

Rosacée: où en sommes-nous?

Drs JUSTINE CZERNIELEWSKI^a et CURDIN CONRAD^a

Rev Med Suisse 2016; 12: 646-52

La rosacée est une maladie commune de la peau inflammatoire et chronique, avec une variété de manifestations cliniques telles que l'érythème centro-facial, des papules et des pustules, ainsi qu'une atteinte oculaire. Sur la base de ces manifestations, la rosacée est cliniquement divisée en quatre sous-types nécessitant des traitements distincts. Malgré les récentes avancées scientifiques, les mécanismes pathologiques sous-jacents de la rosacée en général, et des différents sous-types en particulier, sont encore insaisissables. En conséquence, les options thérapeutiques actuelles restent pour la plupart larges et symptomatiques. Dans cet article, nous discutons la clinique de la rosacée, son impact sur le patient et les mécanismes physiopathologiques impliqués. Nous décrivons également les options de traitement et les diagnostics différentiels pertinents pour les médecins traitants.

Rosacea: what's new?

Rosacea is a common chronic inflammatory skin disease with a variety of clinical manifestations such as centro-facial erythema, papules and pustules, as well as ocular involvement. Based on these manifestations, rosacea is clinically divided into four subtypes necessitating distinct therapies. Despite recent scientific advances, the pathomechanisms underlying rosacea in general and the different subtypes in particular are still elusive. Accordingly, current treatment options remain mostly broad and symptomatic. In this review we discuss the clinic of rosacea, its impact on the patient, and the pathophysiological mechanisms involved, describe treatment options and highlight differential diagnoses relevant for treating physicians.

INTRODUCTION

La rosacée est une maladie inflammatoire chronique de la peau du visage, fréquente au sein de la population suisse. Quatre sous-types différents ont été décrits. Les symptômes les plus souvent présents sont un érythème transitoire ou non, des télangiectasies, des papules et des pustules inflammatoires. Elle doit impérativement être distinguée de l'acné avec laquelle elle a longtemps été confondue.

La physiopathologie restant peu claire à l'heure actuelle, les traitements disponibles agissent en majorité sur les symptômes et non sur le mécanisme sous-jacent méconnu. Pourtant, certains traitements s'avèrent tout de même efficaces dans la prise en charge de la maladie. La recherche dans la compréhension de la rosacée est en pleine effervescence et offrira prochainement de nouvelles thérapies ciblées.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La rosacée est une maladie faciale fréquente, chronique, touchant principalement des adultes après l'âge de vingt ans. En Suisse, plusieurs centaines de milliers de personnes souffrent de cette pathologie, pouvant aller d'un simple hâle de «bonne mine» à une souffrance quotidienne défigurante. En Europe, sa prévalence est de 2 à 10% en fonction du pays. La rosacée touche le plus souvent des sujets à peau claire, aux yeux et aux cheveux clairs; on parle de «malédiction des Celtes». Elle a longtemps été confondue avec l'acné et le terme ancien «d'acné rosacée» doit être abandonné. Typiquement, la rosacée débute après l'âge de l'acné et atteint plutôt les adultes d'âge moyen. Elle prédomine chez la femme (ratio femme-homme environ égal à 2), probablement parce que ces dernières sont plus gênées esthétiquement que les hommes, avec un pic de fréquence se situant entre 40 et 50 ans.

FACTEURS DÉCLENCHANT OU EXACÉRBAANT LA MALADIE, ÉVOLUTION

Il s'agit d'une pathologie fluctuante, avec une alternance de poussées et de rémissions. Plusieurs facteurs exacerbant la pathologie ont été décrits, comme l'alcool, l'exposition au soleil, le sport, la nourriture épicée, le stress, les émotions et les changements de température.¹ Ceux-ci sont à éviter en cas de diagnostic certain.

L'évolution est plutôt chronique, fluctuante en fonction des périodes de la vie. La progression de la maladie reste peu claire. Une seule étude a pu montrer une possible évolution entre les stades de la maladie. Pour cette raison, nous avons procédé, au CHUV, à une étude épidémiologique à ce sujet. Les données préliminaires semblent confirmer une certaine progression entre les différents stades de la rosacée chez un groupe de patients.

