



HAL
open science

Étude évaluant l'efficacité du laser à colorant pulsé sur les télangiectasies du visage et du décolleté des patients suivis pour une sclérodermie systémique

Lucie Dupechez

► To cite this version:

Lucie Dupechez. Étude évaluant l'efficacité du laser à colorant pulsé sur les télangiectasies du visage et du décolleté des patients suivis pour une sclérodermie systémique. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03211850

HAL Id: dumas-03211850

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03211850v1>

Submitted on 29 Apr 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

UFR SANTÉ

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2019/2020

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 30 Novembre 2020

par

Mme Lucie DUPECHEZ

Née le 23/07/1991 à Fontenay-aux-Roses

TITRE DE LA THÈSE :

**ETUDE EVALUANT L'EFFICACITE DU LASER A COLORANT PULSE
SUR LES TELANGIECTASIES DU VISAGE ET DU DECOLLETE DES PATIENTS
SUIVIS POUR UNE SCLERODERMIE SYSTEMIQUE**

Président : Madame le Professeur Anne DOMPMARTIN

Membres : Monsieur le Professeur Achille AOUBA
Monsieur le Professeur Hervé BENATEAU
Madame Docteur Oriane LAFARGUE
Monsieur le Docteur Jonathan BOUTEMY

Directeur de thèse : Pr Anne DOMPMARTIN

Année Universitaire 2019/2020**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M. AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M. AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M. ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M. ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M. AOUBA Achille	Médecine interne
M. BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M. BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M. BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M. BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M. BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M. BROUARD Jacques	Pédiatrie
M. BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M. DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M. DAO Manh Thôn	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M. DEFER Gilles	Neurologie
M. DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M. DENISE Pierre	Physiologie
Mme DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
M. DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M. DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
Mme ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie

M. ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M. FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie et réanimation
M. GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie et réanimation
M. GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
Mme GUITTET-BAUD Lydia prévention	Epidémiologie, économie de la santé et
M. HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M. HAMON Martial	Cardiologie
Mme HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M. HANOUCZ Jean-Luc	Anesthésie et réa. médecine péri-opératoire
M. HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
M. JOUBERT Michael	Endocrinologie
M. LAUNOY Guy prévention	Epidémiologie, économie de la santé et
M. LE HELLO Simon	Bactériologie-Virologie
Mme LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M. LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M. LUBRANO Jean	Chirurgie viscérale et digestive
M. MAHE Marc-André	Cancérologie
M. MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M. MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M. MARTINAUD Olivier	Neurologie
M. MAUREL Jean	Chirurgie générale
M. MILLIEZ Paul	Cardiologie
M. MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M. MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M. NORMAND Hervé	Physiologie
M. PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M. QUINTYN Jean-Claude	Ophtalmologie
Mme RAT Anne-Christine	Rhumatologie
M. RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile

M. REPESSE Yohann	Hématologie
M. REZNIK Yves	Endocrinologie
M. ROD Julien	Chirurgie infantile
M. ROUPIE Eric	Médecine d'urgence
Mme THARIAT Juliette	Radiothérapie
M. TILLOU Xavier	Urologie
M. TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
M. TROUSSARD Xavier	Hématologie
Mme VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M. VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M. VIVIEN Denis	Biologie cellulaire

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

M. DE LA SAYETTE Vincent	Neurologie
Mme	DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne
Dermatologie	
M. GUILLAUME Cyril	Médecine palliative
M. LE BAS François	Médecine Générale
M. SABATIER Rémi	Cardiologie

PRCE

Mme LELEU Solveig	Anglais
--------------------------	---------

PROFESSEURS EMERITES

M. HURAUULT de LIGNY Bruno	Néphrologie
Mme KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M. LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et
prévention	
M. LEPORRIER Michel	Hématologie
M. VIADER Fausto	Neurologie

Année Universitaire 2019/2020**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M. ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
Mme BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M. BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M. BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M. COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M. CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme DUPONT Claire	Pédiatrie
M. ÉTARD Olivier	Physiologie
M. GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M. GRUCHY Nicolas	Génétique
M. GUÉNOLÉ Fabian	Pédopsychiatrie
M. HITIER Martin	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M. ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M. JUSTET Aurélien	Pneumologie
Mme KRIEGER Sophie	Pharmacie
M. LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M. MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M. SESBOÛÉ Bruno	Physiologie
M. TOUTIRAIS Olivier	Immunologie
M. VEYSSIERE Alexis	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme ABBATE-LERAY Pascale	Médecine générale
M. COUETTE Pierre-André	Médecine générale
Mme NOEL DE JAEGHER Sophie	Médecine générale
M. PITHON Anni	Médecine générale
M. SAINMONT Nicolas	Médecine générale
Mme SCHONBRODT Laure	Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES EMERITES

Mme DEBRUYNE Danièle	Pharmacologie fondamentale
Mme DERLON-BOREL Annie	Hématologie
Mme LEPORRIER Nathalie	Génétique

Remerciements

A Mme le Pr Anne Domp martin,

Qui m'a fait l'honneur de diriger mon travail au cours de ces trois dernières années. Qu'elle reçoive ici toute ma reconnaissance et ma sincère gratitude. Merci également de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse.

A Mr le Pr Achille Aouba,

Qui m'a fait l'honneur de faire partie du jury de cette thèse. Qu'il reçoive ici l'expression de ma sincère gratitude.

A Mr le Pr Hervé Benateau,

Qui m'a fait l'honneur de faire partie du jury de cette thèse. Qu'il soit assuré de toute ma sincère reconnaissance. Petite pensée pour les consultations du mercredi qui m'ont laissée admirative face à votre grande humanité. Cela a été un réel plaisir de travailler avec vous.

A Mr le Pr Jean-Jacques Parienti, pour ses conseils précieux, son analyse statistique et la note d'humour qu'il a su apporter à nos entretiens. Qu'il reçoive ici l'expression de ma sincère gratitude.

A Mr le Dr Jonathan Boutemy,

Qui m'a fait l'honneur d'être rapporteur de ce travail. Je le remercie pour son accessibilité, sa gentillesse, ses conseils. Qu'il reçoive ici l'expression de toute ma reconnaissance.

A Mr le Dr Nicolas Martin Silva,

Qui m'a fait l'honneur d'être rapporteur de ce travail. Qu'il reçoive ici l'expression de toute ma reconnaissance.

A Mme le Dr Oriane Lafargue,

Qui m'a fait l'honneur de m'accompagner dans ce travail dans l'écriture du protocole fastidieux et dans la relecture de ce travail avec des soirées intenses pour toi. Merci d'avoir consacré ce temps pour moi.

A Mr Emilien Ezine,

Qui m'a fait l'honneur de m'accompagner dans ce travail. Merci pour m'avoir apporté l'aide dont j'avais besoin et d'avoir incarné l'observateur. Je te remercie grandement pour l'aide que tu m'as apportée pour ce travail.

A Mme le Dr Marie Cuchet,

Qui m'a fait l'honneur de m'accompagner dans la relecture de ce travail. Qu'elle reçoive ici toute ma reconnaissance et ma gratitude. Sache que tu m'as bien aidée bien alors je t'adresse un grand « Merci ».

Aux Dr Laure Césaire, Dr Dima Haidar, Dr Morgane Barreau, Dr Maryse Michel qui m'ont fait l'honneur de participer à ma thèse.

A toute ma famille qui m'a toujours soutenue dans mes études et plus encore, dans ma vie. Je leurs suis éternellement reconnaissante.

Abréviations

ACR- American College of Rheumatology

ANSM- Agence nationale de sécurité du médicament

ALD- Affection longue durée

ASWAP- Adapted Satisfaction with Appearance Scale

CJP- Critère de jugement principal

CTCAE- Common Terminology Criteria for Adverse Events

CTGF- *Connective tissue growth factor*

CVF- Capacité vitale fonctionnelle

DDP- Débitmètre de pointe

DLCO- Capacité de diffusion du monoxyde de carbone

EPCs- *Endothelial progenitor cells*

ET-1- *Endotheline-1*

ETP- Education thérapeutique du patient

EULAR- European League Against Rheumatism

EVA- Échelle visuelle analogique

HADS- Hospital Anxiety and Depression Scale

HHT- Télangiectasie hémorragique héréditaire

HTAP- Hypertension artérielle pulmonaire

IPL- Lumière intense pulsée

LCP- Laser colorant pulsé

MEC- Matrice extracellulaire

MRO- Maladie de Rendu Osler

Nb- Nombre

NSN- Nombre de sujets nécessaires

PDGF- *Platelet-Derived Growth Factor*

PDL- *Pulsed dye laser*

QQPLOT- diagramme Quantile-Quantil

RGO- Reflux gastro-œsophagien

ScS- Sclérodémie Systémique

SFD- Société française de dermatologie

TA- Télangiectasie(s)

TIMP- *Tissue inhibitor metalloproteases*

TGF- Transforming Growth Factor

T-Score- Télangiectasie score

VEGF- *Vascular Endothelial Growth Factor*

FIGURES :

Figure 1 - Exemple de télangiectasies (TA) chez un patient atteint de ScS	4
Figure 2 - Structure d'un laser	10
Figure 3 - Chromophores biologiques cutanés et types d'UV absorbé	11
Figure 4 - Sélection des paramètres LASER	13
Figure 5 - Ciblage des télangiectasies du visage à l'aide du logiciel PAINT	19
Figure 6 - Évaluation photographique avant/après quatre séances de LCP	27
Figure 7 - Exemple d'hypopigmentation chez une patiente traitée par LCP	44
Figure 8 - Exemple de purpura post séance chez une patiente traitée par LCP	45

TABLEAUX :

Tableau 1 - Critères de classification EULAR/ACR 2015 de la ScS	2
Tableau 2 - Critères d'activité de la ScS validés par EUSTAR	18
Tableau 3 - Paramètres laser utilisés dans notre étude	18
Tableau 4 - Caractéristiques des patients	25
Tableau 5 - Nombre initial et final de TA	26
Tableau 5 - Bis - Niveau d'accord de l'investigateur et de l'observateur (ICC)	31
Tableau 6 - T-Score	33
Tableau 7 - Évaluation de la qualité de vie	34
Tableau 8 - Répartition des réponses des patients et du comité d'adjudication	35
Tableau 8 bis - Occurrence des accords et désaccords entre les patients et le comité	36
Tableau 9 - Tableau d'effectif des effets indésirables selon le grade CTCAE	37
Tableau 10 - EVA : immédiate et retardée post séance	37
Tableau 11 - Baisse du nombre de TA et caractéristiques patients	38

SCHEMAS :

Schéma 1 - Liens possibles entre les anomalies endothéliales et la fibrose dans la sclérodermie systémique d'après M. Trojanowska	5
Schéma 2 - Schéma simplifié de la voie du TGF- β	8

GRAPHIQUES :

Graphique 1 - Diminution du nombre de TA patient par patient et situation moyenne, observée par l'investigateur29

Graphique 2 - Nuage de points du nombre de TA finales selon le nombre de télangiectasies initiales30

Graphique 3 - QQ plot - Skindex initial et final35

Sommaire

INTRODUCTION	1
Sclérodémie systémique	1
Télangiectasies (TA) dans la ScS : épidémiologie et impact sur la qualité de vie	2
Physiopathologie de la ScS et des TA	4
Généralités sur le laser à colorant pulsé (LCP)	10
Traitement des TA par LCP dans la littérature	15
MATERIELS ET METHODES	16
Population	16
Données laser	18
Mesure des résultats	19
Calcul d'effectif et plan d'analyse statistique	22
RESULTATS	24
Caractéristiques démographiques	25
Évaluation du critère de jugement principal et du critère de jugement secondaire "diminution du nombre de TA par l'observateur"	26
Évaluation des autres critères de jugement secondaires	34
Association entre baisse du nombre de TA et caractéristiques patients	39
DISCUSSION	39
CONCLUSION	46
REFERENCES : Les figures, tableaux, schémas	48
BIBLIOGRAPHIE	51

INTRODUCTION :

1. Sclérodémie systémique (ScS) :

La sclérodémie systémique (ScS) est une maladie rare du tissu conjonctif caractérisée par des lésions micro-vasculaires, des anomalies immunologiques spécifiques et une fibrose de la peau et des organes internes (ex: cardio-pulmonaire, rénal, articulaire) qui nécessite une prise en charge pluridisciplinaire en raison du risque vital et fonctionnel (1).

L'atteinte du visage est fréquente au cours de la sclérodémie systémique (ScS) : télangiectasies (TA), rhagades péribuccales, lèvres amincies, troubles pigmentaires. **L'aspect esthétique de la maladie est cependant peu abordé en consultation, les atteintes systémiques conditionnant la gravité de la maladie et priorisant la prise en charge.**

La ScS touche plus souvent les femmes (trois à huit femmes pour un homme), et présente un pic de fréquence entre 45 et 64 ans. Selon les études, la prévalence de la ScS varie entre 7 et 500 patients par million d'habitants (2).

Comme pour de nombreuses affections dites multifactorielles, c'est l'interaction d'évènements environnementaux, professionnels avec un terrain génétique de susceptibilité qui contribuent au développement de cette maladie.

Selon LeRoy et co. (1988-2001), on classe les sclérodémies systémiques en trois principaux phénotypes :

- **Sclérodémie systémique cutanée diffuse**, si la sclérose cutanée remonte au-dessus des coudes et/ou des genoux ;
- **Sclérodémie systémique cutanée limitée**, si la sclérose cutanée ne remonte pas au-dessus des coudes et des genoux ;
- **Sclérodémie systémique *sine scleroderma*** en l'absence de sclérose cutanée.

Les doigts boudinés, la sclérose de la peau, les télangiectasies, le phénomène de Raynaud et ses complications (ulcères pulpaire ou cicatrices pulpaire) font partie des critères de classification de la ScS validés par la classification ACR/EULAR (Tableau 1) en 2015 (3). Ces critères, qui associent critères cliniques, immunologiques et capillaroscopiques, permettent un diagnostic et une prise en charge plus précoce, à un stade précédant la fibrose irréversible et les atteintes viscérales. Dans cette classification, un score de 9 points autorise le diagnostic de ScS en l'absence d'autre connectivité et de syndrome sclérodémiforme.

Tableau 1 : Critères de classification EULAR/ACR 2015 de la ScS :

Domaine	Critères *	Score #
Épaississement cutané (ne tenir compte que du score le plus élevé)	Épaississement cutané des doigts des mains s'étendant au-delà des articulations MCP	9
	Doigts boudinés	2
	Atteinte des doigts ne dépassant pas les articulations MCP	4
Lésions pulpaire (ne tenir compte que du score le plus élevé)	Ulcères pulpaire digitaux	2
	Cicatrices déprimées	3
	Télangiectasies	2
	Anomalies capillaroscopiques	2
	Atteinte pulmonaire	2
	Phénomène de Raynaud	3
Anticorps spécifiques de la ScS	Anti-topoisomérase I	3
	Anticorps anticentromères	
	Anti-ARN polymérase de type III	

2. Télangiectasies dans la ScS : épidémiologie et impact sur la qualité de vie :

Les télangiectasies sont une caractéristique clinique de la ScS et font partie des critères diagnostiques comme le montre le tableau 1. Leur apparition est corrélée à la présence de l'anticorps anti-centromère (4).

Sur le plan histologique, elles correspondent à des veinules post-capillaires dilatées situées dans le derme papillaire et réticulaire superficiel de la peau (5).

Les télangiectasies s'effacent à la vitro-pression.

Elles sont fréquentes dans la ScS, touchent 40 à 70 % des patients, se situent le plus souvent sur le visage, les lèvres, la muqueuse buccale et les mains, mais peuvent être réparties sur le tronc supérieur et les extrémités inférieures (5–8).

Plus d'un tiers des patients présentent plus de 10 lésions sur les mains ou le visage, et 25 % ont des télangiectasies de plus de 5 mm de diamètre (9).

Un nombre important de télangiectasies a été corrélé à plusieurs caractéristiques de la vascularopathie de la ScS, notamment l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), l'embolie pulmonaire, les anomalies microvasculaires de la peau (ulcères digitaux) et l'atteinte rénale (7–11).

Les patients atteints de télangiectasies sont plus susceptibles d'être insatisfaits de leur apparence et peuvent souffrir d'une moins bonne image de soi, tant sur le plan publique que privé (12). Les patients décrivent souvent les TA comme un rappel persistant de leur maladie chronique.

