

Rosacée

mise à jour août 2017

Bernard CRIBIER
Clinique Dermatologique
Hôpitaux Universitaires
de Strasbourg



Liens d'intérêt

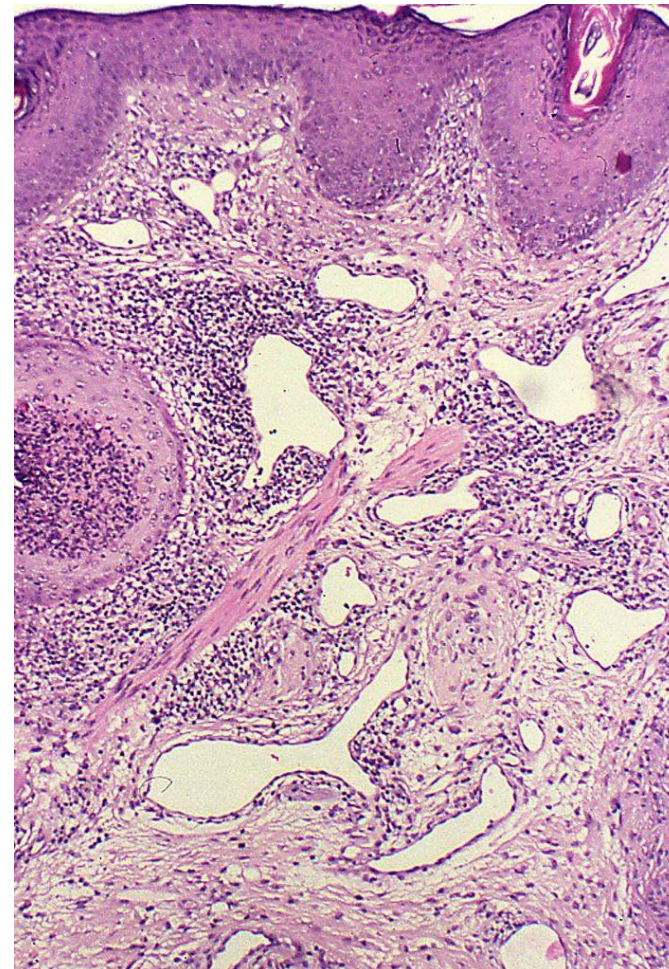
- Galderma : invitation en qualité de conférencier, expertises, groupe de travail
- Bailleul-Biorga: expert essai clinique
- Avène : invitation en qualité de conférencier
- Roche-Posay: invitation en qualité de conférencier



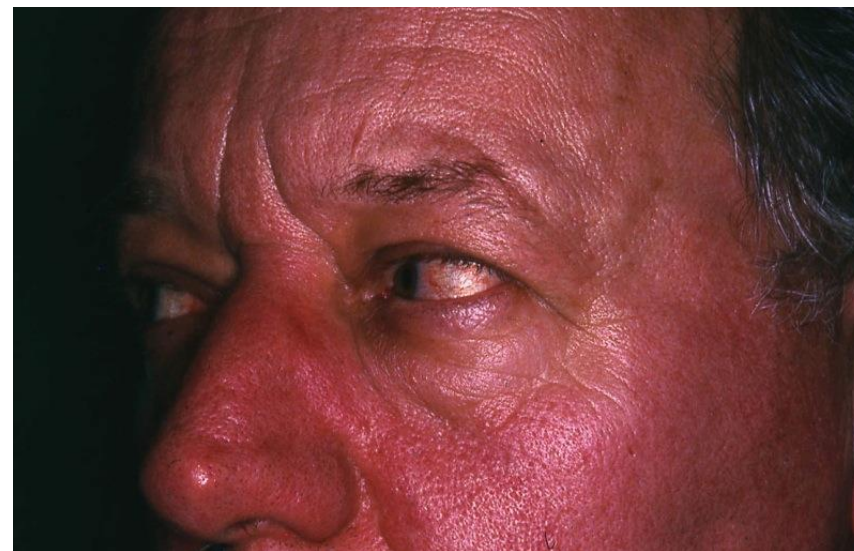
Physiopathologie

Physiopathologie, érythème de la rosacée: éléments fondamentaux

1. Composante
vasculaire
2. Composante
neurovasculaire
3. Composante
inflammatoire
4. *Demodex
folliculorum*



Les signes des phases précoces sont vasculaires



Œdème



Erythème de la rosacée: plusieurs composantes

- Exposition aux variations climatiques
- Héliodermie
- Stase et chaleur locale
- Vasodilatation
 - Erythrose
 - télangiectasies
- Inflammation
- Erythème péri-lésionnel

Migraine et rosacée

Migraine, triptans, and the risk of developing rosacea

A population-based study within the United Kingdom

Julia Spoenclin, MSc,^{a,b} Johannes J. Voegel, PhD,^c Susan S. Jick, DSc,^d and Christoph R. Meier, PhD, MSc^{a,b,d}
Basel, Switzerland; Sophia Antipolis, France; and Lexington, Massachusetts

Results: Among 53,927 cases and 53,927 controls, we observed a small overall association between rosacea and migraine in women (adjusted odds ratio 1.22, 95% confidence interval 1.16-1.29), but not in men. This effect was somewhat more distinct in female migraineurs aged 50 to 59 years (odds ratio 1.36, 95% confidence interval 1.21-1.53). Female triptan users also revealed slightly increasing risk estimates with increasing age, with the highest odds ratio of 1.66 (95% confidence interval 1.30-2.10) in women aged 60 years or older.

(J Am Acad Dermatol 10.1016/j.jaad.2013.03.027.)

Plus de rosacée chez les migraineuses

- 54.000 vs 54.000 témoins appariés
- Hommes : non significatif
- Femmes: **OR= 1,22 (1,16-1,29)**
- Femmes 50 à 59 ans: **OR = 1,36**
- Femmes > 60 ans et tryptans: **OR = 1,66**

Prevalence and risk of migraine in patients with rosacea: A population-based cohort study

Alexander Egeberg, MD, PhD,^a Messoud Ashina, MD, PhD, DMSci,^c David Gaist, MD, PhD,^d
Gunnar H. Gislason, MD, PhD,^b and Jacob P. Thyssen, MD, PhD, DMSci^a
Copenhagen and Odense, Denmark

- . 4.360.000 personnes: 49475 cas de rosacée
- . risque de migraine dans la population rosacée:

HR= 1,31 (IC: 1,23-1,39)

- . Rosacée oculaire: 1,69 (IC: 1,43-1,99)

Characteristic	HR (95% CI)	P value
Rosacea		
Women	1.24 (1.17-1.32)	<.001
Men	1.07 (0.87-1.30)	.529
Age <50 y	1.15 (1.07-1.24)	<.001
Age ≥50 y	1.38 (1.24-1.53)	<.001