PHYSIOPATHOLOGIE

La rosacée est une maladie multifactorielle basée sur une prédisposition génétique, et déclenchée ainsi qu'aggravée par différents facteurs externes/environnementaux (figure 1). Mais sa physiopathologie exacte reste peu claire. En effet, les traitements disponibles actuellement agissent en majorité sur les symptômes et non sur le mécanisme sous-jacent. De multiples nouveautés sont en train d'apparaître dans ce domaine, considérant cette pathologie comme auto-inflammatoire.

Depuis plusieurs années, il est admis qu'une exacerbation du système immunitaire inné joue un rôle important, influencée par l'exposition aux UV, les radicaux libres d'oxygène, les neu-

^a Service de dermatologie, CHUV, 1011 Lausanne
justine.czernielewski@chuv.ch | curdin.conrad@chuv.ch

FIG 1 Physiopathologie de la rosacée

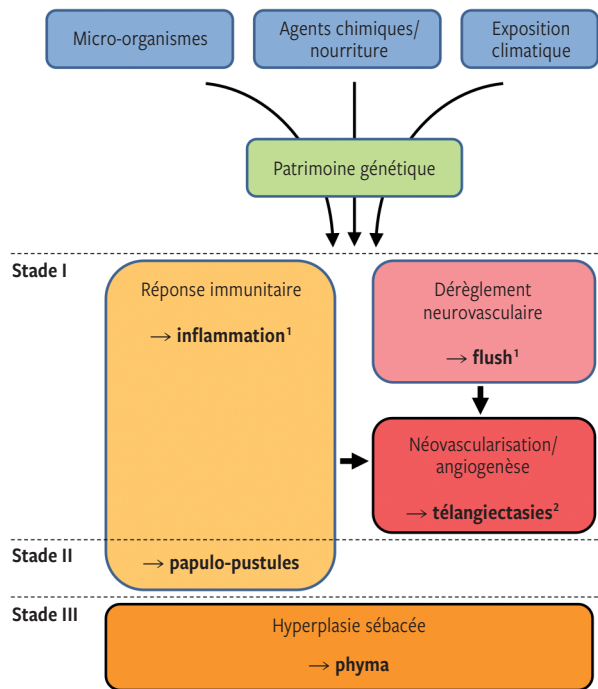
Les facteurs externes comme les micro-organismes, les agents chimiques et alimentaires et l'exposition climatique jouent un rôle important sur le déclenchement de la maladie et son entretien. Il existe une susceptibilité génétique propre à chaque individu de développer la maladie en fonction du degré d'influence de chacun de ces facteurs.

Dans le sous-type 1, il existe deux mécanismes principaux connus à ce jour, responsables de la symptomatologie clinique. La réponse immunitaire à ces facteurs déclenchants/exacerbants provoque une inflammation qui induit une vasodilatation ayant comme expression clinique des érythèmes transitoires. Le deuxième mécanisme impliqué est le dérèglement neurovasculaire induisant des flushs. Lorsque ces processus deviennent chroniques, une angiogenèse se crée, responsable de télangiectasies et en conséquence d'un érythème persistant. En plus, la réponse inflammatoire du système immunitaire induit les papulo-pustules en cas du sous-type 2.

Dans le sous-type 3, il s'agit d'une prolifération des glandes sébacées responsable de lésions phymateuses dont l'origine reste peu claire.

Plusieurs de ces mécanismes peuvent être simultanés, induisant une association clinique des différents sous-types.

¹: érythème transitoire; ²: érythème persistant.



ropeptides, des microbes, comme *H. pylori* pour le tube digestif, ou *Demodex* au niveau cutané. On suspecte aussi une anomalie vasculaire primitive du visage se traduisant par des bouffées vasomotrices et un érythème permanent (la couperose). Il en résulterait un œdème permanent du derme, favorisant une colonisation accrue par *Demodex folliculorum*, un acarien que l'on trouve habituellement dans les follicules du visage et probablement responsable, entre autres, des lésions papulo-pustuleuses.

Plusieurs nouveautés physiopathologiques existent et ont été découvertes récemment. Les peptides antimicrobiens (AMP) qui ont des propriétés antimicrobiennes et activent le système immunitaire, ont démontré jouer un rôle important dans la pathogénicité de la rosacée.² Les plus fréquentes sont les cathélicidines, les β -défensines et la kallikréine 5 (KLK5), qui

sont abondamment présentes chez les patients souffrant de rosacée.^{3,4} Les cathélicidines, plus spécifiquement la *human cationic antimicrobial protein* (hCAP-18/LL-37), peuvent induire l'angiogenèse en modulant la production de facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF).⁵ De manière intéressante, LL-37 induit des télangiectasies et de l'érythème chez la souris, montrant ainsi que cet excès de cathélicidines serait responsable de symptômes de la rosacée.² La raison pour laquelle les cathélicidines et la KLK5 sont augmentées est encore inconnue. Une possible explication est un polymorphisme de nombre de copies géniques des peptides antimicrobiennes, comme décrit pour le psoriasis.