Une étude récente a mis en évidence que 10 % des patients atteints de ScS présentant des TA évoquent des difficultés professionnelles en rapport avec ce symptôme cutané, contrastant avec le faible impact fonctionnel de ce symptôme (13).

Ces difficultés traduisent l'importance que le préjudice esthétique peut avoir dans le travail (remarques désagréables de l'entourage professionnel, du public accueilli, et suspicion d'alcool-dépendance sont autant de retentissements de ce symptôme).

De plus, celles-ci sont plus difficilement camouflées par le maquillage appelé « cosmétique ». Il est donc important de pouvoir proposer un traitement.

Des études ont montré que les pathologies dermatologiques affectent considérablement la qualité de vie dont la mesure est plutôt difficile (14).

Pour la santé mondiale, la qualité de vie est la « perception individuelle de la position de chacun dans la vie selon le contexte du système culturel et les valeurs dans lesquelles on vit ainsi que par rapport à ses objectifs, attentes, normes et préoccupations ».

De nombreux questionnaires en vue d'évaluer la qualité de vie ont été conçus spécifiquement pour des patients souffrant d'affections cutanées.

Le Skindex est l'un de ces instruments (15). Il a été développé et conçu pour mesurer spécifiquement la qualité de vie en dermatologie (16,17) .

Figure 1 : Exemple de télangiectasies chez un patient atteint de ScS :



3. Physiopathologie de la ScS et des TA :

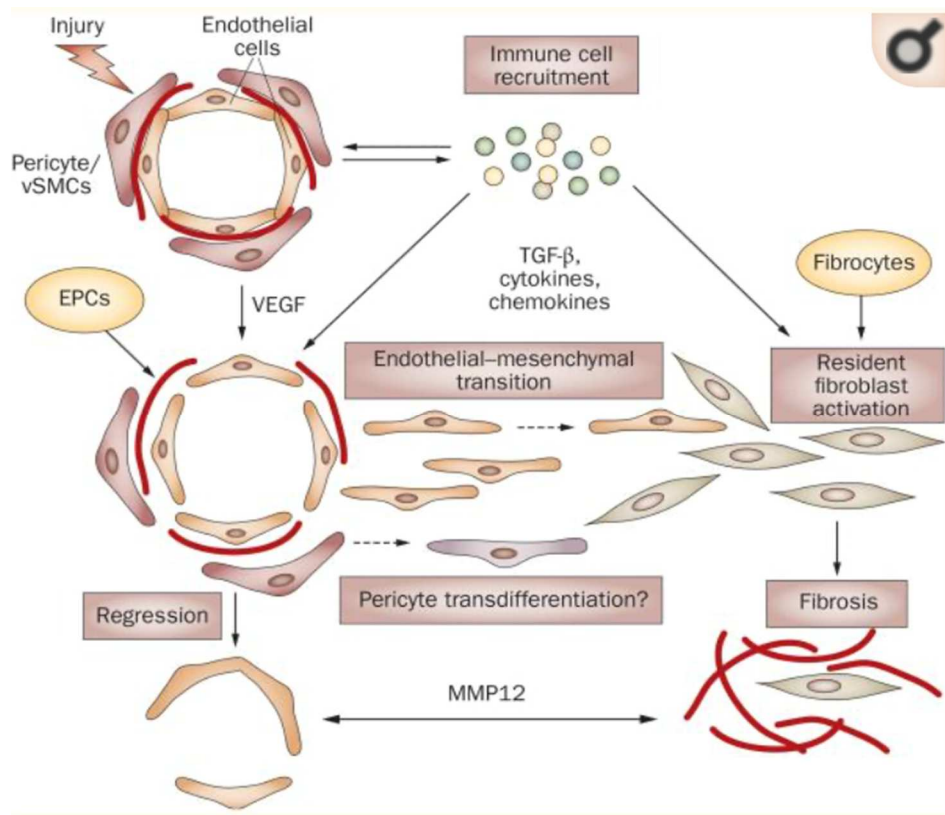
a) Vasculopathie et fibrose :

La sclérodémie systémique (ScS) est une maladie auto-immune du tissu conjonctif caractérisée par un dysfonctionnement de la micro-vascularisation dermique et par une accumulation de protéines de la matrice extracellulaire (MEC) dans les tissus atteints. Ce dysfonctionnement entraîne des modifications du métabolisme cellulaire et la génération des formes réactives de l'oxygène (FRO) par les mécanismes d'ischémie-reperfusion. Une apoptose précoce des cellules endothéliales entraîne une perte d'intégrité de la barrière endothéliale.

Ce dysfonctionnement de l'endothélium a pour conséquences le recrutement de cellules inflammatoires, une modification de l'équilibre coagulation/fibrinolyse, et des anomalies du tonus vasculaire. De plus, les anomalies endothéliales peuvent contribuer au phénomène de fibrose de la ScS (18–21).

M.Trojanowska et co. (22) évoquent un lien possible entre la vasculopathie et la fibrose dans la ScS (Schéma 1).

Schéma 1 : Liens possibles entre les anomalies endothéliales et la fibrose dans la sclérodémie systémique d'après M. Trojanowska (17) :



EPCs : endothelial progenitor cells.

La physiopathologie de la sclérodémie systémique est assez complexe, mais elle est caractérisée par trois éléments principaux :

- 1. Une hyperactivité des fibroblastes**, génétiquement prédisposés, responsables d'une synthèse excessive de collagène et d'autres éléments de la matrice extra-cellulaire (élastine, fibronectine, glycosaminoglycanes...). Ces fibroblastes semblent échapper aux mécanismes de rétrocontrôle et peuvent résister à l'apoptose (23,24).
- 2. Une activation des cellules endothéliales** qui secrètent des cytokines et des facteurs de croissance capables d'activer les fibroblastes.
- 3. Une réaction immunitaire** caractérisée par l'activation de différentes cellules immunitaires (macrophages, mastocytes, lymphocytes, plaquettes) capables d'activer les fibroblastes, mais aussi les cellules endothéliales (25).

Ce sont les mécanismes qui mènent aux dysfonctionnements fibroblastique et endothélial qui sont les plus difficiles à comprendre. La principale difficulté est de savoir quels sont les phénomènes inducteurs qui relient les trois composantes essentielles de la pathogénie de la sclérodermie et comment ils s'établissent.

Cette dérégulation est liée à des **facteurs génétiques** (gènes HLA DR1-3-4, gènes des cytokines pro-fibrosantes comme le TGF- β , gènes de la matrice extracellulaire comme la fibrilline), mais aussi des **facteurs d'environnement infectieux** (ex : herpès virus, parvovirus B19, Helicobacter pylori) **et/ou toxiques** (ex : bléomycine, silice, solvants).

Cette dérégulation se traduit par une production excessive des médiateurs participant à la fibrose et à l'inflammation : le *transforming growth factor beta* (TGF- β), le *connective tissue growth factor* (CTGF), l'endotheline 1, le TNF α et d'autres cytokines et chémokines (IL-8, MCP1) ou facteurs de croissance (PDGF) (23,24). Ces cellules vont produire un excès de collagène et des composés de la matrice extracellulaire (fibronectine, laminine, élastine) combinés avec un défaut de leur catabolisme.

Ce déséquilibre s'explique par une synthèse excessive de métallo protéases insuffisamment inhibées par leur TIMP (*tissue inhibitor MMP*). Ces cellules, qui expriment des adhésines (ICAM1), HLA DR et les récepteurs du TGF- β , ne sont pas sensibles au rétrocontrôle exercé par des fragments de collagène et échappent partiellement à l'apoptose.

L'évolution des lésions conduit à une raréfaction capillaire, **à un épaississement de la paroi des vaisseaux en raison d'une prolifération intimale** et des cellules musculaires lisses, et finalement à l'oblitération des petits vaisseaux qui est responsable d'une hypoxie et d'un stress oxydatif (25).

Les mécanismes biologiques précis responsables du développement des TA sont actuellement peu connus mais pourraient également être l'une des manifestations vasculaires de la ScS (8,10,18,19).

Elles pourraient être favorisées par une tentative d'augmentation locale de la perfusion sanguine des tissus hypoxiques par la stimulation de l'angiogenèse via l'augmentation des taux sériques d'endogline du récepteur TGF- β (5).

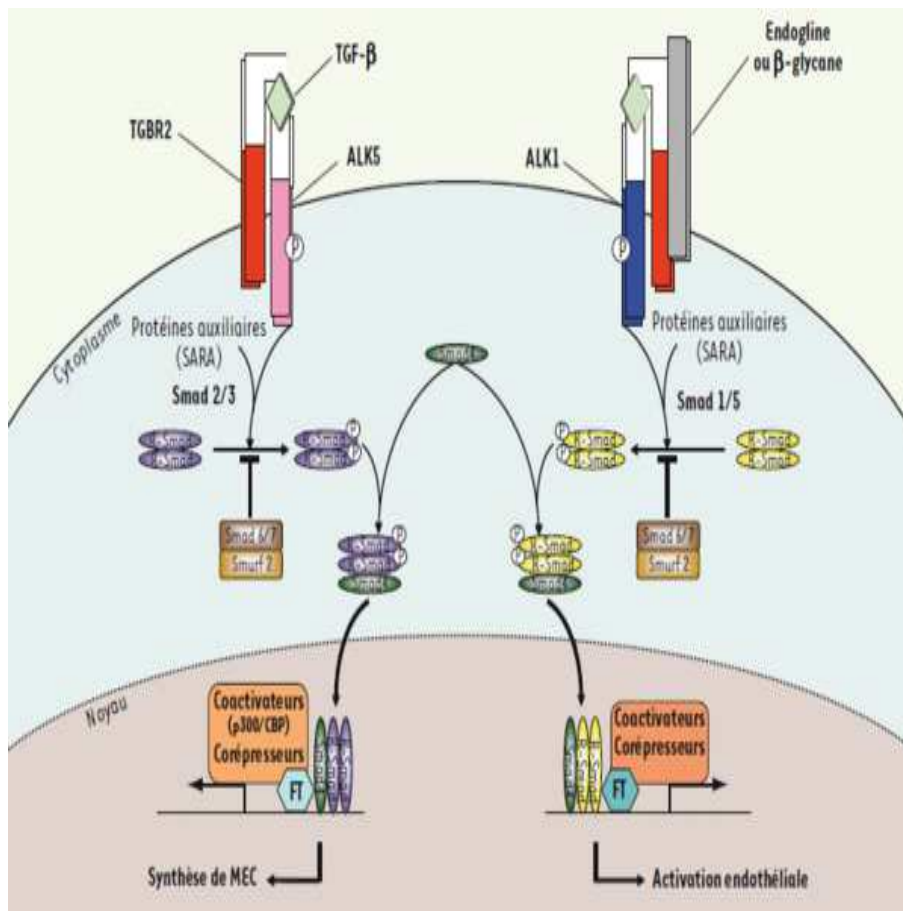
b) Mécanisme d'angiogenèse via TGF- β et VEGF :

Chez les patients atteints de ScS, le VEGF et l'endogline soluble semblent être des marqueurs de la vasculopathie (20,21,26).

Le TGF- β a un rôle anti-angiogénique en interagissant avec le récepteur hétérodimérique ALK5/TGFR2 et un rôle pro-angiogénique en se liant au récepteur ALK1/TGFR2. L'endogline, une protéine membranaire, facilite la liaison du TGF- β avec ALK-1/TGFR2. Son absence, diminue l'angiogenèse, stimule les processus pro-fibrosants et augmente la production d'endothéline-1 (ET-1), un puissant vasoconstricteur et inducteur de l'angiogenèse (27). Enfin, le TGF- β , intervient également dans l'augmentation de la production du VEGF-A et du VEGF165b (28).

La voie du VEGF est composée de cinq types de VEGF (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, Placental growth factor ou PlGF) capables de lier 3 récepteurs différents (VEGFR1, 2 et 3). En se liant au VEGFR2, il promeut l'angiogenèse, alors que VEGFR1 et sa forme soluble (sVEGFR1) diminuent l'angiogenèse en séquestrant VEGF-A (29).

Schéma 2 : Schéma simplifié de la voie du TGF- β :



Après la liaison du TGF- β avec son récepteur de type II, celui-ci s'hétérodimérise avec un récepteur de type I (ALK1 ou ALK5). Les R-Smad, recrutées par des protéines auxiliaires, vont alors être phosphorylées : Smad2/3 par ALK5 et Smad1/5 par ALK1. Ces R-Smad complexent Smad 4 puis migrent dans le noyau pour jouer leur rôle de facteur de transcription contrôlant l'expression des gènes matriciels pour la voie ALK5 et endothéliaux pour ALK1.

c) Rôle de l'endogline :

L'expression d'endogline sur les cellules endothéliales dermiques est augmentée chez les patients atteints de ScS. La signification fonctionnelle de cette augmentation est incertaine mais pourrait refléter l'activation endothéliale dans la ScS (21).

Un exemple corroborant le rôle de l'endogline dans l'activité d'hyperprolifération endothéliale est la maladie de Rendu-Osler.

La maladie de Rendu-Osler (MRO), ou télangiectasie hémorragique héréditaire (hereditary hemorrhagic telangiectasia, HHT), est une maladie génétique rare à transmission

autosomique dominante, à l'origine de multiples TA cutanéomuqueuses et malformations artérioveineuses viscérales (30,31).

La MRO est une dysplasie vasculaire caractérisée par une altération de l'angiogenèse, de transmission autosomique dominante, qui est responsable de TA diffuses cutanéomuqueuses.

Elle est liée à une anomalie de la signalisation cellulaire du Transforming Growth Factor beta (TGF- β) dans la cellule endothéliale. Celui-ci est un facteur de croissance régulant la phase de maturation de l'angiogenèse via le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). ALK1 et ENG (endogline) sont co-récepteur de la famille du TGF- β (figure 1). Les mutations de ces protéines sont responsables d'une dysrégulation avec production accrue de TGF- β et de VEGF conduisant à une angiogenèse exagérée aboutissant à la formation de vaisseaux anormaux (TA et malformations artérioveineuses) (32,33).

Cet exemple collabore l'hypothèse que les TA de la MRO ou de la ScS pourraient donc être en partie liées à un état de déséquilibre entre des facteurs pro-angiogéniques et anti-angiogéniques (32,34).

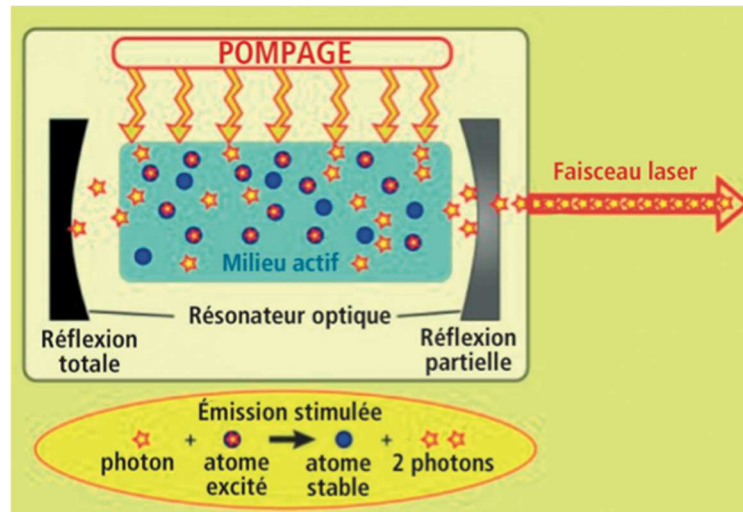
3. Généralités sur le laser :

Depuis plusieurs années, le traitement des télangiectasies bénéficie de l'apport de la thérapeutique laser.

Le laser, acronyme de "Light Amplification By Stimulated Emission of Radiation", est un amplificateur de la lumière visible et infrarouge (fonctionnant grâce à l'émission stimulée). Il est caractérisé par :

- Le milieu, qui peut être solide, liquide, semi-conducteur.
- L'amplificateur, qui est un ensemble d'atomes que l'on « pompe » dans un état excité au moyen d'une source d'énergie extérieure (autre laser, énergie électrique).
- Un élément stimulant ou déclenchant comme un rayonnement ou une lampe flash.
- Le rayonnement émis dans cet amplificateur, qui est rebouclé sur son entrée au moyen de deux miroirs, qui constituent une « cavité ».