Significatif seulement chez les femmes

Seulement après 50 ans

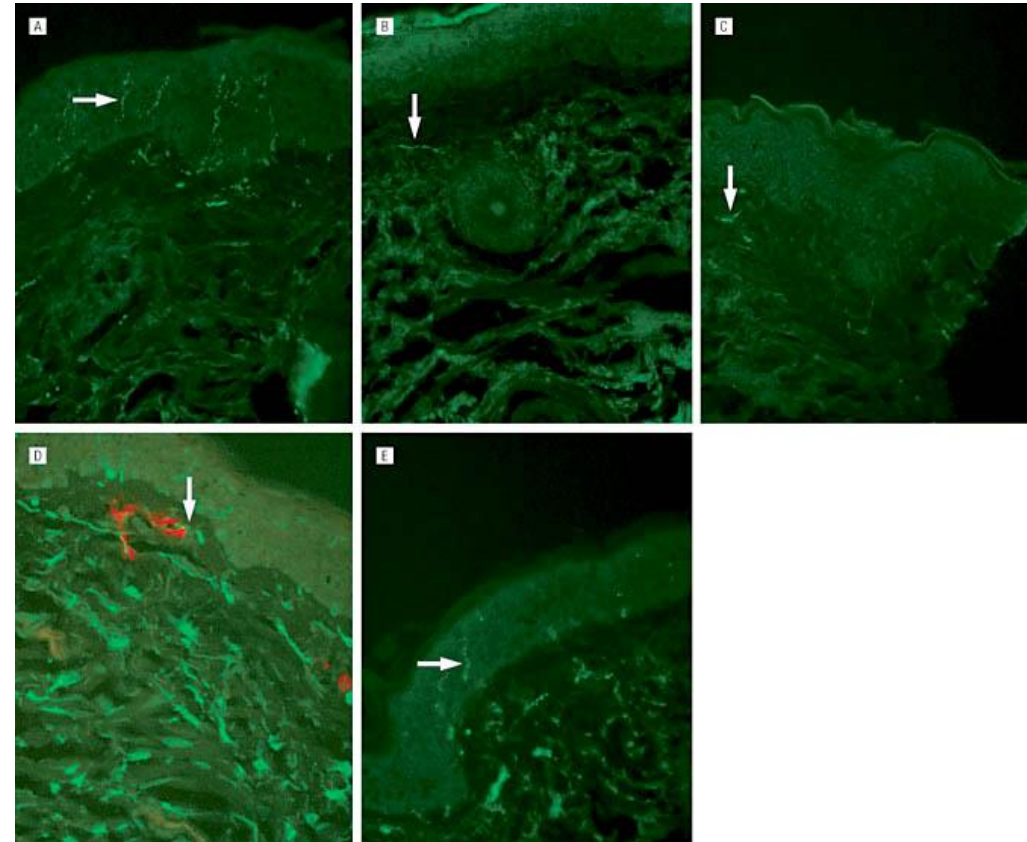
Le tabac protège de la rosacée

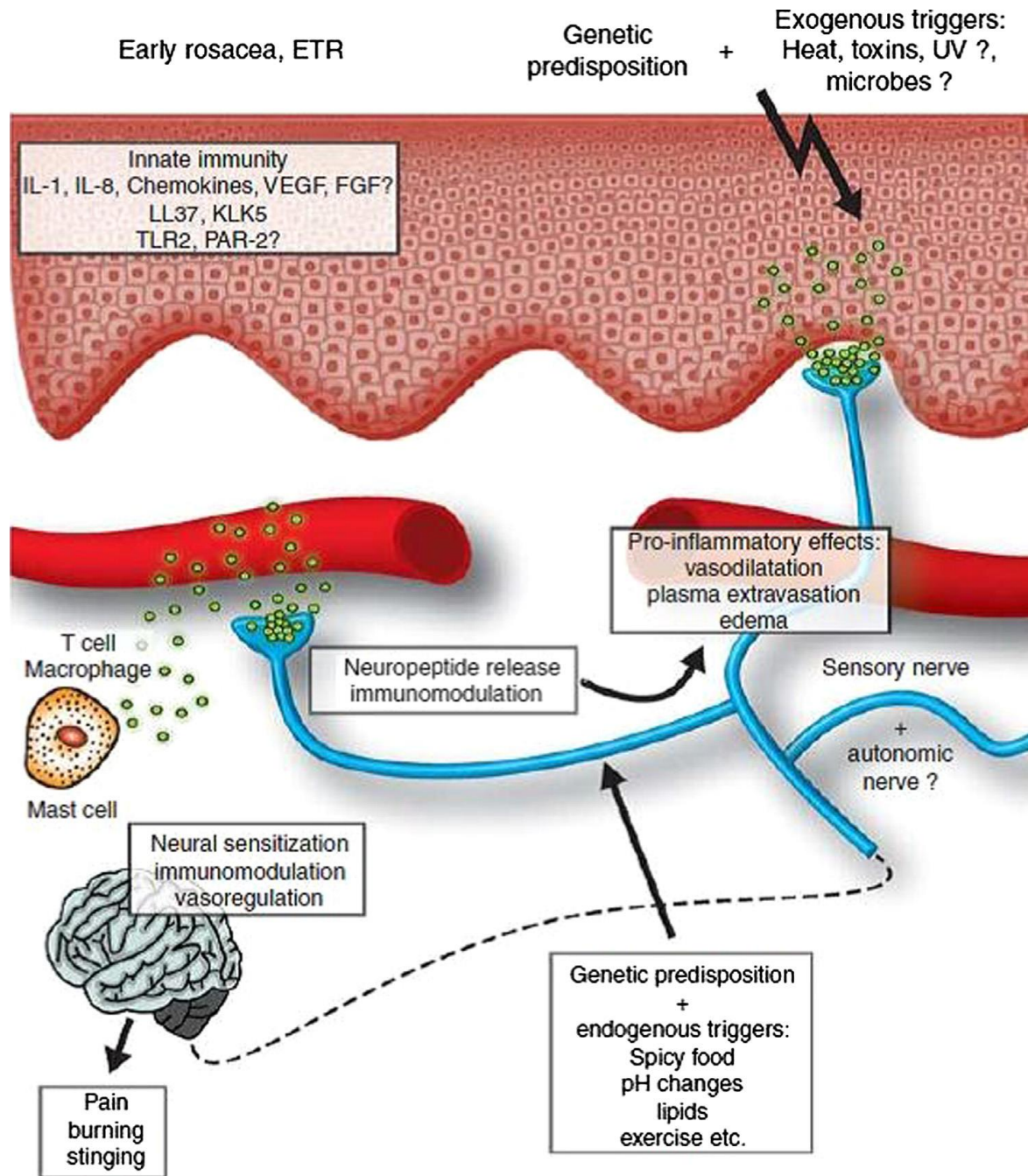
- Etude anglaise 2012
- 60000 rosacées vs 60000 patients sans rosacée (code de diagnostic)
- Risque de rosacée chez les fumeurs
- 0,65 (IC = 0,62-0,67) = protection !!!