Des taux augmentés de *Toll like receptor 2* (TLR2) sur les kératinocytes ont été observés, de manière plus importante, chez les patients atteints de rosacée. Ce récepteur est activé par la vitamine D issue du rayonnement UV de même que par de multiples agents microbiens comme le *Demodex* et *Bacillus oleronius*, une bactérie Gram négatif retrouvée dans les *Demodex*. L'activation du TLR2 induit la production des cytokines pro-inflammatoires et l'hyperexpression de la KLK5, augmentant la production de LL-37 et, en conséquence, amène l'activation d'une réponse immunitaire innée. De récentes études ont aussi montré le rôle-clé des mastocytes producteurs de métalloprotéases induisant une production accrue de KLK5.⁶

En plus de sa capacité d'activer le TLR2, *Bacillus oleronius* a été suggéré comme étant impliqué dans la pathogenèse de la rosacée d'une autre manière. Il a été cultivé chez un patient ayant une rosacée et mis en contact avec des polynucléaires neutrophiles d'un sujet sain, induisant la production de MMP-9 (métalloprotéase matricielle 9), facteur de nécrose tumorale (TNF) et interleukine 8.^{7,8} Ce sont des médiateurs inflammatoires importants de la forme papulo-pustuleuse.^{2,9,10} Chez les patients atteints de rosacée, cet agent induit une réponse de prolifération chez un nombre important de mononucléaires du sang périphérique comparés aux sujets contrôles,^{7,11,12} suggérant que cette bactérie est l'un des facteurs déclencheurs de la rosacée.

CLASSIFICATION ET DIAGNOSTIC

Le National Rosacea Society Expert Committee a proposé de diviser la rosacée en quatre sous-types caractérisés par des signes cliniques primaires et secondaires. Les signes cliniques primaires sont les érythèmes transitoires ou *flushs*, l'érythème permanent, les papulo-pustules et les télangiectasies. Les symptômes secondaires sont les brûlures et picotements, les plaques, la xérose cutanée, l'œdème, les manifestations oculaires, les localisations périphériques et le phyma.

Sous-type 1: érythémato-télangiectasique

Il est caractérisé par des érythèmes transitoires appelés *flushs* et/ou un érythème permanent de la zone centro-faciale (**figure 2A**). Les *flushs* sont des bouffées vasomotrices soudaines provoquant des rougeurs, de la chaleur sans aucun autre signe systémique. Cela dure quelques minutes ou heures et cède spontanément. Elles sont déclenchées par les changements de température, le soleil, l'alcool, le stress, les émotions, la

FIG 2	Différents types de rosacée
--------------	------------------------------------

A. Patiente souffrant du sous-type 1 avec atteinte principalement des joues et du nez par un érythème diffus et des télangiectasies; **B.** Patient atteint du sous-type 2 avec un érythème surmonté de papulo-pustules de la zone centro-faciale du visage; **C.** Patient atteint des sous-types 1 et 3 simultanément. De très larges télangiectasies sont visibles sur le côté droit du nez de même que sur les joues, avec un nez difforme et augmenté de volume; **D.** Patient atteint du sous-type 1, avant application de brimonidine (Mirvaso); **E.** Même patient, 60 minutes après application de brimonidine.



nourriture épicée et le sport, entre autres. Des télangiectasies prédominantes sur le nez et les joues sont souvent présentes mais non essentielles pour le diagnostic.

Sous-type 2: papulo-pustuleux

Ce sous-type se manifeste par un érythème centro-facial souvent permanent et une variance de papulo-pustules à disposition non folliculaire (**figure 2B**). Les lésions peuvent être étendues mais respectent en général la bouche et les paupières. Aucun comédon, une distinction entre l'acné et la rosacée, ni cicatrice n'est visible. Des sensations de brûlure et de tiraillement peuvent être présentes.