Figure 2 : Structure d'un laser d'après Chardonneau J.M (cf tableau et figures) :



a) Spécificité de la lumière laser :

La lumière laser est :

- **monochromatique** : c'est-à-dire une seule longueur d'onde,
- **cohérente** : c'est-à-dire que les photons sont en phase dans le temps et l'espace,
- **monodirectionnelle** : ce qui correspond à un faible angle de divergence des photons,
- **de forte intensité** : correspondant à une énergie cumulée importante grâce à des photons synchronisés et une énergie pulsée.

b) Interaction du laser avec le tissu vivant :

Le laser agit par effet thermique sur les tissus biologiques (selon les quatre mécanismes d'interaction laser - tissus vivants J. M. Brunetaud) avec un processus complexe résultant de trois phénomènes distincts :

- 1- **Une conversion de lumière en chaleur : l'effet photothermique**, due à l'absorption de l'énergie photonique qui est convertie en agitation thermique des molécules cibles ou chromophores (figure 3). L'absorption est fonction du couple longueur d'onde du faisceau laser/longueur d'onde absorbée par le chromophore.

Figure 3 : Chromophores biologiques cutanés et types d'UV absorbé d'après Chardonneau J.M (cf tableaux et figures) :

Chromophores	Spectre d'absorption	Types d'UV absorbé
ADN	220-320 nm	UVC, UVB
Acide uronique	250-360 nm	UVC, UVB, UVA
Acide aminé aromatique	240-320 nm	UVC, UVB
Flavines	225-510 nm	UVC, UVB, UVA
Mélanines	250-700 nm	UVC, UVB, UVA
Caroténoïdes	300-500 nm	UVB, UVA
NADH, NADPH	260-400 nm	UVC, UVB, UVA
Hémoglobine	360-450 nm	UVA
Bilirubine	300-530 nm	UVB, UVA
Esters du rétinol	260-380 nm	UVC, UVB, UVA
7-dihydrocholesterol	270-315 nm	UVB

- 2- **Un transfert de chaleur** essentiellement par conduction de la source primaire de l'échauffement vers le tissu environnant ce qui crée un volume chauffé « secondaire » plus important. Ce volume secondaire est dépendant de la durée d'émission du laser et de la durée de relaxation thermique (= durée permettant une diminution de 50% de la température atteinte par la cible).
- 3- **Une réaction tissulaire** liée à la température et la durée d'échauffement.

c) La stratégie de la thérapie par laser :

Les paramètres du laser doivent être pris en compte avant le tir laser (figure 4).

La longueur d'onde : pour le vasculaire, le chromophore choisi est l'oxyhémoglobine. Il est dominant au-dessous de 600 nm. La profondeur de la pénétration du faisceau laser est liée à sa longueur d'onde. Plus les ondes sont courtes, moins elles descendent profondément. En dessous de 600 nm, l'oxyhémoglobine va entrer en compétition avec la mélanine dans l'épiderme entraînant un risque de brûlure.

L'effet d'un laser sur un tissu est corrélé à l'énergie qu'il va délivrer au tissu et dépend de trois paramètres :

- **La durée d'impulsion**
- **La taille du spot (et donc le diamètre du faisceau)**
- **La puissance de sortie délivrée ou la "fluence"**

La taille du spot repose essentiellement sur la profondeur tissulaire du vaisseau à traiter et sur la taille de la lésion traitée. La taille du spot de l'ordre de 7 à 10 mm, conduit à une meilleure pénétration de la lumière et est plus appropriée pour le traitement de vaisseaux profonds de grands diamètres.

La durée d'impulsion (ou temps d'exposition) conditionne la propagation de la chaleur en prolongeant l'effet thermique. **Si la durée d'impulsion est trop longue, la chaleur peut diffuser au-delà de la cible et entraîner des effets indésirables (EI) (ex : brûlures).**

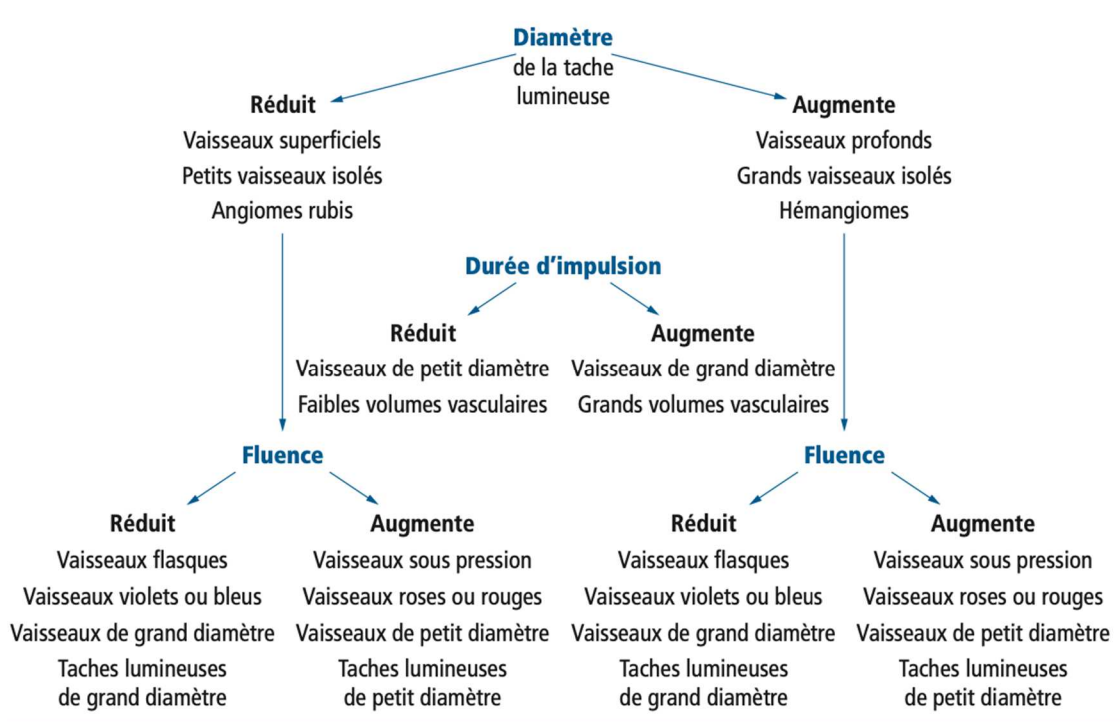
La taille des vaisseaux à traiter constitue le principal critère de sélection de la durée d'impulsion. Les impulsions courtes sont préférables pour les vaisseaux de petits diamètres. **Cependant des impulsions trop courtes induisent des risques de purpura résultant d'une mauvaise coagulation et de la lyse des vaisseaux. A l'inverse des durées d'impulsions trop longues peuvent causer des gonflements dus à l'accumulation de fluide interstitiel causée par une coagulation excessive.**

La fluence est la quantité de lumière ou d'énergie qui sort d'une surface d'un centimètre carré (cm²). Elle s'exprime en joules/cm² (J/cm²). Pour obtenir un bon résultat, un niveau minimal de fluence est nécessaire. Elle varie suivant la couleur de la veine. Pour les télangiectasies rouges, il faut augmenter la fluence ; la réduire sur les vaisseaux plus bleutés. **De façon**

générale, une fluence trop élevée peut provoquer un échauffement des tissus voisins, et une fluence trop basse est inefficace.

Le système « Cooling » ou refroidissement est intégré dans la pièce à main. Son utilisation permet de limiter les effets indésirables (brûlure avec érosions et croûtes épidermiques) et d'améliorer le confort du patient en diminuant la sensation de douleur lors du geste.

Figure 4 : Sélection des paramètres LASER :



Les **lasers à colorant pulsé** (LCP : 585-595 nm): leur spectre d'émission est de 595 nm pour les dernières générations d'appareils. Les LCP répondent au principe de la photo-thermolyse sélective (35,36) avec de brefs temps d'impulsion de 0.5 à 5 ms et l'apparition d'un purpura. Les améliorations successives ont porté sur l'allongement du pulse puis sur des modes de multi « micropulses » (trains de pulse). Par exemple, le **laser Cynergy de Cynosure®** permet l'amélioration du ratio efficacité/effets secondaires. Il s'agit du laser qui est utilisé dans notre étude.

Les diamètres de spot arrondis ou ovales varient de 5 à 12 mm. On peut traiter toute la pathologie vasculaire « rouge » (diffuse et télangiectasique) et certains vaisseaux des membres inférieurs de petits diamètres rouges ou violets.

Photothermolyse sélective : il s'agit d'une élévation brutale et pendant un temps très court de la température au niveau même du globule rouge, sans diffusion thermique en dehors de cette cible, pour provoquer une hyperpression brutale aboutissant à l'éclatement du vaisseau. On utilise des impulsions très intenses (20kW/cm², en général 6 à 8 J/ cm²) mais courtes. **La chaleur produite par l'absorption de l'hémoglobine (>> 100 °C) reste confinée dans le vaisseau avec augmentation de pression et éclatement du vaisseau d'où l'apparition du purpura (effet « pseudo-mécanique »)**. Ce purpura est gênant socialement, dure de 10 à 15 jours mais est plus « sûr », source de moins de risques « thermiques ».

d) La séance de laser à colorant pulsé :

Le médecin balaye la zone à traiter avec une pièce à main de 7 à 10 mm de diamètre, à la fréquence de 1 Hertz (1 tir/seconde).

Pour chaque séance de laser, des adaptations de valeur de taille du spot ou de la fluence ont été réalisées selon la réponse clinique et l'obtention d'un purpura selon l'appréciation du clinicien.

Il est habituellement recommandé aux patients d'utiliser une crème de protection solaire ainsi que l'application d'une crème cicatrisante pendant sept à dix jours après chaque séance de laser.

Le port de **lunettes de protection** est obligatoire pendant toute la durée du soin en raison du risque de kératite et d'uvéïte si le faisceau est dirigé sur l'œil.

Chaque séance dure en moyenne 15 à 30 minutes.

Le LCP est associé à des effets secondaires, notamment un purpura transitoire, un œdème et une hypo ou hyperpigmentation et plus rarement une cicatrice post inflammatoire.

4. Traitement des TA par LCP dans la littérature :

Le traitement par laser à colorant pulsé (LCP) est extrêmement efficace dans le traitement des télangiectasies, comme expliqué ci-dessus, basé sur la photo-thermolyse sélective des cibles vasculaires (35,36).

Si certaines études ont montré l'efficacité du laser colorant pulsé dans le traitement des télangiectasies (37,38), peu d'études les évaluent dans le cadre de la sclérodémie

systemique. Le laser à colorant pulsé (LCP: longueur d'onde 585 nm ou 595 nm, fluence 5-9 J/cm, taille du spot 5-7 mm, et durée d'impulsion 0,45-1,5 ms) a été étudié dans 2 études (39,40) pour traiter les télangiectasies liées à la ScS. Une étude pilote (40) sur huit patients atteints de ScS a rapporté une résolution des TA après un à quatre traitements par LCP qui s'est maintenue entre 6 et 24 mois.

Bien que les télangiectasies liées à la ScS semblent donc pouvoir être traitées par le laser colorant pulsé, elles paraissent plus résistantes que les télangiectasies spontanées. Ainsi, une étude rétrospective récente (41) a comparé le traitement par LCP des TA chez 16 patients atteints de ScS cutanée limitée à 20 témoins et a ainsi démontré qu'un plus grand nombre de traitements était nécessaire dans le bras de contrôle (3,24 contre 1,92 ; $p \leq 0,05$).

Une plus grande série de cas de 23 patients atteints de ScS traités par LCP a trouvé une moyenne de trois traitements nécessaires pour la résolution, mais une récurrence a été constatée chez deux patients à 6 mois et chez quatre à 18-36 mois (42). Malgré cela, les patients ont fait état d'une satisfaction globale élevée (moyenne de 8,75 sur une échelle de 0 à 10) et d'une tolérance au traitement (moyenne de 6,5 sur une échelle de 0 à 10). Les auteurs (41,42) ont suggéré que cette différence de réponse au traitement pourrait être liée à des différences structurelles (y compris des parois plus épaisses) entre les télangiectasies liées à la ScS et les télangiectasies sporadiques.

Ainsi, les études antérieures sont peu nombreuses (39–42), de petit effectif, et pour la majorité rétrospectives. Elles montrent que le LCP serait efficace sur ce type de TA mais que plus de séances seraient nécessaires comparées à des TA sporadiques.

L'objectif de cette étude était d'étudier l'efficacité du LCP dans une cohorte prospective en réalisant une comparaison intra-patient sur le nombre de TA du visage et du décolleté chez des patients atteints de ScS suivis au CHU de Caen.

Nos objectifs secondaires étaient l'évaluation de la diminution des TA par un observateur indépendant et par l'utilisation d'un T-Score, l'étude de la tolérance vis-à-vis du laser colorant pulsé et l'évaluation de la qualité de vie en lien avec cette amélioration esthétique. Nous avons également évalué la satisfaction des patients à l'issue de l'étude.

MATERIELS ET METHODES :

1. Population :

Nous avons réalisé une étude interventionnelle prospective non contrôlée (le patient étant son propre contrôle), mono-centrique (département de dermatologie et de médecine interne du CHU de Caen) : 21 patients étaient inclus de septembre 2019 à juin 2020.

Les patients étaient recrutés suite à un appel à la participation de l'étude auprès de patients suivi pour une ScS dans le service de médecine interne au CHU de Caen.

Des lettres d'information étaient envoyées expliquant les modalités de l'étude.

Le diagnostic de sclérodermie systémique était posé selon l'American College of Rheumatology (ACR)/ European League Against Rheumatism (EULAR), correspondant aux critères diagnostiques de la sclérodermie.

Les patients inclus devaient correspondre aux critères suivants : être majeur, présenter un diagnostic de sclérodermie systémique, des télangiectasies, du visage ou du décolleté, liées à la sclérodermie, avec un préjudice esthétique notable.

Les critères de non-inclusion comprenaient : une peau bronzée ou irritée, un patient non affilié au régime de la sécurité sociale, une grossesse en cours. En outre, pour une comparaison plus précise, les patients ayant subi un traitement au laser il y a moins d'un an ou ayant arrêté en cours d'étude avaient été exclus (leur cas et les motifs d'arrêt avaient été tout de même rapportés). Pendant la durée de l'essai, aucun autre traitement par laser n'était autorisé.

Le protocole de l'étude (n° 2019- A00814-53) était approuvé par l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament), ainsi que par le comité de protection des personnes sud méditerranée III (2019.05.07 _ 19.03.25.63608) faisant partie d'un protocole de recherche clinique en accord avec la législation française. Tous les participants avaient reçu une feuille d'information et aucun ne s'était opposé à la participation de l'étude. Chaque patient pris en photographie avait signé, avant l'inclusion, une feuille de consentement permettant l'utilisation de celles-ci dans un journal scientifique.

Les données cliniques des patients étaient collectées le jour de l'inclusion (n=21). La durée moyenne de l'inclusion était de 30 jours (du 1er au 31 août 2019), et la durée de suivi était de 10 mois (entre septembre 2019 et juin 2020).

Les données collectées rapportaient :

- l'âge, le sexe, le phototype cutané selon Fitzpatrick,
- les caractéristiques de la maladie : durée de la maladie (années), classification de la sclérodermie (limitée, diffuse, sine scleroderma), profil immunologique: anticorps (anti-centromère, anti-scl70+, anti-RNA-pol-III, anti-fibrillarine, th/to),
- l'évaluation de la sévérité de la sclérose cutanée évaluée par les médecins internistes référents (score RODNAN sur 51 : cf annexe graphiques et figures),
- les traitements systémiques de la sclérodermie (catégorisé ainsi : « aucun », « corticoïdes systémiques » et « immunosuppresseurs »),
- la présence d'un syndrome de Raynaud,
- un antécédent d'intoxication éthylique (considérée pathologique quand elle était supérieure à 20g/jour),
- un antécédent d'intoxication tabagique,
- la recherche d'une exposition professionnelle comportant un environnement chaud et humide,
- l'évaluation de l'activité de la maladie selon un indice d'activité de la sclérodermie systémique révisé par Valentini et al en 2016 et validé par the European Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR) (43).