Br J Dermatol 2012, 5 May

2. Des vaisseaux à l'hypersensibilité faciale; une maladie neurovasculaire

- **Anomalie vasculaire**
 - Stase
 - Flux sanguin
- Inflammation
- Seuil douloureux diminué
- Augmentation de chaleur locale
- **Hypersensibilité faciale non allergique,**



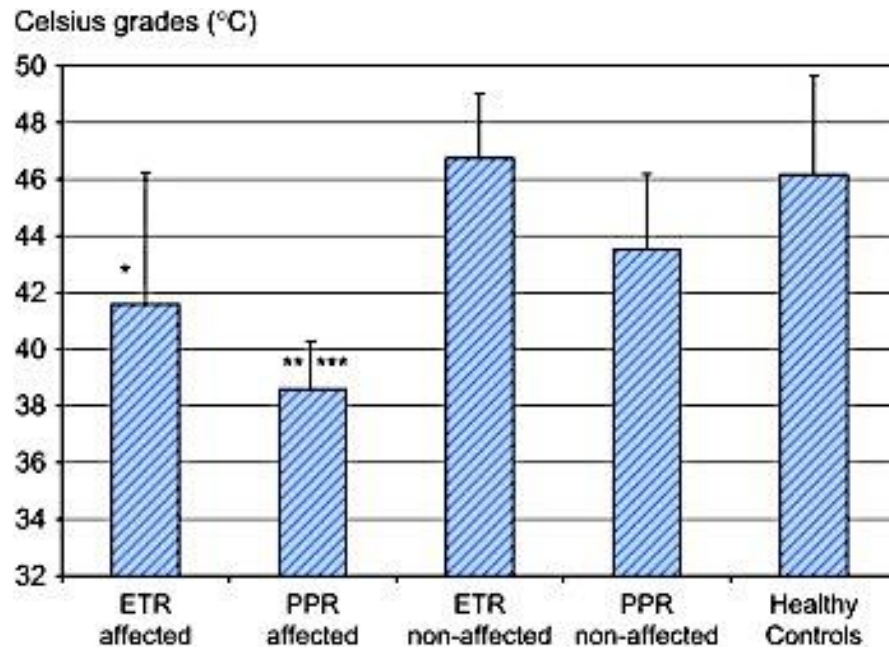


Steinhoff et al. J Am Acad
Dermatol 2013; 69: S15

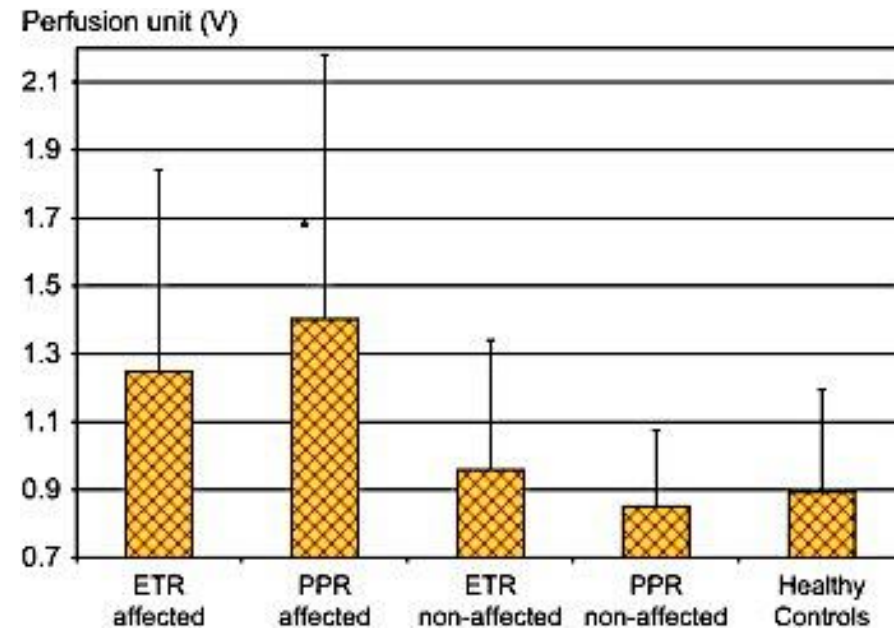
New insights into rosacea pathophysiology: A review of recent findings

Martin Steinhoff, MD, PhD,^a Jürgen Schaubert, MD,^b and James J. Leyden, MD^c
San Francisco, California; Munich, Germany; and Philadelphia, Pennsylvania