Sous-type 3: phyma

Celui-ci inclut un érythème et un épaissement cutané irrégulier pouvant aller jusqu'à la formation de nodules déformants principalement au niveau du nez (rhinophyma, **figure 2C**). Il est possible de retrouver les orifices des glandes sébacées qui sont anormalement visibles. D'autres zones peuvent être touchées comme les sourcils, les oreilles, le menton ou les paupières. Les hommes sont le plus souvent atteints, après l'âge de 50 ans. Des télangiectasies sont aussi souvent présentes. Il s'agit histologiquement d'hypertrophies importantes de glandes sébacées.

Sous-type 4: forme oculaire

Cette forme inclut une atteinte larmoyante bilatérale avec picotements occasionnels. Elle est probablement sous-estimée et fréquemment négligée, ce qui est reflété par une incertitude concernant sa prévalence qui est rapportée entre 3 et 58% dans la littérature. Une sensation de sécheresse intra-

oculaire est présente, de même qu'une photosensibilité et des télangiectasies des paupières supérieures et inférieures, ainsi que de la conjonctive. En cas de doute, une consultation spécialisée est nécessaire.

De plus, il existe des formes particulières de la rosacée comme la forme fulminante, la forme dite de Morbihans (œdémateuse) ou la forme granulomateuse, qui sont plutôt rares.

Concernant le diagnostic, il est anamnestique et clinique. Le sous-type est jugé en fonction de l'atteinte cutanée. Il repose sur la notion de bouffées vasomotrices, des signes cardinaux et sur la localisation des lésions. En cas de doute, une biopsie s'impose. On cherchera une démodicose, une hypertrophie des glandes sébacées, avec un infiltrat inflammatoire du derme superficiel et moyen de topographie périvasculaire et périannexielle. L'histologie aide notamment pour distinguer les diagnostics différentiels de la rosacée.

DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

La liste des diagnostics différentiels des érythèmes faciaux est longue. Ceux présentés ci-dessous sont les plus importants à distinguer et à connaître, sachant que cette liste est loin d'être exhaustive.

Acné

Elle touche en général les patients plus jeunes. La rosacée se différencie de l'acné car elle ne comprend ni séborrhée, ni comédons, ni kystes superficiels ou profonds. Elle est limitée au visage, contrairement à l'acné qui peut s'étendre à la partie haute du thorax.

Lupus érythémateux

Certaines formes de rosacée peuvent être à disposition ma-laire, évoquant l'atteinte vespertilio du loup. La présence de *flushs* et de papulo-pustules dans la rosacée et l'absence de photosensibilité différencient les deux pathologies. En cas de doute, une biopsie est fortement recommandée.

Dermatite séborrhéique

Il est souvent difficile de distinguer ces deux entités; de plus, il faut savoir que l'une peut coexister avec l'autre. Une atteinte érythématosquameuse des plis nasogéniens, de la glabelle, des sourcils et du cuir chevelu est préférentiellement en faveur d'une dermatite séborrhéique.

Dermite périorale

Cette pathologie touche principalement les femmes et se situe, comme son nom l'indique, dans la région péribuccale princi-palement, mais non exclusivement. Une extension est parfois observée, rendant le diagnostic plus difficile. Cette dernière est souvent observée après application chronique de cortico-stéroïdes topiques mais peut être vue de manière isolée.

Rosacée induite

Les dermatologues connaissent depuis longtemps la rosacée stéroïdienne, induite par l'utilisation prolongée de corticosté-roïdes topiques au niveau du visage. Cette forme clinique est un vrai diagnostic différentiel. Elle est caractérisée par un éry-thème important de même que des télangiectasies de grande taille. Un autre traitement topique souvent utilisé dans l'eczéma du visage en vue d'une épargne cortisonique a récemment été décrit comme induisant la même symptomatologie. Il s'agit des inhibiteurs de la calcineurine de type pimécrolimus ou tacrolimus, décrits comme inducteurs dans la littérature à de multiples reprises. Ces effets secondaires sont rares mais doi-vent être connus pour une prise en charge optimale du patient.

IMPACTS SUR LA QUALITÉ DE VIE

Au décours de la rosacée, l'érythroïse, transitoire ou perma-nente, est un symptôme fréquent pouvant être majoré par le stress. Le retentissement de la rosacée, en particulier lorsqu'il y a une érythroïse, n'est pas négligeable. Il existe un retentis-sement sur la qualité de vie, parfois sévère, et des conséquen-ces psychiques et sociales. L'éreutophobie (trouble anxieux caractérisé par une crainte obsédante de rougir en public) et sa stigmatisation sont fréquentes, ce d'autant plus que la rou-gueur faciale et les autres signes de la rosacée évoquent à tort l'alcoolisme.