Un indice d'activité pondéré de 10 points correspondait aux critères suivants : Δ -skin=1,5 (Δ =patient dont l'état s'est aggravé au cours du mois précédent), score de Rodnan >18=1,5, ulcères digitaux=1,5, ténosynovites fibreuses =2,25, protéine C-réactive >1 mg/dL=2,25 et capacité de diffusion du poumon pour le CO (DLCO) % : <70 % de la valeur attendue =1,0.

Un seuil de ≥ 2.5 a été trouvé pour identifier les patients présentant une maladie active.

L'évolution de l'indice était parallèle à celle de la MSS ($p=0,0001$) (tableau 2).

Tableau 2 : Critères d'activité de la ScS validés par EUSTAR :

REVISED EUSTAR INDEX

ITEM	WEIGHT
Δ-skin	1.5
Digital ulcers	1.5
Modified Rodnan skin score > 18 or for Modified Rodnan skin score up to 18	1.5
Tendon friction rubs	2.25
C-reactive protein > 1 mg/dl	2.25
DLCO < 70% of the predicted value	1.0

*DLCO: diffusing lung capacity for carbon monoxide

*EUSTAR: European Scleroderma trials and research group

Un "Cut-off" ≥ 2.5 a été identifié comme marqueur d'activité de la ScS.

2. Données laser :

Le laser choisi dans notre étude était un laser colorant pulsé Cynosure Multiplex© utilisant une longueur d'onde de 595 nm.

Concernant les paramètres utilisés dans notre étude (tableau 3) : tous les patients avaient reçu la même durée de pulse (ou temps d'exposition), à savoir 0,5ms. La taille de spot (surface irradiée par le laser) était de 7mm. La fluence (densité d'énergie ou fluence mesurée en J/cm² : énergie délivrée par cm²) moyenne des patients était de 7,67 J/Cm2 et ne variait pas beaucoup en fonction des individus (variance à 0,38). Toutefois, la fluence était diminuée sur le décolleté pour réduire le risque d'hypo ou d'hyperpigmentation.

Tableau 3 – Paramètres laser utilisés dans notre étude :

	Moyenne	Médiane	Minimum	Maximum	Variance
Durée pulse (ms)	0,5	0,5	0,5	0,5	-
Taille du spot (mm)	7	7	7	7	-
Fluence (J/cm2)	7,67	7,5	6,5	9	0,38

*Durée pulse : en milliseconde (ms)

*Taille spot : en millimètre (mm)

*Fluence : en joules par centimètre carré (J/cm2)

3. Mesures des résultats :

Quatre séances de traitement au laser étaient effectuées avec un intervalle de huit semaines, soit une durée totale de dix mois.

Des photographies numériques étaient prises des zones du visage (face, profil droit et gauche), et du décolleté (cou et partie supérieur du thorax), à l'inclusion et deux mois après la dernière séance de laser. La photographie numérique standardisée était réalisée à l'aide d'un appareil photo numérique au départ, à chaque visite de suivi, ainsi que deux mois après la dernière séance.

Les photographies étaient prises dans des conditions d'éclairage et de fond standardisées.

A l'inclusion et huit semaines après la quatrième séance de laser LCP, l'investigateur et un observateur indépendant (dermatologue) avaient calculé le nombre total de télangiectasies grâce aux photographies réalisées avant et après traitement sur le visage et le décolleté.

Ce calcul était réalisé par le ciblage de chaque télangiectasie (Figure 5) à l'aide du logiciel PAINT sur les différents profils photographiques : face et deux profils.

Bien que l'investigateur eût évalué les patients cliniquement à chaque visite, l'évaluation du nombre (initial et final) de TA était exclusivement faite sur les photographies.

Les mêmes photographies étaient utilisées dans l'évaluation de l'amélioration, par l'investigateur, l'observateur indépendant et par le comité d'adjudication.

Figure 5 : Ciblage des télangiectasies du visage à l'aide du logiciel PAINT :



L'évaluation du critère de jugement principal était la différence moyenne du nombre de TA, mesurée par l'investigateur, à l'inclusion puis deux mois après la dernière séance de LCP.

Cette mesure référence, faite par l'investigateur, était également comparée à celle réalisée par un observateur indépendant. Cette comparaison avait pour but de définir si la mesure faite par l'investigateur était fiable et reproductible par un autre dermatologue.

La huitième semaine post-traitement était choisie comme point final d'évaluation de la réponse au traitement, car nous nous attendions à ce que les résultats définitifs soient apparents à ce moment-là et à ce que toute modification du traitement à court terme ne soit plus visible.

Pour être plus exhaustif dans l'évaluation quantitative des TA, la littérature proposait deux études qui classaient le nombre de TA en plusieurs groupes de patients (9,44).

Dans notre étude, ce score de télangiectasies (T-Score), était basé sur le calcul du nombre de TA évalué par l'investigateur.

En additionnant le nombre de télangiectasies au niveau du visage et du décolleté, nous avons un nombre total de télangiectasies que nous avons scoré :

- 0 si le nombre de télangiectasies est compris entre [0-3],
- 1 si le nombre est compris entre [4-7],
- 2 si le nombre est de plus de 8 télangiectasies.

=> Le T-Score total possible était donc 2 (9,10).

Un score d'amélioration était créé selon une échelle de Likert. Le score retenu était l'un des 4 résultats suivants :

- **"Pire" ; "Inchangé" ; "Amélioré" ; "Bien amélioré".**

Nous avons demandé à quatre dermatologues indépendants, formant un comité d'adjudication, d'évaluer l'amélioration en comparant les photographies (visage de face, profil et décolleté) de chaque patient, avec ce score d'amélioration.

Les patients étaient interrogés sur leur propre ressenti en termes d'amélioration visuelle selon le même score d'amélioration. Nous avons également évalué leur douleur immédiate et retardée ressentie après une séance de laser. Puis, nous avons recueilli à la fin de l'étude leur satisfaction vis-à-vis de ce traitement.

Une évaluation de la qualité de vie était réalisée par comparaison du score SKINDEX avant puis après les quatre séances de laser.

Le score SKINDEX (France) comprends 30 questions portant sur plusieurs dimensions spécifiques de la qualité de vie (cf tableaux et figures) :

- **Émotion, Symptômes physiques et Fonctionnement**

La réponse à chaque question était notée de 0 à 4 : jamais : 0 ; rarement : 1 ; de temps en temps : 2 ; souvent : 3 ; tout le temps : 4. La question numéro 18 du score ne rentre pas dans les trois dimensions citées ci-dessus.

Le score SKINDEX correspond à l'addition des réponses de chaque question, soit un nombre sur 120.

Chaque dimension correspond à différentes questions du score Skindex.

Un impact négatif en termes de qualité de vie est d'autant plus important que le score est élevé.

Les effets indésirables étaient également rapportés après chaque séance : bulles épidermiques, œdème du visage, hématome, cicatrices, hyper ou hypopigmentation, tout effet indésirable grave nécessitant une hospitalisation.

Ces effets indésirables étaient différents des EI attendus en particulier le purpura post séance.

Les effets indésirables étaient cotés selon la terminologie CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events). La note fait référence à la gravité de l'effet indésirable.

Le CTCAE affiche les grades 1 à 5 avec des descriptions cliniques uniques de la gravité de chaque effet indésirable en fonction de cette directive générale

Grade 1 : **léger** ; asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant pas de traitement,

Grade 2 : **modéré** ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif, interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne

Grade 3 : **sévère** ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne,

Grade 4 : **mise en jeu du pronostic vital** ; nécessitant une prise en charge en urgence,

Grade 5 : **décès** lié à l'effet indésirable.

Concernant les troubles de la pigmentation, le grade CTCAE 1 correspond à une atteinte inférieure à 10% de la surface cutanée atteinte (visage ou décolleté), tandis que le grade 2 correspond à une atteinte supérieure à 10%.

La douleur liée aux séances de laser était également évaluée. L'EVA mesure l'intensité de la douleur sur une échelle allant de 0 à 10 (10 étant la pire douleur). Cette évaluation était réalisée à deux moments distincts de l'étude : la première évaluation juste après la première séance de laser, et correspondait à la douleur immédiate post-laser ; la seconde évaluation était réalisée à la fin des quatre séances de laser. Cette dernière correspondait à la douleur ressentie en moyenne sur toutes les séances (pendant et après chaque séance).

4. Calcul d'effectif et plan d'analyse statistique :

L'estimation du nombre de sujets nécessaire était basée sur une diminution de 30% (avec un écart type de +/- 30%) du nombre de télangiectasies [REF] sur l'ensemble des sites (visage et décolleté) après quatre séances de laser colorant pulsé, avec une puissance de 80% et un risque alpha de 5%. Onze sujets étaient nécessaires.

Les variables quantitatives étaient décrites à l'aide de moyennes et écarts-type ou médianes et interquartile ranges. Les variables qualitatives étaient décrites à l'aide d'effectifs et de pourcentages. Concernant le critère principal de jugement, c'est-à-dire la variation du nombre moyen de télangiectasies évalué par l'investigateur, nous avons utilisé un test *t* de Student pour série appariées pour les variables mesurant ce score avant et après chez les mêmes patients, en hypothèse de supériorité. Les comparaisons « avant-après » concernant les critères secondaires de jugement étaient suivis la même stratégie d'analyse.

Nous avons également utilisé la *p*-valeur associée au coefficient de corrélation de Pearson pour étudier le lien entre deux variables quantitatives, comme dans l'étude d'une corrélation entre l'âge de l'individu et son nombre de télangiectasies.

Afin d'appuyer les résultats entre la différence du nombre de télangiectasies avant et après traitement, nous avons utilisé deux graphiques permettant de représenter visuellement l'efficacité du traitement. Le premier graphique, appelé « paired profiles », permettait de visualiser, patient par patient, l'évolution avant/après du nombre de télangiectasies. Les évolutions décroissantes signifiaient une diminution du nombre de TA.

En lien avec ce graphique, nous avons présenté un autre graphique, appelé « agreement », représentant un nuage de points « nombre de télangiectasies initial, nombre de télangiectasies final », ainsi que la courbe $f(x) = x$. Si tous les points se situaient au-dessous de cette courbe linéaire, alors cela indiquait que le nombre de télangiectasies final était à chaque fois inférieur au nombre de télangiectasies initial, ce qui signifiait indirectement un impact positif du traitement.

Pour mesurer le degré d'accord entre l'investigateur et l'observateur sur le nombre de télangiectasies avant/après traitement et sur l'évolution du nombre de télangiectasies nous avons utilisé des coefficients de corrélation intraclasse (ICC).

Plus le coefficient de corrélation intraclasse se rapprochait de 1 plus le degré d'accord était élevé. Au contraire si le coefficient était proche de 0 alors le degré d'accord était faible. Koo et Li (2016) (45) donnaient la suggestion suivante pour interpréter l'ICC :

- En dessous de 0,50 : faible
- Entre 0,50 et 0,75 : moyenne
- Entre 0,75 et 0,90 : bon
- Au-dessus de 0,90 : excellent

Pour étudier l'impact du traitement sur la qualité de vie, nous avons utilisé le score Skindex représenté graphiquement par un QQ-plot. Le **diagramme Quantile-Quantile** ou **diagramme Q-Q** ou **Q-Q plot** est un outil graphique permettant de comparer deux distributions que l'on estime semblables. Dans notre étude, le QQ-plot avait permis de comparer les distributions de deux séries. Si les distributions étaient identiques, alors les points du graphique étaient alignés. Des points non alignés signifiaient une distribution différente correspondant à une influence positive ou négative sur le score Skindex et donc sur la qualité de vie.

Les analyses statistiques étaient réalisées en per-protocole et faites avec le logiciel SAS V9.4 et un risque d'erreur de 5%. Ainsi, une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

RESULTATS :

1. Caractéristiques démographiques :

21 sujets étaient inclus dans l'étude, et 18 sujets étaient analysés. En effet, trois patients avaient décidé de ne pas poursuivre l'étude en raison du purpura apparu au décours de la séance, jugé trop affichant, bien qu'ils eussent été prévenus de cet EI attendu.

Parmi les 18 patients analysés, il y avait 12 femmes et 6 hommes, avec une moyenne d'âge de 58,5 ans [39-80], un phototype II ou III en majorité, selon la classification de Fitzpatrick (tableau 4).

La durée moyenne d'ancienneté de la sclérodémie systémique était de 11,3 années [3-30] une majorité présentait une sclérodémie systémique de type diffuse (n= 10, soit 56%), d'activité stable (n=14, soit 78%). Le score RODNAN, qui évalue la sclérose cutanée, était dans plus de la moitié des cas (n=15, soit 83%) faible (score <10 / 51).

Concernant les données addictologiques, quatre fumeurs et deux patients présentaient une consommation excessive d'alcool. Par ailleurs, quatre autres patients travaillaient dans des conditions chaudes et humides : chaudronnier tuyauteur, blanchisseur, travailleur dans le bâtiment ou ouvrier dans une biscuiterie.

La moitié des patients (n=9) ne prenait aucun traitement systémique tandis que l'autre moitié avait un traitement systémique de la sclérodémie composé de corticoïdes associés à un immunosuppresseur (ex : Cellcept, Abatacept, Methotrexate, ou Imurel).

Tableau 4 : Caractéristiques des patients :

Tableau 3 Caractéristiques patients

Caractéristiques	Patients analysés (n=18)
Genre	
Masculin	6 (33%)
Féminin	12 (67%)
Age (min-max)	58,5 (39-80)
Phototype	
< ou = II	7(39%)
> ou = III	11 (61%)
Consommation toxicologique (OH, tabac)	
Tabac actif	4 (22%)
OH (>20g/J)	2 (11%)
Nombre moyen télangiectasies à l'inclusion	
Visage	15
Décolleté	3,38
Global (e)	18,38
Télangiectasie score initial (a) en moyenne par investigateur	1,78
Score qualité de vie à l'inclusion: skindex score (b)	
Skindex total	41,33 (34,4%)
Skindex: émotions	16,16 (34,4%)
Skindex: symptômes	10 (34,4%)
Skindex: fonctionnement	13,33 (34,4%)
Environnement de travail	
Chaud et humide	4 (22%)
Activité de la sclérodémie (c)	
Progression	4 (22%)
Stable	14 (78%)
Durée de la maladie (années)	
< 5 ans	4 (22%)
5-9 ans	6 (33%)
10-20 ans	5 (28%)
>20 ans	3 (17%)
Classification de la Sclérodémie	
Limitée	7 (39%)
Diffuse	10 (56%)
Sine Scleroderma	1 (5%)
Profil immunologique: Anticorps	
Anti centromere	5 (28%)
Anti RNA pol III	0 (0%)
Anti fibrillarine	3 (17%)
Anti Slc 70	7 (39%)
Anti th/to	1 (5%)
Scléromyosite	1 (5%)
Aucun	1 (5%)
RODNAN score	
0-10	15 (83%)
>10	3 (17%)
Raynaud associé	
Oui	15 (83%)
Non	3 (17%)
Traitements de la sclérodémie:	
Corticoides + Immunosuppresseurs	9 (50%)
Ni corticoides ni immunosuppresseurs:	9 (50%)

Les données sont affichées sous forme de n (%) ou de médiane (écart interquartile)

(a) : Télangiectasie score : Somme du nombre de télangiectasies au niveau du visage et du décolleté correspondant à un nombre total de télangiectasies scoré 0 si le nombre de télangiectasies est compris entre (0-3), 1 si le nombre est compris entre (4-7) et 2 si le nombre est de plus de 8 télangiectasies. Le score total possible est donc 2.

(b) : Skindex : Score de qualité de vie validé par la SFD (société française de dermatologie). Le score comporte 30 questions : chacune notée de 0 à 4, pour un total de 120 points maximum. Les questions se rapportent à l'émotion, aux symptômes physiques et au fonctionnement de la maladie dermatologique.

Les questions se rapportant au score Emotion sont numérotées : 3, 6, 9, 12, 13, 15, 21, 23, 26, 28.

Les questions se rapportant au score Symptômes sont numérotées : 1, 7, 10, 16, 19, 24, 27. Les questions se rapportant au score Fonctionnement sont numérotées : 2, 4, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 22, 25, 29, 30.

La question 18 n'est pas incluse dans le calcul des scores.

L'impact en termes de qualité de vie est d'autant plus important que le score est élevé.