Seuil douloureux abaissé

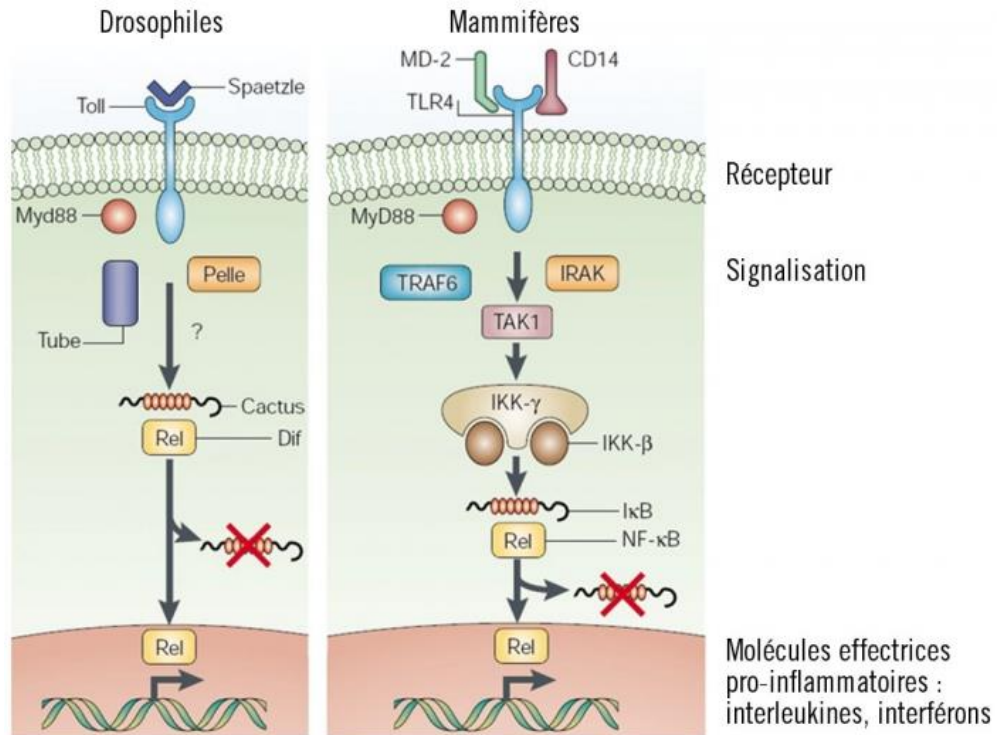


Flux sanguin augmenté

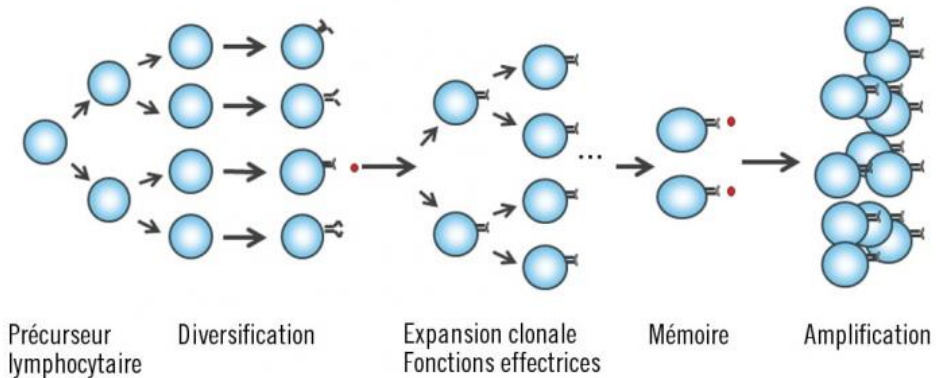


➔ ETR: érythrocouperose
PPR : forme papulopustuleuse

3. Inflammation: Rosacée et immunité innée

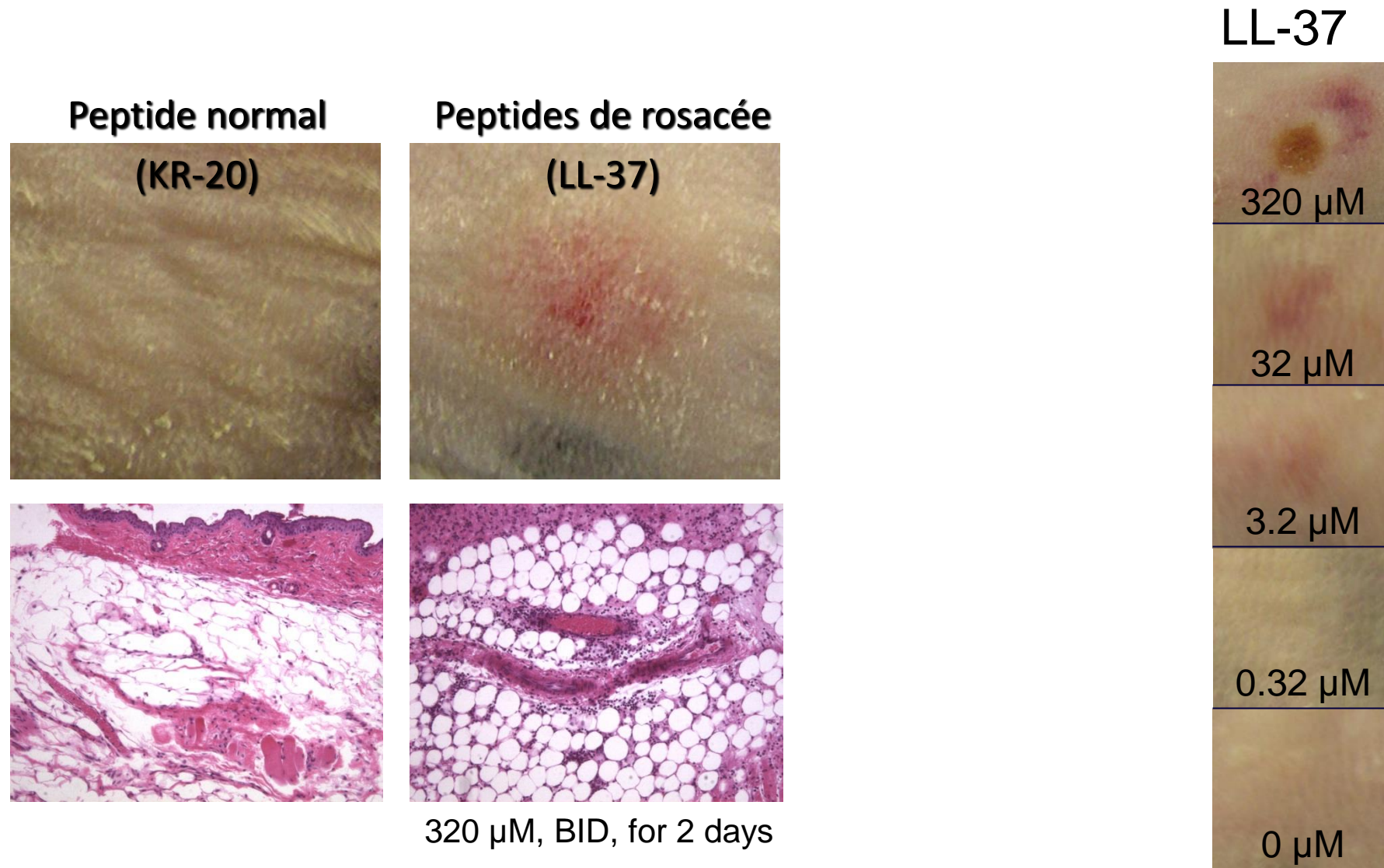


Immunité innée: polynucléaires
 Première barrière anti-infectieuse
 Primitive et très conservée dans toutes les espèces



Immunité adaptative:
 lymphocytes

Peptides de cathélicidine “rosacée” : modèle in vivo



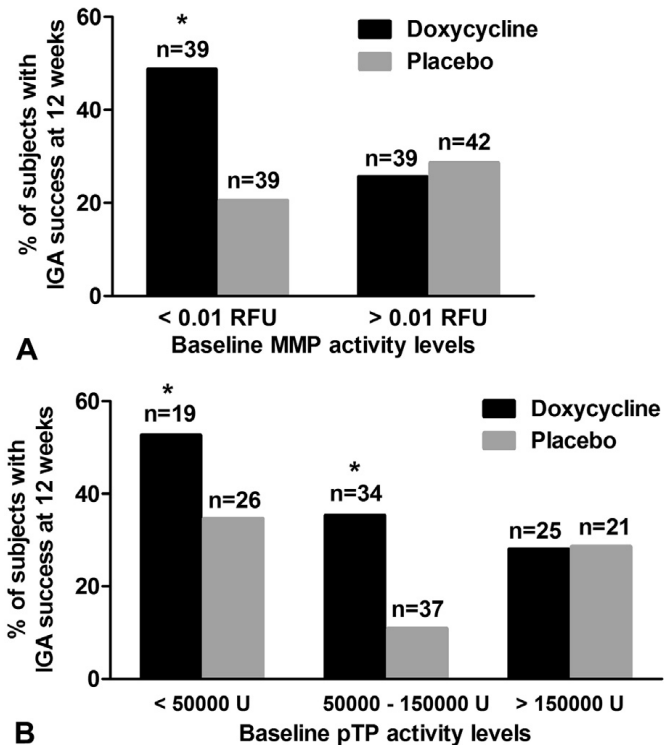
Modèle in vivo peau de souris

Improved clinical outcome and biomarkers in adults with papulopustular rosacea treated with doxycycline modified-release capsules in a randomized trial

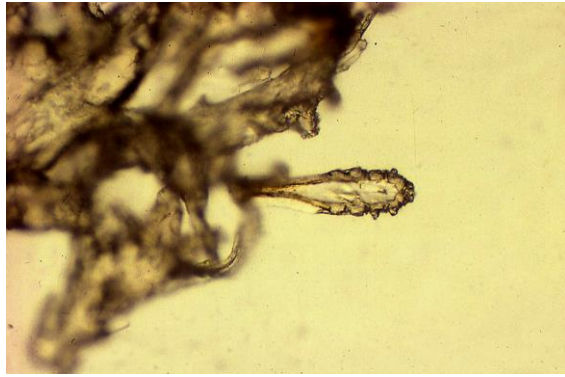


in vivo

Anna Di Nardo, MD, PhD,^a Anna D. Holmes, PhD,^b Yumiko Muto, BS,^a Eugene Y. Huang, MD, PhD,^c
Norman Preston, PhD,^b Warren J. Winkelman, MD, PhD,^b and Richard L. Gallo, MD, PhD^a