Le sous-type papulo-pustuleux est la forme la plus fréquente, pour laquelle les patients demandent une consultation spé-cialisée. Dans le cadre de cette consultation, un DLQI (*derma-tological quality of life index*) est souvent pratiqué afin de com-prendre au mieux la souffrance des patients. Un score DLQI élevé pourrait orienter vers une thérapie plus intense/agres-sive, même si l'atteinte cutanée semble objectivement légère. Il a été démontré que la rosacée influe sur la confiance en soi,

les activités de loisirs, la communication sociale ainsi que sur les tâches ménagères. Un odds ratio (risque relatif approché) à 4,81 pour la dépression a été retrouvé chez les patients at-teints de rosacée comparés à la population générale.¹³ Il s'agit donc d'une pathologie avec de multiples stigmates qui néces-site un traitement individualisé et adéquat selon la souffrance des patients.

Pour cette raison, nous avons mis en place, au CHUV, une consultation spécialisée pour la rosacée, permettant un trai-tement optimisé et individualisé de cette maladie chez les pa-tients atteints afin de répondre à tous leurs besoins.

TRAITEMENTS

Education

Concernant l'hygiène de vie, il est impératif d'éviter les fac-teurs déclencheurs spécifiques à chacun, car ils aggravent aussi la symptomatologie déjà existante. L'utilisation de traitements vasodilatateurs systémiques et/ou inducteurs de rosacée to-piques, comme discuté plus haut, est à éviter. Une protection solaire avec un indice minimum de 30 est à appliquer, surtout en été et lors des sorties extérieures de plus de 15 minutes. En effet, de nombreuses études ont démontré que la production de radicaux libres, issus du rayonnement UV solaire, provoquait une inflammation chronique de la peau.

Soins de peau pour tous les sous-types – traitements non pharmacologiques

Prendre soin de sa peau au quotidien est important afin d'évi-ter des rougeurs supplémentaires. Un nettoyage doux (par exemple, eau micellaire) en plus d'une hydratation légère sont la base du traitement. Souvent, en hiver, du fait des tem-pératures basses, la peau est plus sèche et de ce fait plus irri-tée, nécessitant chez tout le monde des soins particuliers. L'éviction des facteurs irritants est nécessaire, comme les gommages ou peelings. L'application de fonds de teint et to-piques trop occlusifs et gras est à éviter. De plus, nous offrons une consultation chez une esthéticienne afin d'apprendre aux patients un maquillage médical appelé «camouflage». Ce der-nier consiste à cacher les rougeurs par du maquillage de cou-leur opposé, à savoir le vert.

Sous-types

Le traitement varie beaucoup en fonction du sous-type dont souffre le patient, le sous-type 1 étant la forme la plus répandue et la plus difficile à traiter.

Sous-type 1

Une nouveauté thérapeutique contre l'érythème et les *flushs* a été mise sur le marché en 2015. Il s'agit du gel de brimonidine à 0,3% (Mirvaso), alpha-2 bloqueur topique qui réduit l'érythème par une vasoconstriction cutanée directe (**figures 2D, E**). L'efficacité de ce gel est d'environ 9 à 12 heures, d'où une ap-plication conseillée le matin, qui s'estompera le soir. Il s'agit d'un traitement globalement bien toléré malgré des cas rap-portés dans la littérature d'effet «rebond» ou de péjoration de l'érythème. Dans tous les cas, ces effets étaient réversibles mais doivent être communiqués au patient lors de la prescription.^{14,15}

En traitement systémique, les bêtabloquants ont montré une diminution de l'érythème et des *flushs* chez certains patients souffrant de rosacée. Les plus prescrits pour cette indication sont le propranolol et le carvedilol. Ces derniers diminueraient l'érythème facial réfractaire aux autres thérapies, de même que l'anxiété et la tachycardie impliquées dans les *flushs*.^{16,17} Pour les télangiectasies, un traitement par laser à colorant pulsé (Nd YAG), par exemple, est recommandé. Cette méthode n'est pas prise en charge par les assurances. C'est aussi celle qui est la plus durable à long terme. L'électrocoagulation des vaisseaux est une alternative.

