, Harfouche M, Abu-Raddad LJ. Epidemiology of herpes simplex virus type 2 in Europe: systematic review, meta-analyses, and meta-regressions. *Lancet Reg Health - Eur*. févr 2023;25:100558.
74. Malkin JE. Seroprevalence of HSV-1 and HSV-2 infection in the general French population. *Sex Transm Infect*. 1 juin 2002;78(3):201-3.
75. Milpied B, Janier M, Timsit J, Spenatto N, Caumes E, Chosidow O. Herpes génital. *Ann Dermatol Vénérologie*. nov 2016;143(11):729-33.
76. Šudomová M, Berchová-Bímová K, Mazurakova A, Šamec D, Kubatka P, Hassan STS. Flavonoids Target Human Herpesviruses That Infect the Nervous System: Mechanisms of Action and Therapeutic Insights. *Viruses*. 13 mars 2022;14(3):592.
77. Stahl JP. Les méningo-encéphalites herpétiques Herpes simplex meningitis and encephalitis. *Pathol Biol*. 2002;
78. Salomon A, Delanghe F, Jeanjean P. Une méningo-encéphalite herpétique après chirurgie lombaire : à propos d'un cas. *Ann Fr Anesth Réanimation*. oct 2010;29(10):732-5.
79. Agbo-Godeau S, Guedj A. Mycoses buccales. *EMC - Stomatol*. mars 2005;1(1):30-41.
80. Couic-Marinier F, Pillon F. Prise en charge d'une mycose vaginale. *Actual Pharm*. sept 2017;56(568):14-6.

81. onychomycoses.pdf [Internet]. [cité 14 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.sfdermato.org/upload/recommandations/onychomycoses-ea897f8482d176d93ec53661dbea2561.pdf>
82. Corp P. Diagnostic Type de Peau : comment l'IA détecte les différents types de peau | PERFECT [Internet]. [cité 25 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.perfectcorp.com/fr/business/blog/ai-skincare/comment-ia-fournit-un-diagnostic-de-peau-pour-detecter-les-differents-types-de-peau>
83. Richard MA, Corgibet F, Dupin N, Beylot-Barry M, Chaussade V, Philippe C, et al. La peau des Français. Analyse des caractéristiques de notre peau à partir de l'étude Objectifs Peau. Ann Dermatol Vénéréologie. déc 2017;144(12):S108-9.
84. aureliecamus. À quoi servent les micelles de mon eau micellaire ? | Eau Thermale Jonzac® [Internet]. Eau Thermale Jonzac. 2018 [cité 25 mai 2023]. Disponible sur: <https://eauthermalejonzac.com/2018/07/27/a-quoi-servent-les-micelles-de-mon-eau-micellaire/>
85. Stoebner-Delbarre A, Defez C, Borrel E, Sancho-Garnier H, Sancho-Garnier H, Guillot B. Programmes de prévention des cancers cutanés. Ann Dermatol Vénéréologie. sept 2005;132(8-9):641-7.
86. Pourquoi certains bronzent plus que d'autres ? C'est à cause du phototype [Internet]. [cité 25 mai 2023]. Disponible sur: <https://mysunmarket.com/blog/sante-prevention/pourquoi-certains-bronzent-plus-que-dautres/>
87. Prévention solaire : adoptez les bons gestes cet été [Internet]. [cité 25 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr/fr/prevention-solaire-adoptez-les-bons-gestes-cet-ete>

## Résumé

La peau, organe complexe et crucial, requiert une attention particulière pour préserver ses fonctions et son intégrité. Elle joue un rôle essentiel en tant que barrière protectrice et est impliquée dans diverses fonctions physiologiques, telles que la cicatrisation, la thermorégulation, les fonctions métaboliques et sensorielles, et intervient dans les interactions sociales.

Cependant, de nombreuses pathologies peuvent perturber son équilibre et entraîner des conséquences significatives. Dans cette thèse, j'ai choisi de présenter les pathologies, qui selon moi, sont les plus fréquentes en Pharmacie d'Officine, notamment les affections inflammatoires comme la dermatite atopique, le psoriasis, la rosacée et l'acné, ainsi que les infections telles que la varicelle, le zona, l'herpès et les candidoses.

Il est crucial que le pharmacien dispose de compétences solides en dermatologie pour accompagner efficacement les patients dans la prise en charge de leurs pathologies cutanées, qui peuvent avoir un impact important sur leur qualité de vie.

En tant qu'expert en médicaments et en produits de santé, le pharmacien joue un rôle clé dans l'entretien et la protection de la peau, en adaptant les conseils et les produits aux besoins spécifiques de chaque individu.

## Mots clés

Physiologie ; Epiderme ; Derme ; Hypoderme ; Dermatite atopique ; Psoriasis ; Rosacée ; Acné ; Varicelle ; Zona ; Herpès ; Candidoses ; Hygiène ; Protection solaire ; Professionnels de santé ; Conseils ; Entretien ; Observance ; Traitements.



## SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant

Nom :

Prénom :

du Président du jury

Nom :

Prénom :