**La doxycycline agit sur
les molécules
impliquées dans
l'immunité innée**



4. *Demodex* et rosacée

- Taux de portage supérieur dans la rosacée
- Densité plus grande dans les zones atteintes
- Densité supérieure rosacée vs témoins

Arch Dermatol 2010;
146: 896



Arch Dermatol
2010; 146: 896

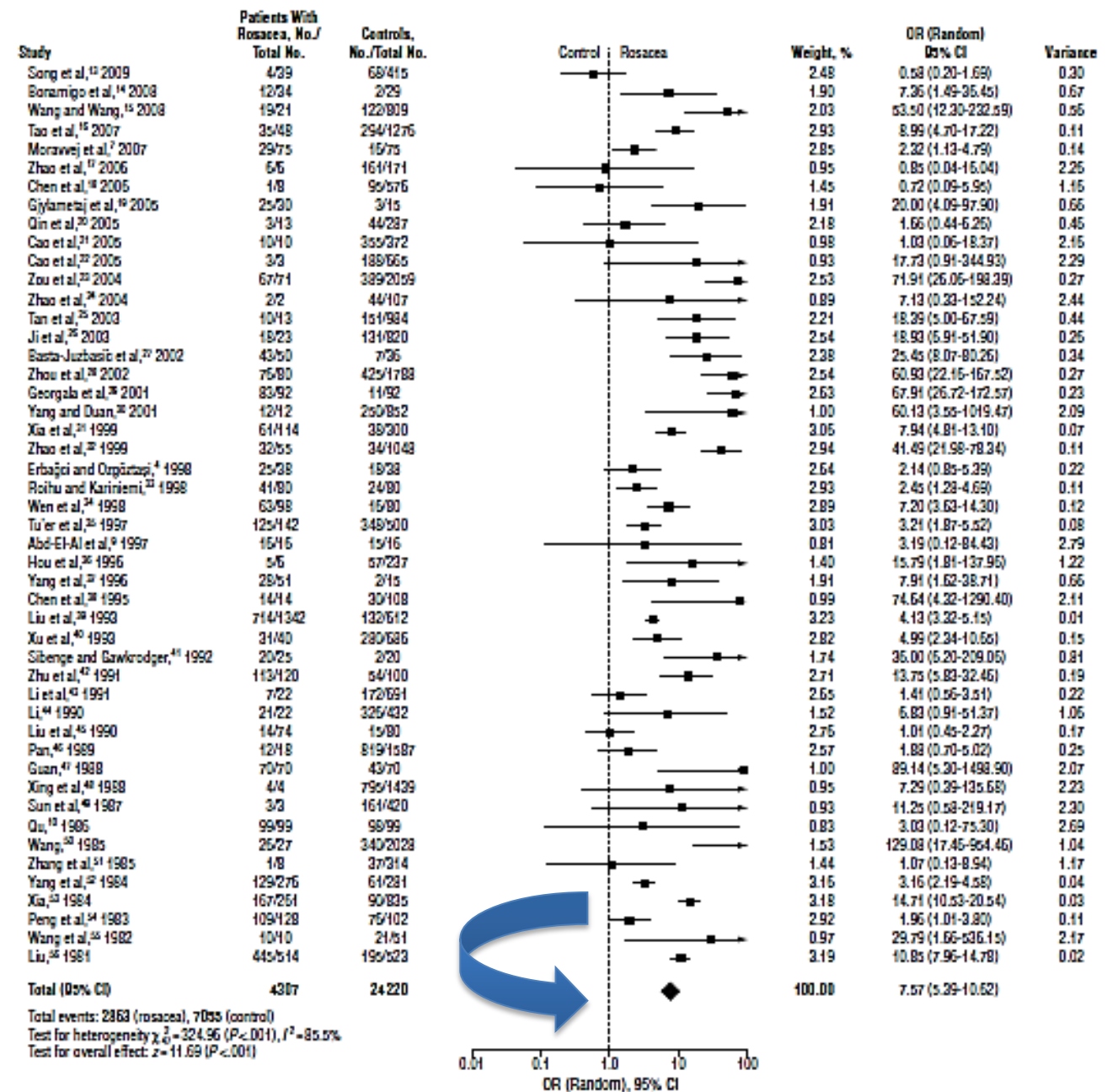
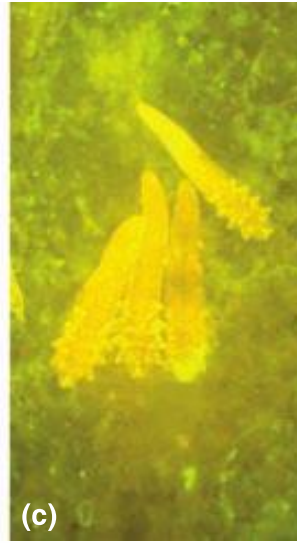
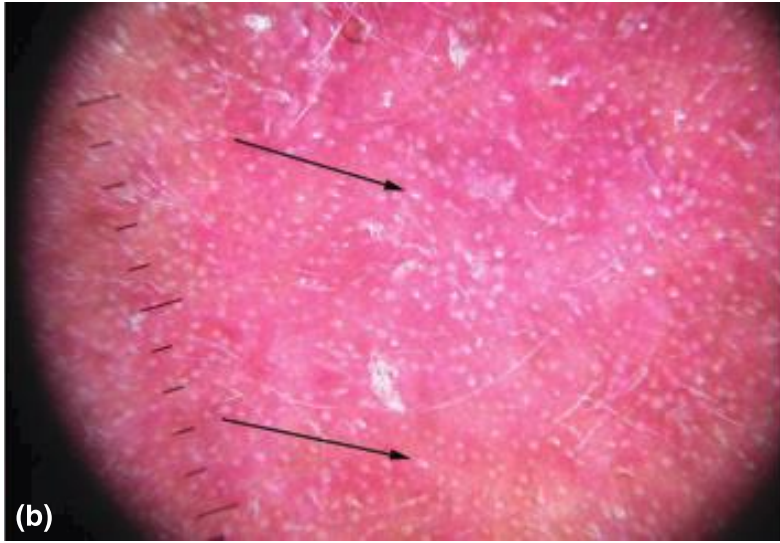


Figure 1. Forest plot of the 48 included studies about the association between *Demodex* infestation and rosacea. We found more heterogeneity in the 48 included studies ($\chi^2 = 324.96$, $P < .001$, $I^2 = 85.5\%$). CI, confidence interval; OR, odds ratio.