(c) : Critères d'activité de la Ssc validé par EUSTAR dans une étude de 2016 menée par Valentini et al

2. Évaluation du critère de jugement principal et du critère de jugement secondaire "diminution du nombre de TA par l'observateur" :

Tableau 5 – Nombre initial et final de TA :

	Moyenne	Médiane	Variation Moyenne	P-valeur
Nb initial de TA - Investigateur	18,39	15,5	6,06	<0,0001
Nb final de TA - Investigateur	12,33	8		
Nb initial de TA - Observateur	20,06	15,5	7,00	<0,0001
Nb final de TA - Observateur	13,06	8,5		

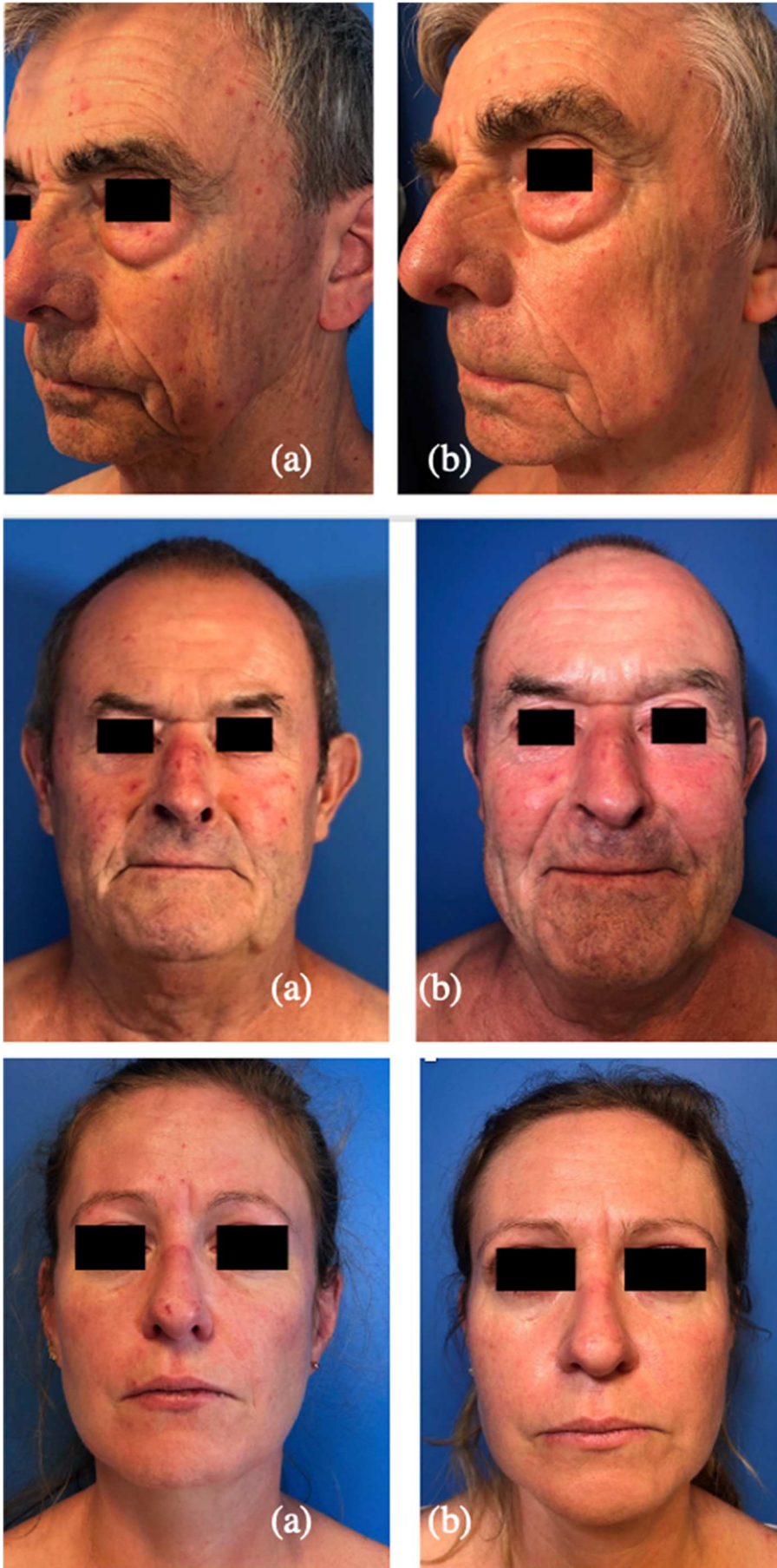
L'investigateur rapportait une diminution significative de 33% du nombre de TA. Il dénombrait en moyenne 18,39 TA avant le traitement et 12,33 après, soit une variation moyenne de 6,06 TA.

L'observateur rapportait une diminution significative de 35% du nombre de TA. Il dénombrait en moyenne 20,06 TA avant le traitement et 13,06 après, soit une variation moyenne de 7 TA.

Des exemples sont rapportés en Figure 6 :

Bien que l'investigateur et l'observateur observaient une diminution moyenne variable (ex : l'observateur propose une diminution plus importante), celle-ci était dans les deux cas, nettement significative avec une p-valeur<0,001.

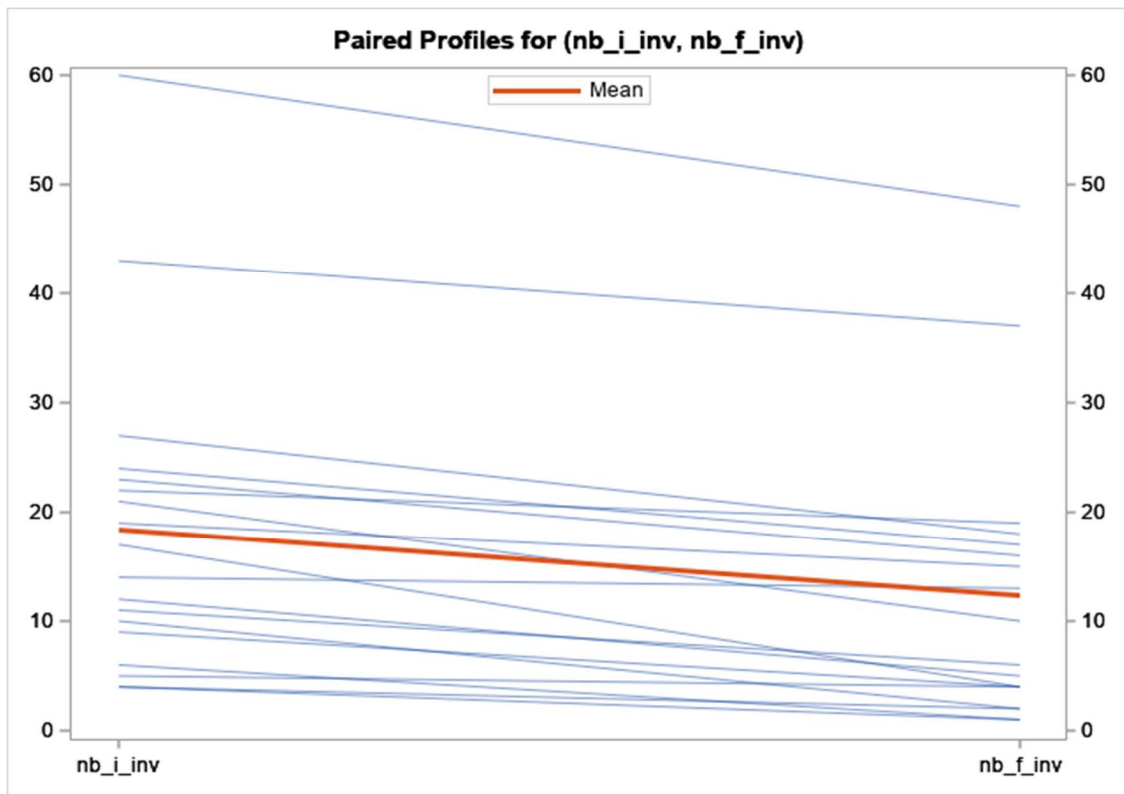
Figure 6 : Évaluation photographique avant (a)/après (b) quatre séances de LCP :





Sur le graphique 1, on peut représenter les diminutions de TA observées par l'investigateur, patient par patient (toutes les barres bleues horizontales fines) et y associer la diminution moyenne (barre rouge horizontale en gras).

Graphique 1 – Diminution du nombre de télangiectasies patient par patient et situation moyenne, observée par l'investigateur :



*Nb_i_inv = Nombre initial de télangiectasies mesurées par l'investigateur

*Nb_f_inv = Nombre final de télangiectasies mesurées par l'investigateur

On observe sur ce graphique que les patients se regroupaient essentiellement autour de 5 à 28 télangiectasies initiales et autour de 0 à 20 télangiectasies finales.

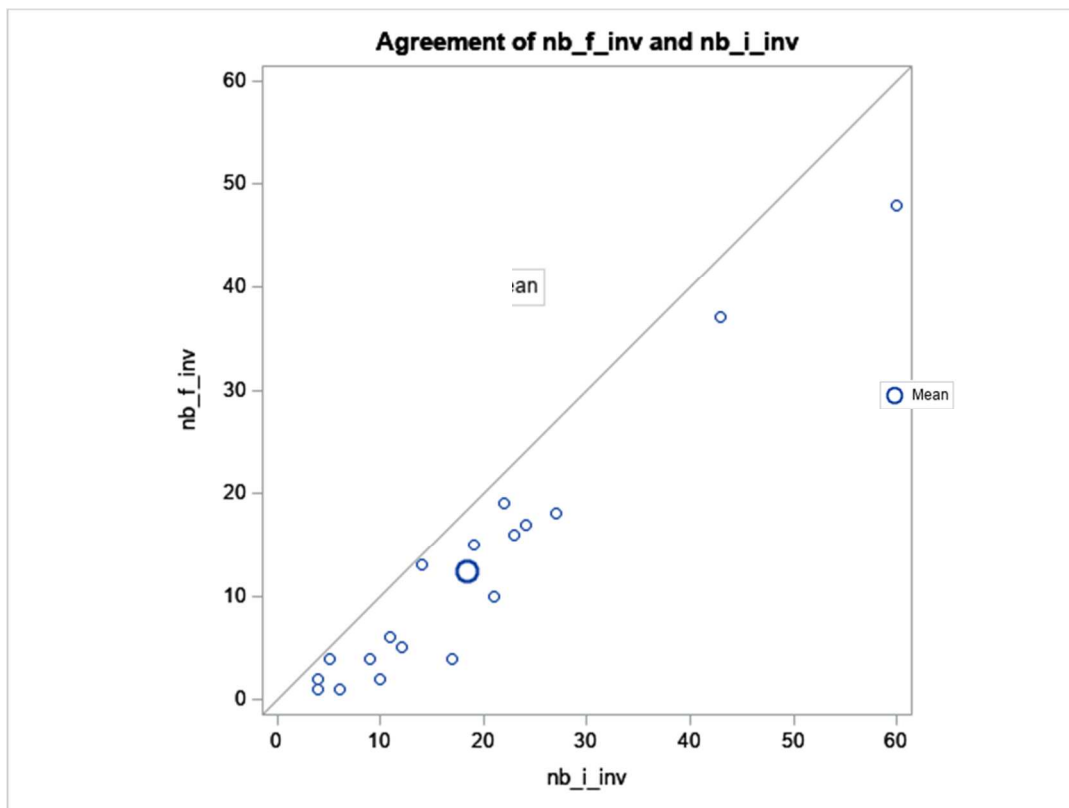
Deux patients seulement présentaient un nombre plus important de TA initiales et finales.

Le patient « moyen » avait initialement 18 TA et présentait une baisse de 6 TA soit 12 TA après traitement (courbe rouge en gras).

Deux patients présentaient un nombre initial très important de TA (N=60 et N=43). Ils présentaient une diminution de 20% pour l'un et de 13% pour l'autre. Leurs pourcentages de réponses étaient inférieurs à la moyenne de tous les patients qui présentaient une baisse moyenne de 33% du nombre de TA.

Une autre façon de représenter ce phénomène est le graphique 2 qui nous présente la concordance entre le nombre de TA initial et final.

Graphique 2 – Nuage de points du nombre de télangiectasies finales selon le nombre de télangiectasies initiales :



La droite représente la fonction $nb_f_inv = nb_i_inv$. En d'autres termes, un point se situant exactement sur la ligne signifie que l'investigateur n'a constaté ni augmentation ni diminution du nombre de télangiectasies.

Ici tous les points sont situés sous la droite, ce qui signifie que tous les patients présentaient un nombre de télangiectasies final plus faible qu'avant le traitement. Plus le point est éloigné de la droite, plus la diminution est importante. Nous constatons donc une tendance à la diminution du nombre de télangiectasies.

Comme sur le graphique 1, la situation moyenne est représentée par le grand cercle bleu, il se trouve environ au milieu du regroupement de points (hors les deux cas exceptionnels).

Tableau 5 Bis – Niveau d'accord de l'investigateur et de l'observateur utilisant le coefficient intra-classe (ICC) :

	ICC	Niveau d'accord
Nb initial de TA	0,961	Excellent
Nb final de TA	0,976	Excellent
Diminution du nb de TA	0,571	Moyen

Le Coefficient de Corrélation Intra-classe (ICC) permet de mesurer le degré d'accord entre l'investigateur et l'observateur.

Cette mesure montre que l'évaluation du nombre de télangiectasies initial et final était sensiblement la même (ICC respectivement de 0,961 et de 0,976).

En revanche, l'investigateur et l'observateur n'étaient que modérément d'accord sur la diminution de télangiectasies après le traitement (ICC de 0,571).

Ce résultat, qui peut paraître surprenant, s'expliquait par deux phénomènes (exemple 1 et 2).

Exemple 1 :

	Investigatrice	Observateur	Différence
Nb de télangiectasies initial	10	9	1
Nb de télangiectasies final	6	7	1
Diminution de télangiectasies	4	2	2

Cet exemple montre qu'une petite différence dans le nombre de TA initial et final (investigateur et l'observateur globalement en accord avec une TA de différence à chaque étape) donne une différence importante (2 TA d'écart) dans le calcul de la diminution de nombre TA.

Exemple 2 :

	Investigateur	Observateur	Différence
Patient 1 – Nb initial	10	10	0
Patient 1 – Nb final	6	3	3
Patient 1 – Diminution	4	7	
Patient 2 – Nb initial	13	10	3
Patient 2 – Nb final	7	7	0
Patient 2 - Diminution	6	3	

Cet exemple nous montre que la différence constatée sur la diminution de TA peut survenir, soit par l'écart constaté entre le nombre initial de TA, soit par l'écart sur le nombre final de télangiectasies soit par les deux.

Dans cet exemple, une fois sur deux les évaluateurs (l'investigateur et l'observateur) étaient en accord sur le nombre de TA initiales et une fois sur deux, ils étaient en accord sur le nombre de TA finales. Cependant, ils n'étaient jamais en accord sur la diminution de TA.

Dans 56 % des cas, l'observateur constatait une diminution plus forte que l'investigateur (en moyenne l'observateur constatait une diminution de 7 télangiectasies contre 6 pour l'investigateur). Dans 33 % des cas l'investigateur constatait une diminution plus forte. **Et dans 11 % des cas, ils étaient d'accord.**

Pour résumer, l'investigateur et l'observateur s'accordaient à observer une diminution du nombre de TA sur les 18 patients.

Cependant l'évaluation de la différence du nombre de TA pour chaque patient était souvent différente. Leur concordance était donc moyenne (ICC=0,571).

3. Évaluation des autres critères de jugement secondaires :

1. T-Score initial et final :

Tableau 6 -T-Score :

	Moyenne	Variation moyenne	P-valeur
Score initial	1,78	0,5	0,0031
Score final	1,28		

Le score de télangiectasies fonctionne de la façon suivante :

- Plus de 8 télangiectasies : score = 2
- Entre 4 et 7 télangiectasies : score = 1
- Inférieur ou égal à 3 télangiectasies : score = 0

Le score de télangiectasies ou T-Score s'améliorait de manière significative (p-valeur = 0,003) après les 4 séances de LCP.

On pouvait observer que huit patients sur 18 (soit 44%) présentaient une diminution du score de télangiectasies. Parmi eux, quatre passaient du score 2 à 1, trois du score 1 à 0 et un du score 2 à 0.