Sous-type 2

Pour la forme papulo-pustuleuse, le traitement topique est toujours prescrit. Le traitement systémique dépend de la sévérité et de l'efficacité du traitement topique seul. Localement, plusieurs traitements sont disponibles et efficaces, à savoir le métronidazole (Rosex, Rosalox, Perilox) et l'acide azélaïque (en préparation magistrale). Ces derniers sont les seuls acceptés par la FDA (Food and Drug Administration) aux Etats-Unis.

Hors indication (*off label*) (pour le moment), il existe l'ivermectine (prescrite en préparation magistrale actuellement), qui est une nouveauté pour l'année 2016, et qui sera bientôt disponible sous le nom de Solantra. Cette dernière aurait une action plus ciblée sur le *Demodex*, d'où son efficacité légèrement supérieure par rapport au métronidazole. Il est possible d'utiliser aussi hors indication le crotamiton (en préparation magistrale), les rétinoïdes (Differin), le benzoate de benzyle (en préparation magistrale) et le pimécrolimus (Protopic).

Par voie systémique, le traitement de première intention est un traitement par un antibiotique du groupe des cyclines. Celles-ci ont deux propriétés intéressantes, à savoir l'effet luttant contre le *Demodex* et *B. oleronius* (à dose habituelle) et leur effet anti-inflammatoire (déjà observé à faible dose). Leur utilisation au long cours reste discutable en ce qui concerne les résistances potentielles aux différentes bactéries. Cet effet serait potentiellement moins important avec la dose plus faible, avec une action sur l'inhibition des cytokines proinflammatoires qui contribuent au chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles, diminuant le taux de radicaux libres d'oxygène et inhibant l'angiogenèse.¹⁸

L'utilisation de petites doses d'isotrétinoïne est aussi efficace dans cette forme sévère et récalcitrante de rosacée. Une étude a comparé la doxycycline et l'isotrétinoïne et retrouve une efficacité augmentée chez cette dernière de 90% contre 83%. Le suivi est identique que lors de son utilisation pour l'acné avec des contrôles sanguins réguliers.¹⁹ L'ivermectine en dose unique ou le métronidazole (Flagyl) per os à doses dégradées peuvent aussi être une solution en phase d'attaque contre une démodécidose importante.

De nouvelles thérapies émergentes, basées sur les nouvelles découvertes de la pathogenèse, sont en cours d'étude, comme les inhibiteurs de sérines protéases et les stabilisateurs de mastocytes.

Sous-type 3

Les thérapies classiques les plus fréquemment utilisées, citées précédemment, restent souvent inefficaces pour ce sous-type.

Le traitement topique couramment utilisé est le métronidazole. Le traitement systémique utilisé est l'isotrétinoïne pour une atteinte faible ou pour la prévention de la progression, ou des récives postchirurgie, ou post-laser.²⁰ Les techniques les plus efficaces pour cela restent la chirurgie ou le laser CO₂, qui agissent sur les hyperplasies sébacées et diminuent ainsi le volume global du nez.

Sous-type 4

Un avis ophtalmologique est recommandé. Le traitement le plus efficace pour cette atteinte reste les cyclines pour leur action anti-inflammatoire. Des larmes artificielles et des cyclines en collyre peuvent être aussi prescrites. D'autres thérapies moins fréquemment utilisées sont décrites dans la littérature, comme la dapsone, les anti-TNF, ou les antipaludéens de synthèse. Une association de différents sous-types est possible et fréquente, nécessitant la combinaison de différentes thérapies en fonction du (des) sous-type(s) en cause.

CONCLUSION

La rosacée est une pathologie complexe et le diagnostic pas toujours évident. Le patient doit être pris en charge d'un point de vue dermatologique mais aussi évalué sur le retentissement psychologique de la dermatose en cause. L'implication du système immunitaire inné et acquis et du système nerveux contribue à sa pathogenèse, induisant une hypersensibilité cutanée en réponse aux agents déclenchants et favorisants. La prise en charge thérapeutique reste aujourd'hui un challenge dermatologique du fait de l'association possible des différents sous-types. Du fait de l'amélioration de la compréhension de la pathogenèse de la rosacée, des nouvelles thérapies pourraient voir le jour dans le futur.