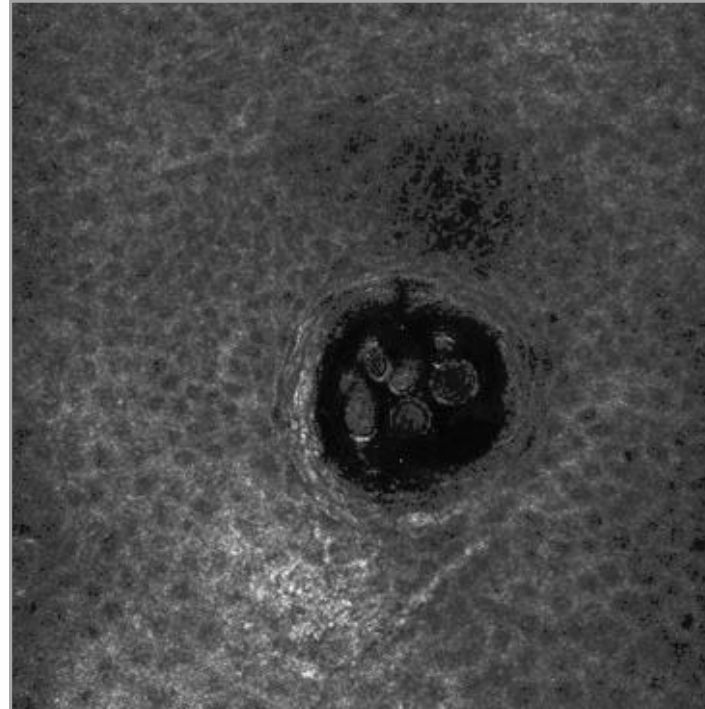
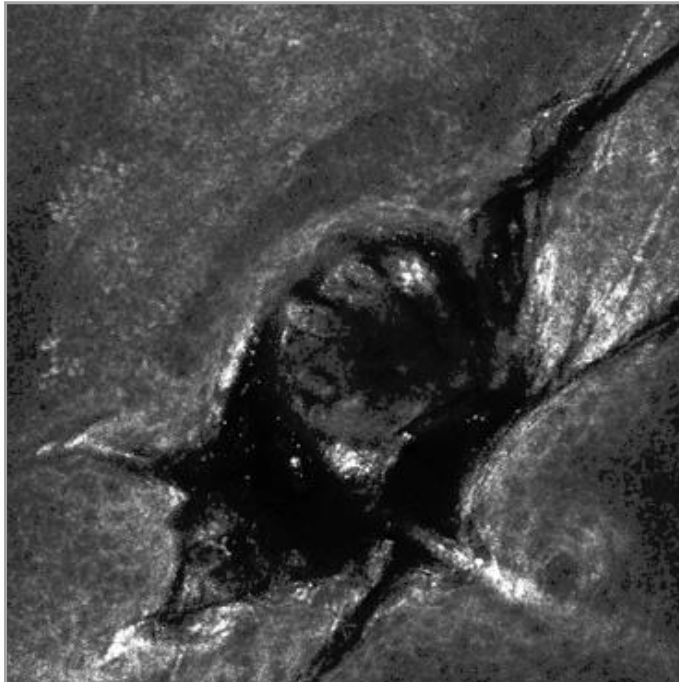


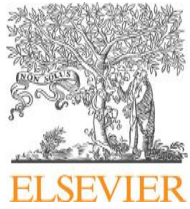
Demodex est habité!!

International Journal of Dermatology 2010, **49**, 1018–1023

© 2012 The Authors

BJD © 2012 British Association of Dermatologists 2012 **167**, pp1042–1047





Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)

Microbial Pathogenesis

journal homepage: www.elsevier.com/locate/micpath



Microbiota of *Demodex* mites from rosacea patients and controls



Nathalia Murillo^a, Jérôme Aubert^b, Didier Raoult^{a,*}

Demodex et son microbiote

14 patients

73 *Demodex*

92 espèces de bactéries

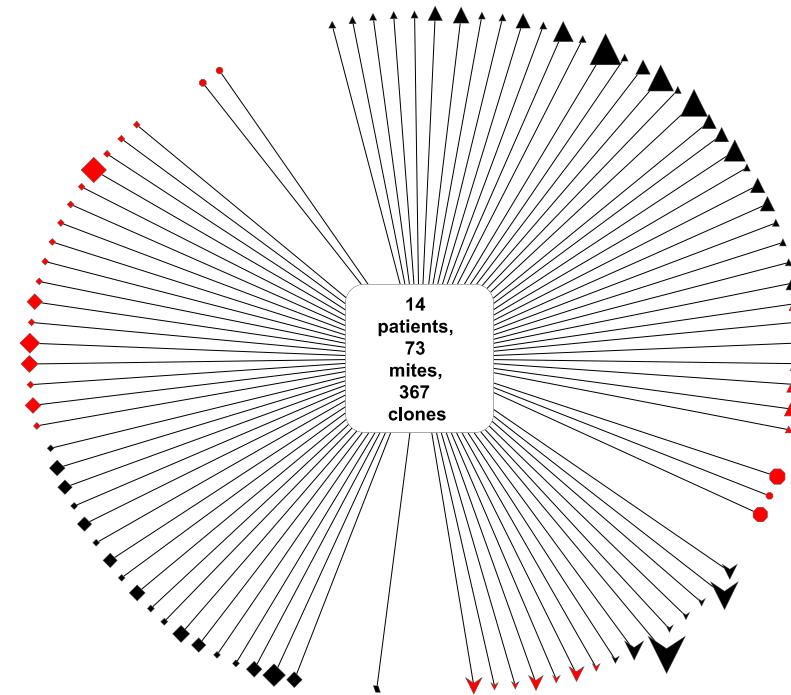
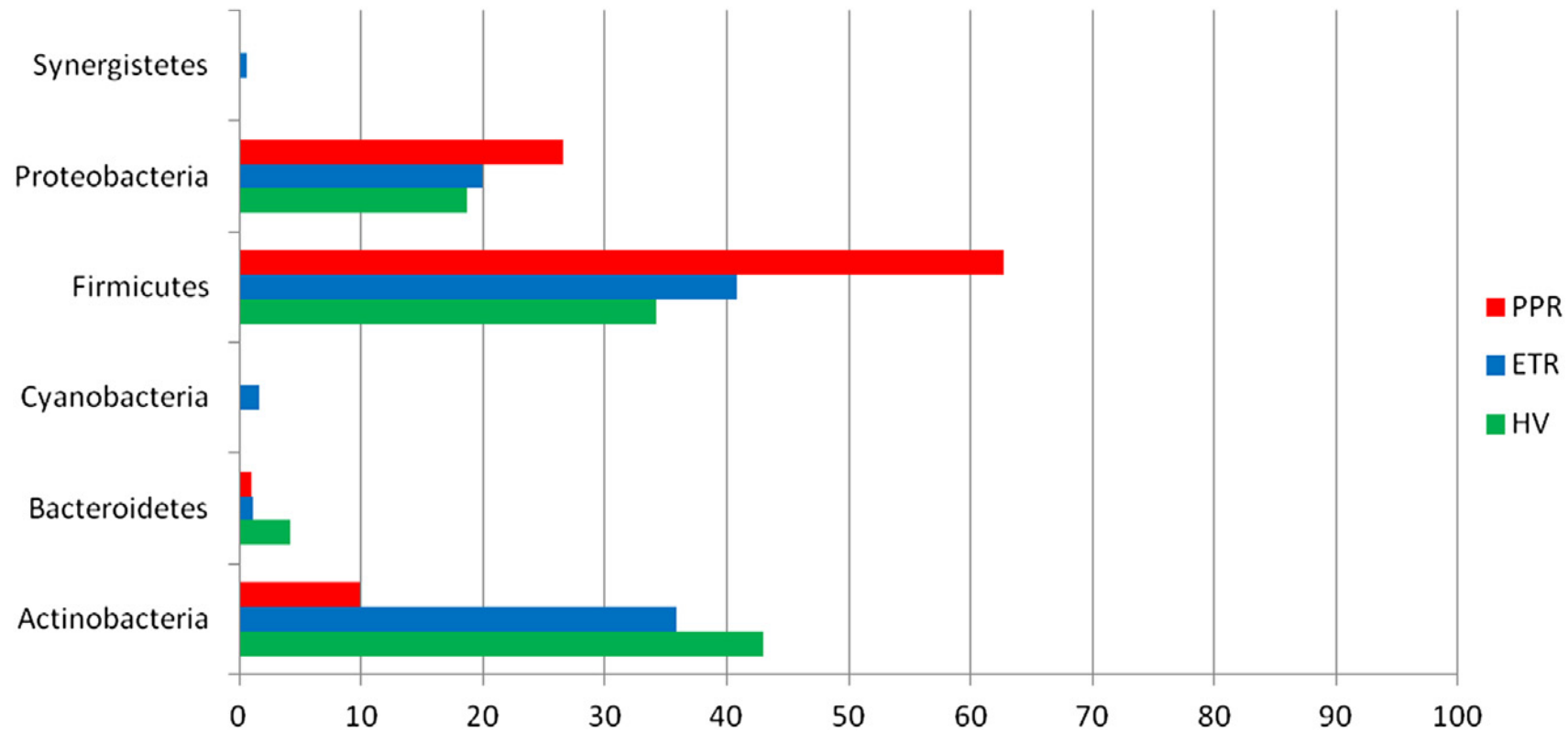