Il est intéressant de constater que parmi les 14 patients ayant un score initial de 2, seuls cinq ont présenté une diminution du score (soit 36% des patients).

Neuf patients sur 14 patients qui présentaient un score initial à 2 n'avaient donc pas amélioré leur T-Score, malgré une diminution moyenne de 24% du nombre de TA. En effet, en moyenne, ces cinq patients présentaient avant traitement : 11,8 TA contrairement aux neuf autres patients qui présentaient en moyenne 28,1 TA.

Le traitement ne faisait pas diminuer le T-score chez les patients présentant le plus de TA.

2. Score de qualité de vie : SKINDEX et ses trois dimensions :

Tableau 7 – Évaluation de la qualité de vie :

	Moyenne	Médiane	Variation moyenne	P-valeur
Skindex global initial	41,33	31	20,22	0,0013
Skindex global final	21,11	11		
Skindex "émotion" initial	16,17	13,5	7,11	0,0064
Skindex "émotion" final	9,05	5		
Skindex "symptômes" initial	10	9,5	5,06	0,0015
Skindex "symptômes" final	4,94	4		
Skindex "fonctionnement" initial	13,33	9	7,06	0,0081
Skindex "fonctionnement" final	6,27	1,5		

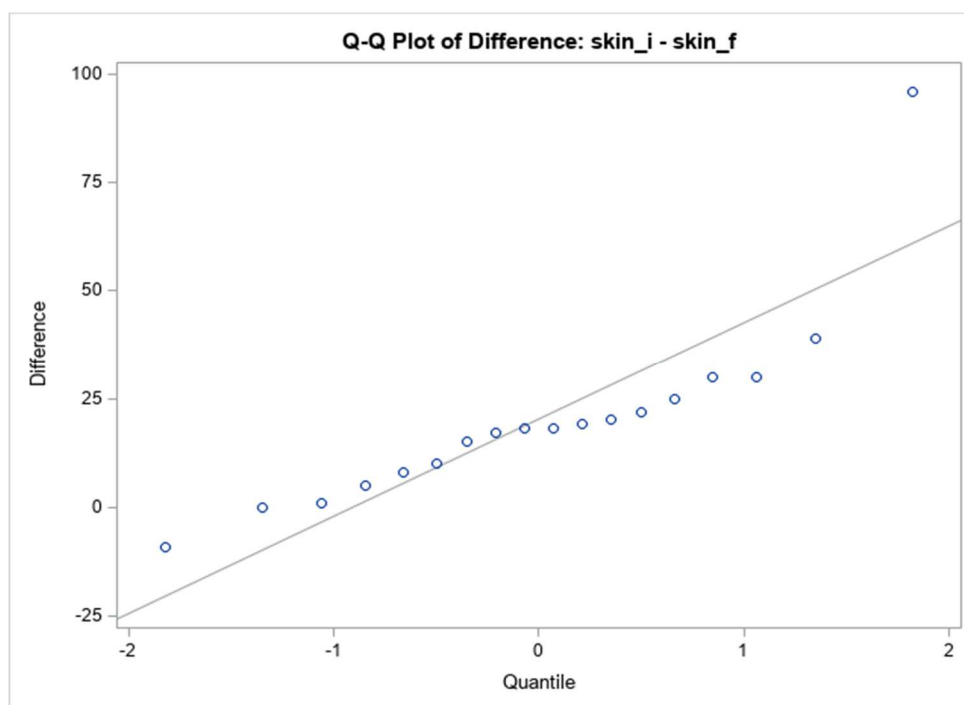
Le score reflétant la qualité de vie globale était significativement plus faible après le traitement : diminution moyenne de 48,9%, correspondant à 20,22 points de moins sur 120 points avec $p=0,0013$ (41,33 points avant le traitement contre 21,11 points après les séances de LCP).

Le Skindex contient 30 items, répartis-en trois dimensions (symptômes, émotions, fonctionnement). Toutes les composantes étaient positivement impactées par le traitement.

La qualité de vie sur les aspects du **fonctionnement** et des **émotions** s'améliorait d'environ 7 points et la qualité de vie sur les aspects des **symptômes** physiques présentait une différence de 5 points. Tous les tests de Student associés indiquaient une p -valeur $< 0,05$. Cela traduisait donc une **diminution significative du score Skindex sur tous les aspects de la qualité de vie.**

Visuellement, nous pouvons utiliser le QQ plot entre le nombre de télangiectasies initial et final pour observer l'impact sur le score Skindex, donc du traitement sur la qualité de vie (graphique 3).

Graphique 3- QQ plot – Skindex initial et final :



Si les points du QQ plot étaient alignés, cela signifierait que le score Skindex initial serait similaire au Skindex final. Or ici, nous observons que les points forment un S inversé allongé. Il y avait donc un effet de décroissance du score Skindex et donc un impact positif du traitement sur la qualité de vie.

3. Score d'amélioration par le patient et le comité d'adjudication : « pire » ; « inchangé » ; « amélioré » ; « bien amélioré »

Tableau 8 – Répartition des réponses des patients et du comité d'adjudication :

	Pire	Inchangé	Amélioré	Bien amélioré
Évaluation patient	0%	0%	33%	67%
Évaluation comité d'adjudication	0%	21%	50%	29%
Dermatologue 1	0%	44%	22%	33%
Dermatologue 2	0%	17%	44%	39%
Dermatologue 3	0%	11%	61%	28%
Dermatologue 4	0%	11%	72%	17%

Si les patients s'accordaient à observer une amélioration ou une nette amélioration de leurs TA, les membres du comité (composé de quatre dermatologues), semblaient plus réservés. Deux tiers des patients estimaient avoir ressenti une nette amélioration alors que cette proportion était à un tiers pour l'ensemble des comités. De plus, aucun patient n'avait répondu « inchangé » alors que ce taux est de 21 % parmi les réponses du comité.

Toutefois, 100% des patients se disaient "amélioré" ou "bien amélioré" tandis que le comité ne se prononçait en accord avec ce jugement qu'à 79%.

Tableau 8 bis - Occurrence des accords et désaccords entre les patients et le comité

Différence entre évaluation patient et évaluation comité	Fréquence
-1 (le patient a sous-estimé)	1
0 (patient et comités d'accord)	8
1 (le patient surestime un peu)	8
2 (le patient surestime beaucoup)	1

Nous avons opté de regrouper les réponses des comités en une seule variable qui indiquait la réponse majoritaire.

Par exemple si trois membres du comité choisissaient la réponse « amélioré » et le dernier membre la réponse « bien amélioré » alors cette variable prenait la valeur « amélioré ».

Cette variable comparée à la réponse des patients nous indiquait que sur les 18 patients, huit étaient en accord avec les comités, huit surestimaient leur amélioration. Quant aux deux autres patients, un sous-estimait son amélioration et un la surestimaient beaucoup.

Parmi les huit patients qui surestimaient un peu leur amélioration, six avaient répondu « bien amélioré » alors que les comités avaient répondu « amélioré ».

Ces résultats montrent que tous les évaluateurs (patients et experts) admettaient un effet positif du traitement, et que les patients avaient tendance à estimer un bénéfice du traitement supérieur par rapport à celui du comité d'experts.

4. Effets indésirables selon grade CTCAE :

Tableau 9 – Tableau d’effectif des effets indésirables selon le grade CTCAE :

Types d'effets indésirables (EI)	Présence	Part de présence	Grade CTCAE
Suintements/croûtes	9	22%	1
Hypopigmentation	3	22%	1
Bulles épidermiques	4	17%	1
Œdème du visage	4	17%	1
Hyperpigmentation	3	0%	/
Cicatrices	0	0%	/
Hématome	0	0%	/
Autre EI nécessitant une hospitalisation	0	0%	/

Parmi tous les patients, 50 % d’entre eux avaient présenté au moins un effet indésirable (EI).

Les deux effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les suintements et l’hypopigmentation (22%). On rapportait aussi des bulles épidermiques et un œdème du visage (17%). Tous les EI présents étaient légers, de grade CTCAE 1, et ne nécessitaient pas de traitement curatif. Aucun hématome, hyperpigmentation, ou cicatrice n’était constaté. Aucun EI grave n’était rapporté.

Douleur immédiate et douleur globale :

Tableau 10 – EVA : immédiate et retardée post séance :

	Moyenne	Médiane	Variation moyenne
EVA immédiate	3,55	3,5	1,22
EVA retardée	4,77	5	

La douleur globale (immédiate et retardée) était en général plus forte que la douleur immédiate après la séance : médiane à 5 pour la douleur globale contre 3.5 pour la douleur immédiate. On observait une variation moyenne de 1.22 points aux deux temps.

4. Association entre baisse du nombre de TA et caractéristiques patients :

Tableau 11 : Baisse du nombre de TA (évaluée par l'investigateur) et caractéristiques patients :

Caractéristiques	Diminution moyenne	P-value
Genre		
Masculin	8,67	0,006
Féminin	4,75	
Age		0,48
Phototype		
II	5,14	0,37
III	6,64	
Tabac actif		
Oui	6	0,97
Non	6,07	
Alcool		
Oui	9	0,31
Non	5,69	
Environnement de travail chaud et humide		
Oui	8	0,18
Non	5,5	
Activité de la sclérodémie		
Progression	5,25	0,61
Stable	6,29	
Ancienneté de la ScS		0,61
Type de Sclérodémie		
Limitée	5	0,13
Diffuse	7,3	
<i>RODNAN score</i>		0,19
Raynaud associé		
Oui	6,13	0,83
Non	5,67	
Traitements de la sclérodémie:		
Corticoïdes et immunosuppresseurs	6,13	0,94
Ni corticoïdes ni immunosuppresseurs	5,67	

Le tableau 11 présente la diminution moyenne selon les différents profils de patients. Par exemple, les hommes présentaient une diminution moyenne de 8.67 TA alors que les femmes montraient une variation de 4.75 TA.

Au seuil de 5 %, aucune caractéristique clinique des patients n'était statistiquement associée à la diminution du nombre de TA.

DISCUSSION :

Cette étude visait à évaluer l'efficacité du laser colorant pulsé sur les télangiectasies du visage et du décolleté des patients atteints de ScS. Nous avons étudié l'amélioration de la qualité de vie en rapport avec ce traitement, et décrit les effets indésirables qui en découlaient.

Les principaux résultats étaient les suivants : une diminution en moyenne de 6 TA, soit une baisse de 33 % après quatre séances de LCP. Le T-Score diminuait également significativement avec un p -valeur $< 0,005$. La qualité de vie était également améliorée. En effet, le score SKINDEX présentait une diminution moyenne de 20,22 points sur 120, soit une diminution de 48,9%.

Les effets indésirables (EI) observés étaient les suivants : suintements (22%), hypopigmentation (22%), bulles épidermiques (17%), œdème léger du visage (17%). Il n'a pas été observé d'hyperpigmentation, de cicatrices, d'hématome, ni d'EI grave nécessitant une hospitalisation.

L'ensemble des patients analysés était satisfait du traitement.

Peu de publications ont évalué à ce jour l'efficacité du LCP sur les TA liées à la ScS (39–42). Notre étude a permis de montrer que les TA des patients atteints de ScS répondaient bien au LCP.

La force de notre étude était d'être interventionnelle prospective, avec un critère d'évaluation quantitatif contrairement à d'autres études qui utilisaient un critère de jugement qualitatif avec l'évaluation subjective de photographies (40–42).

En effet, Halachmi et co. ont montré, à l'aide une étude observationnelle rétrospective, par analyse photographique, une résolution de 95% des TA chez 16 patients atteints de ScS cutanée limitée. Cependant, aucun résultat chiffré n'était mentionné dans l'étude, suggérant que l'efficacité était la résultante d'un seul observateur qui estimait que 95% des TA avaient disparu. Cette méthode d'analyse est identique à celle réalisée par Burillo-Martinez et co. qui retrouvaient une disparition complète des lésions chez 10 patients sur 23 (41,42).

Dinsdale et co. ont documenté le nombre de TA par hémiface. Celles-ci étaient traitées d'un côté par LCP et de l'autre par IPL (lumière intense pulsée). Dans cette étude, la variation médiane du nombre de TA était de 3 pour l'hémiface traitée par LCP. Si l'on multiplie ce chiffre par 2, pour le visage entier, nous aurions obtenu une diminution de 6 TA, comme dans notre étude.

Bien que notre CJP était basé sur le comptage du nombre de TA, correspondant à un critère subjectif dépendant de l'analyse d'un observateur et de la bonne qualité des images, celui-ci était comparé à l'aide d'un deuxième observateur.

Cette comparaison avait pour but de rendre plus objective l'analyse des résultats obtenus.

Dans notre étude, les deux observateurs étaient modérément en accord (ICC de 0,571) sur la diminution du nombre exact de TA pour chaque patient. Cependant, ils s'accordaient à observer une tendance à l'amélioration des lésions.

Ce désaccord sur le nombre exact de TA avant/après les séances de LCP pourraient être expliqué par un nombre très important de TA ($N > 20$) qu'avaient présentées certains patients. En effet, quand le nombre était important, les observateurs devaient choisir les plus affichantes, rendant le comptage plus compliqué et favorisant la discordance dans le choix des lésions.

De plus, l'analyse photographique restait subjective. Certaines TA étaient trop petites et parfois non comptées, d'autres étaient confluentes et pouvaient être comptées comme une lésion unique ou plusieurs TA selon l'observateur.

Dinsdale et ses collaborateurs ont également utilisé deux observateurs dans l'évaluation des TA selon une échelle d'apparence de Likert allant de "apparence pire", noté -2 jusqu'à "apparence bien mieux", noté +2. Comme dans notre étude, les observateurs étaient en désaccord en moyenne de $< 0,5$ point (moyenne 0,4) sur l'échelle de Likert. Ils étaient en désaccord jusqu'à 2 points (le plus grand désaccord observé) à deux reprises seulement. Ils n'ont jamais été en désaccord sur la direction du changement et donc s'accordaient sur l'amélioration générale des lésions avec un score moyen à 16 semaines de traitement de 1,7 [1,4-2].

Si le comptage des TA n'a été utilisé qu'une fois dans la littérature (39) afin d'évaluer l'amélioration des TA, le T-Score a déjà été utilisé dans plusieurs études (9,44) qui étudiaient la relation entre le nombre de TA et la vasculopathie liée à la ScS.

L'utilisation du T-Score était une autre manière quantitative d'évaluer le nombre de TA. Dans notre étude, ce score avait pour but d'évaluer la réponse au LCP en fonction d'un sous-groupe de nombre de TA. Parmi les 14 patients de notre étude qui avaient un score initial à 2 (plus de 8 TA), 9 patients n'avaient pas de modification de leur score, malgré une diminution moyenne de 24% du nombre de TA. Ce score s'était donc retrouvé être peu représentatif pour les patients qui présentaient un nombre important de TA. En effet, malgré une diminution

significative du nombre de télangiectasies, ils ne diminuaient cependant pas leur score qui restait à 2 (>8 TA).

Deux patients de notre étude présentaient des valeurs extrêmes du nombre initial de TA (N=60 et N=43). Ils présentaient une diminution du nombre de TA de 20% pour l'un et de 13% pour l'autre après les quatre séances de LCP. Ils avaient donc tendance à moins bien répondre au LCP, en termes de pourcentages, comparés aux autres patients qui avaient diminué leurs TA en moyenne de 33%. Il était donc plus difficile de faire baisser le nombre de TA quand le nombre initial était très important.

Hurabielle et ses collaborateurs ont montré une association entre le nombre de TA et des marqueurs de vasculopathie sévère dans la ScS. Les marqueurs sont la raréfaction capillaire et la néo-angiogenèse, deux caractéristiques du stade tardif de la capillaroscopie péri-unguéale. Ces caractéristiques étaient également associées à la présence d'un taux plus important de VEGF.

Le manque de patients n'a pas permis de déterminer, dans notre étude, si la moins bonne réponse au LCP des patients ayant un nombre très important de TA pouvait être liée à leur état vasculaire sévère ou à une progression de leur ScS.

Une prise en charge précoce des TA par LCP pourrait cependant être plus efficace qu'une prise en charge tardive dans la ScS, mais il faudrait une étude de plus grande ampleur pour le démontrer.

Une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués dans la vasculopathie fibro-proliférative pourrait ouvrir de nouvelles voies de recherche thérapeutique à ce type de TA.