Conflit d'intérêts: Le Dr J. Czernielewski n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article. Le Dr C. Conrad exerce en tant que conférencier et conseiller pour Galderma.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La rosacée est une affection cutanée courante fréquemment constatée par les dermatologues et les médecins généralistes. Comme le diagnostic n'est pas toujours évident, il est indispensable, avant d'entreprendre tout traitement, de distinguer la rosacée de ses diagnostics différentiels les plus importants, y compris de l'acné, de l'eczéma séborrhéique et de la dermatite périorale
- L'impact sur la qualité de vie peut être considérable pour les patients souffrant de rosacée et doit être pris en compte lors du choix des traitements
- Avec les progrès scientifiques et l'intérêt porté à la rosacée au cours des dernières années, de nouvelles options thérapeutiques sont arrivées récemment sur le marché et des traitements plus ciblés devraient être disponibles dans un avenir proche

- 1 ** Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: Part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. Rosacea: Part II. Topical and systemic therapies in the treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:749-58.
- 2 Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med* 2007;13:975-80.
- 3 Muto Y, Wang Z, Vanderberghe M, et al. Mast cells are key mediators of cathelicidin initiated skin inflammation in rosacea. *J Invest Dermatol* 2014;134:2728-36.
- 4 Schaubert J, Gallo RL. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:261-6.
- 5 Salvado MD, Di Gennaro A, Lindbom L, Agerberth B, Haeggström JZ. Cathelicidin LL-37 induces angiogenesis via PGE2-EP3 signaling in endothelial cells, in vivo inhibition by aspirin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:1965-72.
- 6 Jang YH, Sim JH, Kang HY, Kim YC, Lee ES. Immunohistochemical expression of matrix metalloproteinases in the granulomatous rosacea compared with the non-granulomatous rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:544-8.
- 7 Lacey N, Delaney S, Kavanagh K, Powell FC. Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. *Br J Dermatol* 2007;157:474-81.
- 8 O'Reilly N, Bergin D, Reeves EP, McElvaney NG, Kavanagh K. Demodex-associated bacterial proteins induce neutrophil activation. *Br J Dermatol* 2012;166:753-60.
- 9 Schwab VD, Sulk M, Seeliger S, et al. Neurovascular and neuroimmune aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2011;15:53-62.
- 10 Bakar O, Demircay Z, Yuksel M, Haklar G, Sanisoglu Y. The effect of azithromycin on reactive oxygen species in rosacea. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:197-200.
- 11 Li J, O'Reilly N, Sheha H, et al. Correlation between ocular Demodex infestation and serum immunoreactivity to bacillus proteins in patients with facial rosacea. *Ophthalmology* 2010;117:870-7.e1.
- 12 O'Reilly N, Menezes N, Kavanagh K. Positive correlation between serum immunoreactivity to Demodex-associated bacillus proteins and erythematotelangiectatic rosacea. *Br J Dermatol* 2012;167:1032-6.
- 13 Gupta MA, Gupta AK, Chen SJ, Johnson AM. Comorbidity of rosacea and depression: An analysis of the National Ambulatory Medical Care Survey and National Hospital Ambulatory Care Survey – outpatient department data collected by the U.S. National Center for Health Statistics from 1995 to 2002. *Br J Dermatol* 2005;153:1176-81.
- 14 Ilkovitch D, Pomerantz RG. Brimonidine effective but may lead to significant rebound erythema. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:e109-10.
- 15 Roult ET, Levitt JO. Rebound erythema and burning sensation from a new topical brimonidine tartrate gel 0.33%. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:e37-8.
- 16 Hsu CC, Lee JY. Carvedilol for the treatment of refractory facial flushing and persistent erythema of rosacea. *Arch Dermatol* 2011;147:1258-60.
- 17 Hsu CC, Lee JY. Pronounced facial flushing and persistent erythema of rosacea effectively treated by carvedilol, a nonselective beta-adrenergic blocker. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:491-3.
- 18 Wise RD. Submicrobial doxycycline and rosacea. *Compr Ther* 2007;33:78-81.
- 19 Gollnick H, Blume-Peytavi U, Szabó EL, et al. Systemic isotretinoin in the treatment of rosacea - doxycycline- and placebo-controlled, randomized clinical study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;8:505-15.
- 20 Baldwin HE. Systemic therapy for rosacea. *Skin Therapy Lett* 2007;12:1-5.

* à lire

** à lire absolument