Fig. 1. 92 species identified in the present study. Each species is represented by a node whose size depends on the corresponding number of clones. In red are highlighted the species which had never been reported on humans. The shape of the nodes corresponds to the phylum of the species: *Actinobacteria* (arrow), *Bacteroidetes* (round), *Cyanobacteria* (octagon), *Firmicutes* (triangle), *Proteobacteria* (diamond shape) and *Synergistetes* (parallelogram). (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)



72 espèces uniquement dans les *Demodex* de rosacée

- . 31 uniquement rosacée vasculaire
- . 31 uniquement rosacée papulo-pustuleuse
- . 4 dans les 2 formes



Traitement

Rosacea treatment update: recommendations from the global ROSacea Consensus (ROSCO) panel

M. Schaller,¹ L.M.C. Almeida,² A. Bewley,^{3,4} B. Cribier,⁵ N.C. Dlova,⁶ G. Kautz,⁷ M. Mannis,⁸ H.H. Oon,⁹ M. Rajagopalan,¹⁰ M. Steinhoff,¹¹ D. Thiboutot,¹² P. Troielli,¹³ G. Webster,¹⁴ Y. Wu,¹⁵ E. van Zuuren¹⁶ and J. Tan¹⁷

Table 1 A phenotype-led treatment algorithm for the cutaneous features of rosacea, based on consensus statements from the ROSacea COnsensus panel

Transient erythema ^a	Persistent erythema ^b	Inflammatory papules/pustules			Telangiectasia	Phyma	
		Mild	Moderate	Severe		Clinically inflamed	Clinically noninflamed
α -adrenergics (topical)	Brimonidine (topical)	Azelaic acid (topical)	Azelaic acid (topical)	Ivermectin (topical)	Electrodessication	Doxycycline (oral) ^c	Physical modalities
Beta blockers (oral)	IPL	Ivermectin (topical)	Ivermectin (topical)	Doxycycline (oral) ^c	IPL		
	PDL	Metronidazole (topical)	Metronidazole (topical)	Isotretinoin (oral)	Lasers		
		Doxycycline (oral) ^c	Doxycycline (oral) ^c			Isotretinoin (oral)	

General skincare (sun protection factor 30+, moisturizers, gentle cleansers, trigger avoidance).

Not all products or indications are licensed in every country and may be subject to further local variations. For specific product information the local label should always be consulted. Doxy, doxycycline; IPL intense pulsed light; PDL, pulsed-dye laser. ^aThere is no high-quality evidence for flushing treatments; consensus on this statement is based on case reports and clinical evidence. ^bPersistent centrofacial erythema associated with periodic intensification by potential trigger factors. ^cDoxycycline 40 mg superior to placebo; doxycycline 40 mg noninferior to doxycycline 100 mg. No inference possible from indirect comparison.

Prise en charge médicale de la rosacée

- *AMM* =
 - Doxycycline 100 mg 3 mois (seul médicament oral avec AMM)
 - Métronidazole topique 0,75% 2x/j
 - Acide azélaïque 15% 2x/j
 - Ivermectine 1% 1x/j
- Les essais ont été menés dans la rosacée papulo-pustuleuse
- Pour l'érythème:
 - Brimonidine gel: 1x/j le matin

Schéma et indications

- Rosacée mineure: traitement topique
- Rosacée modérée à sévère: doxycycline + topique
- 3 mois de traitement au moins
- Traitement d'entretien à discuter: quasiment obligatoire

Nouveauté 2015, AMM

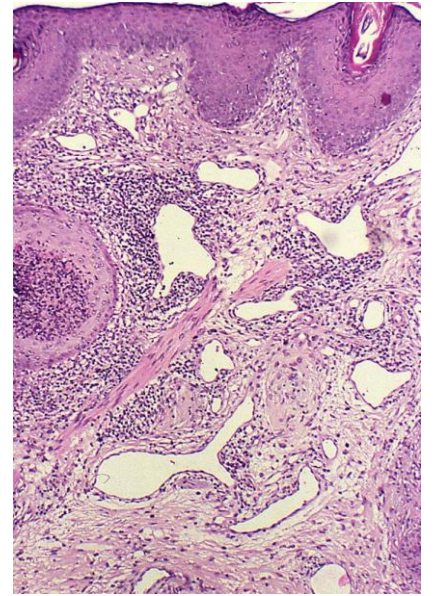
- Crème ivermectine 1%: Soolantra*
- Anti-parasitaire et anti-inflammatoire
- Tubes de 15g non remboursé
- Une application/jour; 4 mois
- Essais:
 - Supérieur à son excipient
 - Supérieur au métronidazole; mieux toléré
 - Supérieur à l'acide azélaïque; mieux toléré
 - Retarde récurrence; bien toléré au long cours



Erythème facial: options thérapeutiques



- *Intrumentale*: Laser
- *Cosmétique* :
émollients et anti-rougeurs;
Maquillage
- *Pharmacologique*:
Brimonidine en gel
à 0,5%



AMM dans le traitement de l'érythème

- Gel de brimonidine: Mirvaso*
- Alpha 2 agoniste
- Effet vasoconstricteur dès 30 minutes
- Efficace sur l'érythème de fond
- Durée : une dizaine d'heures
- Aucune diffusion locale