Les patients et le comité d'expert observaient un impact positif du LCP sur les TA.

En effet, 79% du comité d'adjudication trouvaient une amélioration ou une bonne amélioration des lésions contre 100% chez les patients. Le comité d'expert était donc plus sévère dans son jugement que les patients. L'évaluation du patient différait de celle du comité pour plusieurs raisons.

Tout d'abord, l'amélioration des TA était parfois non pas une disparition totale mais une diminution de l'érythème de la TA, moins perceptible sur les photographies qu'en conditions réelles. Ensuite, l'évaluation du patient selon l'échelle de Likert reposait le souvenir de son état initial pour faire la comparaison avec le résultat final. De plus, une prise en charge esthétique inédite de la partie affichante de leur maladie chronique pouvait influencer

positivement leur réponse, chez des patients habitués à être soignés de façon conventionnelle sur le retentissement fonctionnel de la maladie.

La qualité de vie était améliorée par le traitement des TA chez les patients atteints de ScS. Ce résultat est similaire à celui d'une autre étude (39). Cependant les auteurs utilisaient des questionnaires différents de ceux que nous avons utilisés : l'HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) et l'ASWAP (Adapted Satisfaction with Appearance Scale). Ces deux échelles ont été validées dans des études antérieures (46–48).

Nous avons cependant choisi d'utiliser le questionnaire Skindex, avec ses trois dimensions, afin de savoir si l'amélioration esthétique prédominait sur une des trois catégories : émotion, symptômes ou fonctionnement.

Ce questionnaire était validé dans une étude qui évaluait la qualité de vie spécifique en dermatologie des patients suivis pour une ScS dans un programme d'éducation thérapeutique du patient (ETP) par ateliers de maquillage médical correcteur (49).

Notre étude a mis en évidence une nette amélioration des trois dimensions de qualité de vie avec une diminution moyenne de 20 points sur un score de 120 points. Les dimensions "émotions" et "fonctionnement" étaient davantage améliorées que la dimension "symptômes physiques". Une amélioration était particulièrement prévisible pour les parties "émotions" (inquiétude, honte, frustration, dépression) et "fonctionnement" (relations sociales altérées, isolement au domicile, difficultés professionnelles, sommeil perturbé) s'agissant d'une dermatose affichante du visage. Il était surprenant d'avoir obtenu également une amélioration significative de la dimension "symptômes physiques" car les TA n'entraînent habituellement pas de symptômes physiques comme le prurit, la douleur ou l'irritation. Il est important de mentionner qu'il a bien été demandé aux patients de répondre au questionnaire en pensant à leurs télangiectasies et non à leurs autres atteintes cutanées de la ScS. Toutefois il est possible que les patients aient été influencés par les autres atteintes cutanées de la ScS (ex : sclérose cutanée, ulcérations pulpaire pouvant entraîner des douleurs) ou par l'amélioration d'une couperose associée.

Cependant cela n'explique pas pourquoi ces symptômes ont été améliorés au cours du suivi. De plus, aucun patient n'a modifié ou arrêté les traitements de la ScS au cours de l'étude. Nous pouvons imaginer qu'une amélioration esthétique ait pu fonctionner comme un effet placebo, améliorant certains symptômes physiques.

La satisfaction des patients de notre étude était concordante avec d'autres études qui montrent que la majorité des patients ont une « bonne » et « excellente » satisfaction vis-à-vis de ce traitement (37,42).

Concernant les effets indésirables, Dinsdale et ses collaborateurs ont noté des ecchymoses transitoires dans la plupart des cas (visibles immédiatement après le traitement), correspondant au purpura dans notre étude que nous avons considéré comme un effet secondaire attendu et non pas comme un effet secondaire. Cependant, seuls 5 patients sur 20 ont signalé des ecchymoses (ou purpura) comme effet secondaire du traitement lors de leur visite suivante. Ils n'ont constaté aucune brûlure ni hypopigmentation avec l'une ou l'autre de ces techniques. Ils utilisaient un LCP à une puissance de 9J/cm² qui était légèrement supérieure à celle utilisée dans notre étude (9J/cm² vs 7,6 J/cm²), mais avec durée d'impulsion plus longue (1,5ms contre 0,5ms), entraînant donc un purpura moindre (explications : cf données laser). De plus, notre étude présentait un nombre de TA initial supérieur (18 vs 13) et un nombre de séances plus important (4 vs 3). Cela engendrait un nombre d'impacts de laser plus important dans notre étude et donc une fréquence plus élevée des effets indésirables. En effet, des impacts plus fréquents et plus soutenus pouvaient entraîner une atteinte des tissus avoisinants plus sévère via l'effet photo-thermique.

Il est indispensable que le clinicien apporte une information claire sur le caractère affichant du purpura, photographies à l'appui, pour qu'il puisse être mieux accepté.

Dans une autre étude, 30% des patients présentaient des EI (œdème, trouble de la pigmentation, bulles épidermiques) après trois séances de LCP (42). La puissance du laser (7-8,5 J/cm²) et la durée d'impulsion (0,5ms) étaient semblables à celles utilisées dans notre étude.

Nous avons observé des hypopigmentations dans 22% des cas (figure 7).

L'hypopigmentation était principalement localisée sur le décolleté de patients présentant une élastose solaire importante. Après avoir visualisé une hypopigmentation, nous n'avons pas poursuivi le traitement du décolleté à la demande des patients. De plus, nous avons abaissé la fluence du LCP dans le traitement du décolleté des autres patients. Le protocole de l'étude avait donc été adapté en fonction de l'hypopigmentation qui n'était pas acceptable pour les patients. Cet écart au protocole est un biais d'évaluation mais il s'agit d'adaptation de paramètres qui reflètent ce qui se passe en pratique clinique.

Figure 7 : Exemple d'hypopigmentation chez une patiente traitée par LCP :



(a): avant traitement

(b): après traitement

Toutefois, notre étude n'a mis en évidence aucune hyperpigmentation, aucune cicatrice, contrairement à d'autres publications (37).

Une limite de notre étude était le modeste nombre de patients analysés (Nb=18). Cependant, l'effectif restait supérieur au nombre de sujets nécessaires qui était calculé a priori (Nb=11). Le nombre de patients analysés était similaire à d'autres études publiées (Burillo-Martinez et al : Nb=23 ; Kwon WJ et al : Nb=20 ; Lin M et al Nb=19)

Une autre limite de notre étude était l'absence de suivi à long terme pour attester de potentielles récurrences. Burillo Martinez et co. observaient une rechute des TA chez deux patients à six mois et chez quatre patients à 18-36 mois. En effet, les TA sont inhérentes à l'évolution de la maladie, et la formation de nouvelles TA est attendue.

L'évaluation de l'efficacité à long terme dans la diminution des TA serait à étudier dans des séries de plus grande ampleur.

Malgré qu'il s'agît d'un effet secondaire attendu et nécessaire, et que le patient avait été prévenu avant traitement, nous avons trois patientes qui avaient arrêté le protocole en cours d'étude, en raison du purpura jugé trop affichant, ce qui a pu entraîner un biais d'attrition. L'analyse était donc réalisée en per protocole et non en intention de traiter (les 3 patients n'étaient pas analysés dans les résultats). Cette analyse avait pour but de mesurer de façon optimale l'effet du traitement.

Les trois patients étaient des femmes, qui présentaient un nombre initial de TA peu important (Nb<8) pour deux d'entre elles. Leur motivation pouvait donc être moindre vis-à-vis d'un

traitement. Moins les patientes étaient visuellement atteintes sur le plan esthétique, plus les effets secondaires attendus comme le purpura pouvaient être moins bien acceptés.

La figure 8 montre un exemple de purpura qui avait duré un mois après la séance, pouvant entraîner un isolement social. Il s'agit d'un exemple extrême car pour la majorité des patients, le purpura avait duré moins de 10 jours.

Il est donc indispensable de délivrer une information claire, photographies à l'appui, sur cet effet et de systématiquement proposer des séances de maquillage thérapeutique post séance, réduisant l'impact esthétique du purpura.

Les télangiectasies et leurs prises en charge dans la ScS, peuvent être parfois minimisées par les cliniciens comparés à leurs atteintes viscérales plus graves.

Il nous semble indispensable de proposer le traitement des TA par LCP, pour diminuer leur nombre et par là, améliorer nettement la qualité de vie des patients.

Elles justifient alors une demande d'entente préalable, permettant que la prise en charge des séances dans le cadre d'une affection longue durée (ALD).

Si le LCP ne parvient pas à effacer toutes les TA, les ateliers de maquillage thérapeutique constituent une approche complémentaire (49).

Figure 8 : Exemple de purpura post séance chez une patiente traitée par LCP :



- : J1 post séance
- : J10 post séance
- : J30 post séance
- : J60 post séance

CONCLUSION :

En conclusion, nous avons pu montrer, que le LCP peut diminuer et faire disparaître des TA des patients atteints de ScS.

Cette étude à l'avantage d'être expérimentale et prospective, évaluant l'amélioration esthétique des télangiectasies à l'aide de paramètres quantitatifs : nombre moyen de TA, T-score avant/après les quatre séances de LCP chez les patients atteints de sclérodémie systémique.

Afin que les résultats soient plus objectifs et reproductibles, toutes les évaluations étaient faites sur les mêmes photographies, par un investigateur, un observateur et comité d'adjudication.

La corrélation pour l'évaluation du nombre des TA différait modérément entre l'investigateur et l'observateur (ICC=0,571). Par contre, l'amélioration avant et après les traitements a été constatée. De plus, l'évaluation esthétique par le patient et sa satisfaction doit rester le meilleur critère.

En effet, les patients, malgré un purpura marqué après les séances, étaient satisfaits de l'amélioration clinique. Leur qualité de vie a été significativement meilleure.

Les patients qui présentaient un grand nombre de TA diminuaient leur nombre de TA mais ne diminuaient pas leur T-Score et avaient au final un nombre résiduel de TA important (>8). Cela se répercutait sur leur qualité de vie et leur satisfaction moindre.

Pour ces patients, quatre séances avaient permis une amélioration, mais sans doute plus de séances auraient été nécessaires.

Quatre séances de traitement avaient été choisies en fonction de la littérature mais n'étaient que peu adaptées pour les patients présentant un nombre important de TA.

Les patients qui présentaient un nombre très important de TA ($n > 40$), correspondant à deux patients dans notre étude, ou des critères d'évolutivité de leur ScS ou une ancienneté importante de la maladie (>20 ans), paraissaient moins bien répondre au LCP. Cependant, notre étude n'a pas permis de démontrer une significativité du critère de jugement principal sur ces critères. Une étude de plus grande ampleur serait intéressante pour évaluer la réponse au LCP sur ces critères.

Les patients qui présentaient un petit nombre initial de TA paraissaient mieux répondre au LCP. Il est donc important de proposer ce traitement dès l'apparition de TA et à un stade précoce de la ScS.

Le purpura post traitement, pouvant durer quelques jours à quelques semaines, pouvait être très affinant malgré le maquillage camouflant, mais était nécessaire pour obtenir un bon résultat. Cet effet attendu a motivé l'arrêt de trois sujets qui préféraient ne pas poursuivre

l'étude malgré le fait qu'ils étaient prévenus de cet effet. Le purpura doit être recherché pour éviter la brûlure mais il doit être clairement expliqué au patient qu'une éviction sociale de 10 jours ou qu'un maquillage thérapeutique est nécessaire après chaque séance.

Les effets indésirables (EI) observés étaient toujours légers, comportant des suintements (22%), une hypopigmentation (22%), des bulles (17%), un œdème léger du visage (17%). Il n'a pas été observé d'hyperpigmentation, de cicatrices, d'hématome, ni d'EI grave nécessitant une hospitalisation. De plus, tous ces effets indésirables, hormis l'hypopigmentation, étaient transitoires, résolutifs pour la plupart en quelques jours.

Il est donc important d'adapter les doses à chaque patient et d'être prudent sur le traitement du décolleté.

Cette étude prospective a été menée sur un comptage faible et mérite d'être sans doute élargie avec des effectifs plus importants.

REFERENCES : Les figures, tableaux, schémas :

Schéma 1 : Liens possibles entre les anomalies endothéliales et la fibrose dans la sclérodermie systémique

Cellular and molecular aspects of vascular dysfunction in systemic sclerosis

Type Article de revue

Auteur Maria Trojanowska

Date Aug 2010

Schéma 2 : Schéma simplifié de la voie du TGF-β :

[Interactions between fibrillin-1 and tgf-beta: consequences and human pathology]

Type Article de revue

Auteur Julien Wipff

Date Feb 2009

Figures 2 et 3 : Le laser vasculaire cutané a double longueur d'onde : quels potentiels ?

Phlébologie 2016, 69, 2, p.28-34 : annales vasculaires. Chardonneau J.M.

Figures 1, 5, 6, 7,8 : Photographies prises à l'aide d'un iPhone 10 des patients inclus dans l'étude.

Tableaux 1 et 2 : Critères de classification et d'activité de la ScS validé par EUSTAR et ACR 2015 :

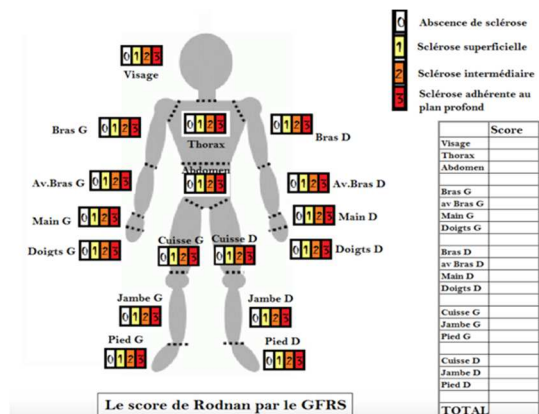
The European Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR) task force for the development of revised activity criteria for systemic sclerosis: derivation and validation of a preliminarily revised EUSTAR activity index

Type Article de revue

Auteur Gabriele Valentini

Date 01/2017

Score Rodnan :



Score Skindex :



Skindex

Ce questionnaire porte sur le problème de peau qui vous a le plus gêné au cours des 7 derniers jours.

Cochez la réponse qui est la plus proche de ce que vous avez ressenti comme cela est indiqué. Si vous ne savez pas très bien comment répondre, choisissez la réponse la plus proche de votre situation.

Avec quelle fréquence, au cours des 7 derniers jours, les phrases suivantes s'appliquent-elles à votre cas ?	Jamais	Rarement	De temps en temps	Souvent	Tout le temps
1. Ma peau me fait mal	0	1	2	3	4
2. Mon problème de peau perturbe mon sommeil	0	1	2	3	4
3. Je crains que mon problème de peau soit grave	0	1	2	3	4
4. J'ai du mal à travailler ou à avoir des activités à cause de mon problème de peau	0	1	2	3	4
5. Mon problème de peau influence ma vie sociale	0	1	2	3	4
6. Mon problème de peau me déprime	0	1	2	3	4
7. Mon problème de peau me cause des sensations de brûlures ou de picotements	0	1	2	3	4
8. J'ai tendance à rester chez moi à cause de mon problème de peau	0	1	2	3	4
9. J'ai peur d'avoir des cicatrices à cause de mon problème de peau	0	1	2	3	4
10. Ma peau me démange	0	1	2	3	4
11. Mon problème de peau modifie mes contacts avec les gens que j'aime	0	1	2	3	4
12. J'ai honte de mon problème de peau	0	1	2	3	4
13. J'ai peur que mon problème de peau s'aggrave	0	1	2	3	4
14. J'ai tendance à faire les choses tout(e) seul(e) à cause de mon problème de peau	0	1	2	3	4
15. Mon problème de peau me met en colère	0	1	2	3	4
16. Le contact avec l'eau est gênant physiquement pour mon problème de peau (me doucher ou me laver les mains)	0	1	2	3	4
17. L'état de ma peau rend les démonstrations d'affection difficiles	0	1	2	3	4
18. Je suis inquiet(e) au sujet des effets secondaires des traitements/médicaments pour ma peau	0	1	2	3	4
19. Ma peau est irritée	0	1	2	3	4
20. Mon problème de peau perturbe mes relations avec les autres	0	1	2	3	4
21. Je suis gêné(e) par mon problème de peau	0	1	2	3	4
22. L'état de ma peau est un problème pour les gens que j'aime	0	1	2	3	4
23. Je me sens frustré(e) à cause de mon problème de peau	0	1	2	3	4
24. J'ai la peau sensible	0	1	2	3	4
25. Mon problème de peau modifie mon désir d'être avec les gens	0	1	2	3	4
26. Je me sens humilié(e) par mon problème de peau	0	1	2	3	4
27. Mon problème de peau me cause des saignements	0	1	2	3	4
28. Je suis ennuyé(e) par mon problème de peau	0	1	2	3	4
29. Mon problème de peau perturbe ma vie sexuelle	0	1	2	3	4
30. Je suis fatigué(e) à cause de mon problème de peau	0	1	2	3	4

Skindex

Les résultats du Skindex (France) sont rapportés en trois scores représentant chacun une dimension spécifique de la qualité de vie :

- Émotion
- Symptômes physiques
- Fonctionnement.

Les questions se rapportant au score **Emotion** sont numérotées : 3, 6, 9, 12, 13, 15, 21, 23, 26, 28.

Les questions se rapportant au score **Symptômes** sont numérotées : 1, 7, 10, 16, 19, 24, 27.

Les questions se rapportant au score **Fonctionnement** sont numérotées : 2, 4, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 22, 25, 29, 30.

La question 18 n'est pas incluse dans le calcul des scores.

La réponse à chaque question est notée de 0 à 4 :

- | | |
|---------------------|---|
| - jamais | 0 |
| - rarement | 1 |
| - de temps en temps | 2 |
| - souvent | 3 |
| - tout le temps | 4 |

Le score de chaque dimension est la moyenne des réponses à chaque question de cette dimension. Les scores sont transformés en pourcentage. L'impact en terme de qualité de vie est d'autant plus important que le score est élevé.

Bibliographie

1. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med*. 7 mai 2009;360(19):1989-2003.
2. Chiffot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. févr 2008;37(4):223-35.
3. Johnson SR. New ACR EULAR Guidelines for Systemic Sclerosis Classification. *Curr Rheumatol Rep*. mai 2015;17(5):32.
4. Rouquette-Gally AM, Stern MH, Prost AC, Abuaf N, Homberg JC, Combrisson A. [Anti-centromere antibody, biological marker of the CREST syndrome as distinct from scleroderma]. *Presse Med*. 13 juill 1985;14(28):1497-500.
5. Braverman IM, Ken-Yen A. Ultrastructure and three-dimensional reconstruction of several macular and papular telangiectases. *J Invest Dermatol*. déc 1983;81(6):489-97.
6. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, et al. Systemic Sclerosis: Demographic, Clinical, and Serologic Features and Survival in 1,012 Italian Patients. *Medicine*. mars 2002;81(2):139-53.
7. Ashida R, Ihn H, Mimura Y, Jinnin M, Asano Y, Kubo M, et al. Clinical and laboratory features of Japanese patients with scleroderma and telangiectasia. *Clin Exp Dermatol*. oct 2009;34(7):781-3.
8. Zhang S, Xu D, Li M, Hou Y, Wang Q, Tian Z, et al. Telangiectasia as a potential clinical marker of microvascular lesions in systemic sclerosis patients from EUSTAR data in China. *Clin Exp Rheumatol*. août 2015;33(4 Suppl 91):S106-110.
9. Hurabielle C, Avouac J, Lepri G, de Risi T, Kahan A, Allanore Y. Skin Telangiectasia and the Identification of a Subset of Systemic Sclerosis Patients With Severe Vascular Disease: SSc Patients and Skin Telangiectasia. *Arthritis Care & Research*. juill 2016;68(7):1021-7.
10. Shah AA, Wigley FM, Hummers LK. Telangiectases in scleroderma: a potential clinical marker of pulmonary arterial hypertension. *J Rheumatol*. janv 2010;37(1):98-104.
11. Giampetruzzi AR, Mondino C, Facchiano A, Bono R, Puddu P, Didona B, et al. Association of Dermoscopic Profiles of Telangiectases with Nailfold Videocapillaroscopic Patterns in Patients with Systemic Sclerosis. *J Rheumatol*. sept 2013;40(9):1630-2.
12. Ennis H, Herrick AL, Cassidy C, Griffiths CEM, Richards HL. A pilot study of body image dissatisfaction and the psychological impact of systemic sclerosis-related telangiectases. *Clin Exp Rheumatol*. avr 2013;31(2 Suppl 76):12-7.
13. Peres N, Morell-Dubois S, Hachulla E, Hatron PY, Duhamel A, Godard D, et al. [Systemic sclerosis and occupational difficulties: Results of a prospective study]. *Rev Med Interne*. nov 2017;38(11):718-24.
14. Jones-Caballero M, Peñas PF, García-Díez A, Badía X, Chren MM. The Spanish version of Skindex-29. *Int J Dermatol*. déc 2000;39(12):907-12.

15. Chren MM, Lasek RJ, Flocke SA, Zyzanski SJ. Improved discriminative and evaluative capability of a refined version of Skindex, a quality-of-life instrument for patients with skin diseases. *Arch Dermatol.* nov 1997;133(11):1433-40.
16. Chren MM, Lasek RJ, Quinn LM, Mostow EN, Zyzanski SJ. Skindex, a quality-of-life measure for patients with skin disease: reliability, validity, and responsiveness. *J Invest Dermatol.* nov 1996;107(5):707-13.
17. Chren MM, Lasek RJ, Quinn LM, Covinsky KE. Convergent and discriminant validity of a generic and a disease-specific instrument to measure quality of life in patients with skin disease. *J Invest Dermatol.* janv 1997;108(1):103-7.
18. Mould TL, Roberts-Thomson PJ. Pathogenesis of telangiectasia in scleroderma. *Asian Pac J Allergy Immunol.* déc 2000;18(4):195-200.
19. Yalcinkaya Y, Pehlivan O, Omma A, Alpay N, Erer B, Kamali S, et al. The relationship between nailfold capillaroscopic assessment and telangiectasia score with severity of peripheral vascular involvement in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* août 2015;33(4 Suppl 91):S92-97.
20. Liakouli V, Cipriani P, Marrelli A, Alvaro S, Ruscitti P, Giacomelli R. Angiogenic cytokines and growth factors in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* août 2011;10(10):590-4.
21. Dharmapatni AA, Smith MD, Ahern MJ, Simpson A, Li C, Kumar S, et al. The TGF beta receptor endoglin in systemic sclerosis. *Asian Pac J Allergy Immunol.* déc 2001;19(4):275-82.
22. Trojanowska M. Cellular and molecular aspects of vascular dysfunction in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol.* août 2010;6(8):453-60.
23. Postlethwaite AE. Role of T cells and cytokines in effecting fibrosis. *Int Rev Immunol.* 1995;12(2-4):247-58.
24. Shi-Wen X, Denton CP, Dashwood MR, Holmes AM, Bou-Gharios G, Pearson JD, et al. Fibroblast matrix gene expression and connective tissue remodeling: role of endothelin-1. *J Invest Dermatol.* mars 2001;116(3):417-25.
25. Elhai M, Avouac J, Walker UA, Matucci-Cerinic M, Riemekasten G, Airò P, et al. A gender gap in primary and secondary heart dysfunctions in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study. *Ann Rheum Dis.* janv 2016;75(1):163-9.
26. Riccieri V, Stefanantoni K, Vasile M, Macrì V, Sciarra I, Iannace N, et al. Abnormal plasma levels of different angiogenic molecules are associated with different clinical manifestations in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* avr 2011;29(2 Suppl 65):S46-52.
27. Castañares C, Redondo-Horcajo M, Magán-Marchal N, ten Dijke P, Lamas S, Rodríguez-Pascual F. Signaling by ALK5 mediates TGF-beta-induced ET-1 expression in endothelial cells: a role for migration and proliferation. *J Cell Sci.* 1 avr 2007;120(Pt 7):1256-66.
28. Nowak DG, Woolard J, Amin EM, Konopatskaya O, Saleem MA, Churchill AJ, et al. Expression of pro- and anti-angiogenic isoforms of VEGF is differentially regulated by splicing and growth factors. *J Cell Sci.* 15 oct 2008;121(Pt 20):3487-95.
29. Matsumoto K, Ema M. Roles of VEGF-A signalling in development, regeneration, and tumours. *J Biochem.* juill 2014;156(1):1-10.
30. Begbie ME, Wallace GMF, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century. *Postgrad Med J.* janv 2003;79(927):18-24.

31. Grand'Maison A. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Canadian Medical Association Journal*. 14 avr 2009;180(8):833-5.
32. Duffau P, Lazarro E, Viallard J-F. [Hereditary hemorrhagic telangiectasia]. *Rev Med Interne*. janv 2014;35(1):21-7.
33. Bailly S, Dupuis-Girod S, Plauchu H. [Rendu-Osler disease: clinical and molecular update]. *Med Sci (Paris)*. oct 2010;26(10):855-60.
34. Dupuis-Girod S, Bailly S, Plauchu H. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: from molecular biology to patient care. *J Thromb Haemost*. juill 2010;8(7):1447-56.
35. Anderson RR, Parrish JA. Microvasculature can be selectively damaged using dye lasers: a basic theory and experimental evidence in human skin. *Lasers Surg Med*. 1981;1(3):263-76.
36. Polla LL, Tan OT, Garden JM, Parrish JA. Tunable pulsed dye laser for the treatment of benign cutaneous vascular ectasia. *Dermatologica*. 1987;174(1):11-7.
37. Kwon WJ, Park BW, Cho EB, Park EJ, Kim KH, Kim KJ. Comparison of efficacy between long-pulsed Nd:YAG laser and pulsed dye laser to treat rosacea-associated nasal telangiectasia. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. 4 juill 2018;20(5):260-4.
38. Kapicioglu Y, Sarac G, Cenk H. Treatment of erythematotelangiectatic rosacea, facial erythema, and facial telangiectasia with a 577-nm pro-yellow laser: a case series. *Lasers Med Sci*. févr 2019;34(1):93-8.
39. Dinsdale G, Murray A, Moore T, Ferguson J, Wilkinson J, Richards H, et al. A comparison of intense pulsed light and laser treatment of telangiectases in patients with systemic sclerosis: a within-subject randomized trial. *Rheumatology (Oxford)*. août 2014;53(8):1422-30.
40. Ciatti S, Varga J, Greenbaum SS. The 585 nm flashlamp-pumped pulsed dye laser for the treatment of telangiectases in patients with scleroderma. *J Am Acad Dermatol*. sept 1996;35(3 Pt 1):487-8.
41. Halachmi S, Gabari O, Cohen S, Koren R, Amitai DB, Lapidot M. Telangiectasis in CREST syndrome and systemic sclerosis: correlation of clinical and pathological features with response to pulsed dye laser treatment. *Lasers Med Sci*. janv 2014;29(1):137-40.
42. Burillo-Martinez S, Prieto-Barrios M, Velasco-Tamariz V, Tous-Romero F, López-Gómez S, Maroñas-Jimenez L. Case series of pulsed dye laser treatment of telangiectasia in 23 patients with systemic sclerosis. *Int J Dermatol*. 2017;56(8):e165-7.
43. Valentini G, Iudici M, Walker UA, Jaeger VK, Baron M, Carreira P, et al. The European Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR) task force for the development of revised activity criteria for systemic sclerosis: derivation and validation of a preliminarily revised EUSTAR activity index. *Ann Rheum Dis*. janv 2017;76(1):270-6.
44. Jouvray M, Launay D, Dubucquoi S, Sobanski V, Podevin C, Lambert M, et al. Whole-Body Distribution and Clinical Association of Telangiectases in Systemic Sclerosis. *JAMA Dermatol*. 01 2018;154(7):796-805.
45. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *Journal of Chiropractic Medicine*. juin 2016;15(2):155-63.

46. Richards H, Herrick A, Griffin K, Gwilliam P, Fortune D. Psychological adjustment to systemic sclerosis—exploring the association of disease factors, functional ability, body related attitudes and fear of negative evaluation. *Psychology, Health & Medicine*. févr 2004;9(1):29-39.
47. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res*. févr 2002;52(2):69-77.
48. Heinberg LJ, Kudel I, White B, Kwan A, Medley K, Wigley F, et al. Assessing body image in patients with systemic sclerosis (scleroderma): validation of the adapted Satisfaction with Appearance Scale. *Body Image*. mars 2007;4(1):79-86.
49. Troin L, Richard M-A, Gaudy-Marqueste C, Scannapieco F, Lignon C, Peyla L, et al. Évaluation de la qualité de vie de patients atteints de sclérodémie systémique avant/après programme d'ETP avec ateliers de maquillage médical. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. déc 2016;143(12):S401.

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2020

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : DUPECHEZ LUCIE

TITRE DE LA THESE : ETUDE EVALUANT L'EFFICACITE DU LASER A COLORANT PULSE SUR LES TELANGIECTASIES (DU VISAGE ET DU DECOLLETE) DES PATIENTS SUIVIS POUR UNE SCLERODERMIE SYSTEMIQUE

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

Contexte et objectif : Le laser à colorant pulsé (LCP) fait référence dans le traitement des lésions vasculaires (1). Peu d'études récentes ont été réalisées chez des patients atteints de sclérodémie systémique (ScS) (2–4). Or, les télangiectasies cutanées (TA) sont une des caractéristiques cutanées de la ScS et présentent un caractère affichant. Notre objectif était d'évaluer l'efficacité LCP sur les TA du visage et du décolleté chez ces patients.

Matériel et méthodes : Nous avons réalisé une étude monocentrique et prospective au sein du CHU de Caen. 18 patients ont pratiqué 4 séances de LCP espacés de 2 mois. Ils ont été suivis de septembre 2019 à juin 2020 au CHU de Caen et étaient tous atteints de ScS. Notre critère de jugement principal était la diminution du nombre moyen de TA.

Nos critères secondaires étaient l'évaluation du nombre de TA par un observateur indépendant, le calcul d'un T-Score, l'évaluation de la qualité de vie, l'évaluation esthétique par le patient et par un comité d'adjudication, l'évaluation de la douleur et des effets indésirables (EI) ainsi que la satisfaction des patients.

Résultats : Après 4 séances de LCP, nous avons observé une baisse moyenne de 6 TA. Le T-Score a été significativement diminué. 100% des patients se disaient bien améliorés ou améliorés. La douleur induite par les séances était en moyenne de 3,5 sur 10 en utilisant l'échelle visuelle analogique. 50% ont présentés des EI qui étaient en général transitoires et tolérés.

Conclusion : Le LCP est efficace dans le traitement des TA des patients ScS. L'amélioration physique, psychique et la satisfaction des patients font du LCP un traitement incontournable à proposer aujourd'hui.

MOTS CLES : télangiectasies, laser vasculaire, laser colorant pulsé, sclérodémie systémique

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS : PILOT STUDY EVALUATING THE EFFECTIVENESS OF THE PULSED DYE LASER ON TELANGIECTASIAS OF THE FACE AND NECKLINE AMONG PATIENTS UNDERGOING SYSTEMIC SCLERODERMA.

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

Background and objective: The pulsed dye laser (PDL) is the reference in the treatment of vascular lesions (1). Few recent studies have been performed in patients with systemic scleroderma (ScS) (2-4). However, cutaneous telangiectasias (TA) are one of the cutaneous features of SSc and have a conspicuous character. Our objective was to evaluate the efficacy of PDL on TA of the face and décolleté in these patients.

Material and methods: We performed a monocentric and prospective study at the Caen University Hospital. 18 patients performed 4 PDL sessions spaced 2 months apart. They were followed from September 2019 to June 2020 at the CHU of Caen and were all suffering from SCS. Our primary endpoint was the decrease in the average number of TA.

Our secondary endpoints were the evaluation of the number of BPs by an independent observer, the calculation of a T-Score, the evaluation of quality of life, the aesthetic evaluation by the patient and by an adjudication committee, the evaluation of pain and adverse events (AEs), and patient satisfaction.

Results: After 4 PDL sessions, we observed an average decrease of 6 BPs. The T-Score was significantly decreased. 100% of patients reported good or improved. Pain induced by the sessions averaged 3.5 out of 10 using the Visual Analog Scale. 50% presented AEs that were generally transient and tolerated.

Conclusion: PDL is effective in the treatment of TA in ScS patients. Physical and psychological improvement and patient satisfaction make PDL an essential treatment to propose today.

KEY WORDS: telangiectasia, pulsed dye laser, systemic scleroderma