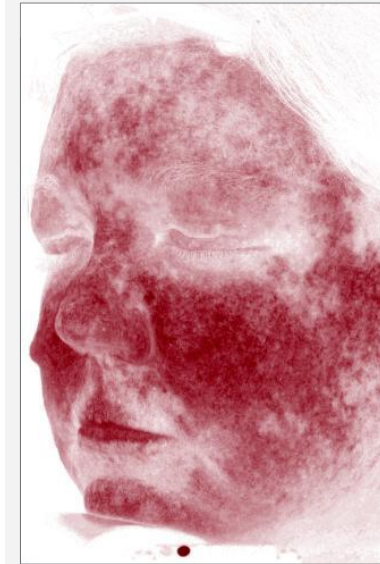
- Non remboursé



Brimonidine en gel

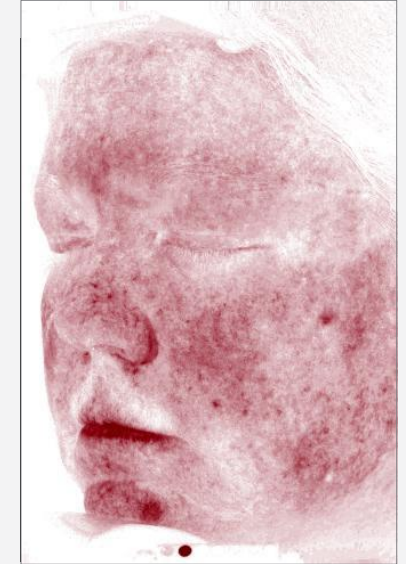
- Aucune modification du cours de la maladie
- Possibles irritations
- Eczéma de contact : 1% comme autres topiques
- Possible effet rebond: arrêt si le phénomène persiste
- Nécessite un certain apprentissage

Baseline



Mean erythema redness
RBX red-131.75

30 minutes



Mean erythema redness
RBX red-93.24

Traitement instrumental

- Laser à colorant pulsé
- Laser KTP
- Laser YAG
- Lumière intense pulsée
- ...
- Dépend du matériel disponible, de l'expérience du praticien et des souhaits du patient (avec ou sans purpura, nombre de séances, etc.)

Autres...

- Jamais de corticoïdes
- Hors AMM:
 - Métronidazole per os
 - Autres antibiotiques
 - Isotrétinoïne per os
 - Ivermectine per os
- Importance de la dermocosmétique (gels nettoyants, eaux, crèmes, CC crèmes...)

Résistance: hors AMM

- Métronidazole per os ?? Difficile au long cours
- Autres antibiotiques
- Macrolides « séquentiels »

International Journal of Dermatology 2008, **47**, 284–288

Comparison of efficacy of azithromycin vs. doxycycline in the treatment of rosacea: a randomized open clinical trial

Maryam Akhyani, MD, Amir Houshang Ehsani, MD, Maryam Ghiasi, MD, and Alireza Keshtcar Jafari, MD

500mg 3 jours/semaine 1 mois

250mg 3 jours/semaine 1 mois

250 mg 2 jours/semaine 1 mois

Autres options?

- Rosacée résistante
- Rosacée récidivant dès l'arrêt des cyclines
- Rosacée associée à la dermatite séborrhéique
- Rosacée oedémateuse

-> isotrétinoïne

A Randomized-Controlled Trial of Oral Low-Dose Isotretinoin for Difficult-To-Treat Papulopustular Rosacea

Emilie Sbidian^{1,6}, Éric Vicaut^{2,6}, Henri Chidiack³, Elie Anselin³, Bernard Cribier^{4,6}, Brigitte Dréno^{5,6} and Olivier Chosidow^{1,6}

. 0,25 mg/kg 4 mois; 156 patients; ratio placebo 1:2

. **Taux de succès 57,4% vs 10,4%, p < 0,0001**

. Suivi 4 mois: 58% de récurrences, en moyenne à 15 semaines

1. Efficacité démontrée
2. Hors AMM; demande AMM en cours
3. Doses encore plus basses?

Rosacée oedémateuse

- Traitement classique de la composante papulo-pustuleuse
 - Massages faciaux
 - Anti-histaminiques
 - Isotrétinoïne faible dose
 - Corticoïdes injectables - chirurgie
-
- Diurétiques



Rosacée stéroïdienne

- même avec des corticoïdes faibles classe I et II
- sevrage indispensable
- doxycycline 200 mg/j au sevrage, puis 100mg/j
- topique après quelques jours (ivermectine)
- eau thermale
- émoullients fluides

Bouffées vasomotrices: Aucun traitement AMM

- Clonidine +/-

Cribier B. Ann Dermatol Venereol 1997; 124: 687

Van Landuyt H. Ann Dermatol Venereol 1997; 124: 729

- Rilménidine +/-

- Beta-bloquants +/-

- Carvedilol: semble plus efficace (accord experts)

Pronounced facial flushing and persistent erythema of rosacea effectively treated by carvedilol, a nonselective β -adrenergic blocker

J AM ACAD DERMATOL
VOLUME 67, NUMBER 3

Letters 493



- . 3,125 ou 6,25 mg 2 à 3X/jour
- . Maximum 31,25 mg
- . Cp à 6,25 sécables, 12,5 et 25 mg
- . Dose maxi AMM cardiologique = 50mg/j si moins de 85kg, 100 au delà

Rhinophyma

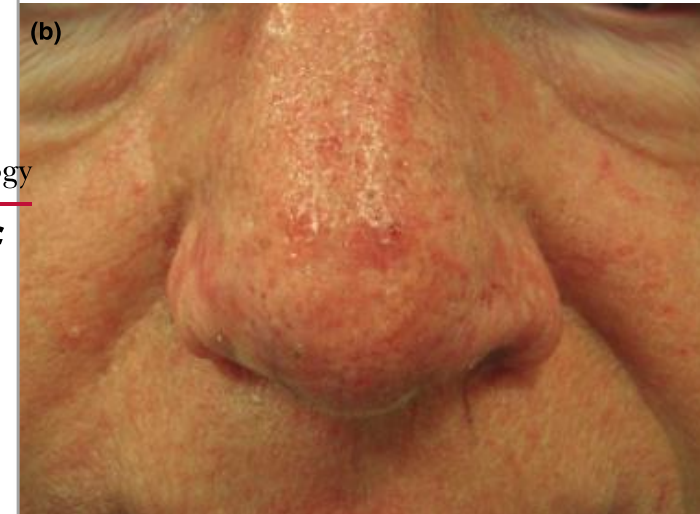
- Forme débutante et peau grasse: isotrétinoïne peut être utile
- Pas d'essais clinique
- Pas d'efficacité dans les formes évoluées

- Pas de traitement médical

Rhinophyma

- Acide acétique
- Chirurgie (rasoir)
- Cryochirurgie - cryothérapie
- Chirurgie + laser
- Laser CO2

British Journal of Dermatology 2009 161, pp814–818



DERMATOLOGICAL SURGERY AND LASERS

BJD British Journal of Dermatology

Carbon dioxide laser treatment of rhinophyma: a review of 124 patients

V. Madan, J.E. Ferguson and P.J. August

Laser Division, The Dermatology Centre, Salford Royal Hospitals Foundation Trust, Salford M6 8HD, U.K.

Une histoire complexe...

- Prédisposition génétique
- Anomalie vasculaire
- Stase chronique ; chaleur
- Hypersensibilité
- Inflammation ; immunité innée
- Colonisation accrue par *Demodex* ;
microbiote
- Activation de l'inflammation
- Fibrose et hypertrophie cutanée

