

Le dossier :
Toxicité dermatologique des chimiothérapies

Fiche de dermoscopie n°6

Alopécies des sourcils

Lichen plan vulvaire

Les fils pilaires faciaux :
signe cardinal de la démodécidose ?



Sourire à la vie

ça, c'est Cosentyx®

Cosentyx®
(150 mg en solution injectable)
est indiqué dans le traitement
du psoriasis en plaques modéré
à sévère chez l'adulte qui nécessite
un traitement systémique.

Place dans la stratégie thérapeutique :
Cosentyx® 150 mg est à réserver
au traitement du psoriasis en plaques
de l'adulte, chez les patients ayant
un psoriasis en plaques chronique sévère,
défini par :

- un échec (réponse insuffisante,
contre-indication ou intolérance)
à au moins deux traitements parmi
les traitements systémiques
non biologiques et la photothérapie
- et une forme étendue et/ou
un retentissement psychosocial important.*

Médicament d'exception :
prescription dans le respect des termes de la FIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance
supplémentaire qui permettra l'identification rapide
de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Les mentions légales sont disponibles sur la base
de données publique des médicaments :
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

* Avis de la Commission de la Transparence du produit
Cosentyx® du 5 octobre 2016.





14^{es} JOURNÉES INTERACTIVES DE RÉALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN DERMATOLOGIE

Retenez dès aujourd'hui les dates des 14^{es} JIRD

Jeudi 11 et vendredi 12 octobre 2018

Palais des Congrès – Versailles



Renseignements sur www.jird.info

NOUVEAU TRAITEMENT



EPIDUO® 0,3% / 2,5%, gel

adapalène / peroxyde de benzoyle

1

CONCENTRATION UNIQUE

Adapalène 0,3% / peroxyde de benzoyle 2,5%

TRIPLE ACTION

Anti-inflammatoire, anti-bactérienne, anti-rétentionnelle

EFFICACITÉ RAPIDE

Les premiers signes d'amélioration clinique apparaissent habituellement après 1 à 4 semaines de traitement

APPLICATION PAR JOUR

En fine couche du bout des doigts sur une peau nettoyée et sèche



EPIDUO 0,3%/2,5% gel est indiqué dans le traitement cutané de l'acné vulgaire en présence de comédons et de nombreuses papules et pustules.

Lorsque l'ensemble du visage est atteint par de nombreuses papulopustules, un bénéfice clinique plus élevé a été observé chez les patients traités avec EPIDUO 0,3% / 2,5% gel par rapport au traitement de référence (EPIDUO 0,1% / 2,5% gel). Le prescripteur peut choisir entre les deux dosages en fonction de l'atteinte et de la gravité clinique du patient. Un dosage plus faible d'EPIDUO est disponible (EPIDUO 0,1% / 2,5% gel) et ce dosage doit être envisagé chez les patients atteints d'acné vulgaire modérée.

L'utilisation d'EPIDUO 0,3%/2,5% n'est pas recommandée chez les patients atteints d'acné nodulaire sévère ou d'acné nodulo-kystique en raison du risque de réponse thérapeutique insuffisante.⁽¹⁾

La combinaison peroxyde de benzoyle + rétinoïde local est recommandée pour le traitement des acnés légères (grade 2), moyennes (grade 3) associée ou non à une cycline per os, et sévères (grade 4) en association avec une cycline per os.⁽²⁾

(1) Résumé des caractéristiques du produit. (2) Recommandations de bonne pratique de prise en charge de l'acné : "Traitement de l'acné par voie locale et générale" élaborées par la SFD et labélisées par la HAS le 10 juin 2015

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr S. Aractingi, Pr H. Bachelez, Dr R. Baran,
Pr N. Basset-Seguin, Dr P. Beaulieu,
Pr C. Bedane, Pr P. Berbis, Pr C. Bodemer,
Dr P. Bouhanna, Pr F. Cambazard,
Pr E. Caumes, Pr A. Claudy, Pr B. Cribier,
Pr Y. De Prost, Pr V. Descamps,
Pr L. Dubertret, Pr N. Dupin, Dr S. Fraitag,
Pr C. Francès, Pr J.J. Grob, Pr J.P. Lacour,
Pr C. Lebbé, Pr D. Lipsker, Pr J.P. Marty,
Pr J. Meynadier, Pr M. Mokni, Dr S. Mordon,
Pr J.P. Ortonne, Pr P. Morel, Dr G. Rousselet,
Dr M.D. Vignon-Pennamen

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr G. Abirached, Dr S. Barbarot,
Dr O. Bayrou, Dr E. Bourrat, Dr S. Dahan,
Pr O. Dereure, Dr A. Dupuy, Dr D. Kerob,
Dr I. Lazareth, Dr J.M. Mazer, Dr I. Morailon,
Dr N. Scharztz

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Rybojad

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRETARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, J. Laurain

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. : 01 47 00 67 14
Fax : 01 47 00 69 99
E-mail : info@performances-medicales.com

IMPRIMERIE

Imprimerie Trulli – Vence
Commission Paritaire : 0122 T 81119
ISSN : 1155-2492
Dépôt légal : 4^e trimestre 2017

Sommaire

Novembre 2017

Cahier 1

n° 266



LE DOSSIER

Toxicité dermatologique des chimiothérapies

7 Éditorial
B. Guillot

8 Complications cutanées des
chimiothérapies anticancéreuses
B. Guillot

12 Toxicité cutanée des thérapies
ciblées anticancéreuses
C. Lesage

19 Toxicité cutanée des
immunothérapies anticancéreuses
A. Du Thanh

23 En pratique, on retiendra

33 Les fils pileux faciaux : signe
cardinal de la démodécidose ?
C. Barthaux

35 Sérum Revitalisant Fortifiant
Hair Rituel By Sisley
Étude clinique dans le traitement
des chutes de cheveux diffuses
P. Reygagne

FICHE PRATIQUE

39 Fiche de dermoscopie n° 6
L. Thomas

REVUES GÉNÉRALES

25 Alopécies des sourcils
Ph. Assouly

29 Lichen plan vulvaire
C. de Belilovsky

Un bulletin d'abonnement est en page 38.

Un cahier 2 "Dermatologie Esthétique N°14"
est routé avec ce numéro
sur une diffusion partielle.

Image de couverture :
©Image Point Fr@shutterstock.

INDICATION : psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique⁽¹⁾.

PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE RECOMMANDÉE PAR LA HAS⁽²⁾ : TALTZ[®] est à réserver au traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie
- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

REDÉCOUVRIR MA PEAU

ÉTUDE UNCOVER 1^(1,2)

**SPGA
0/1**

**PASI
75**

**PASI
90**

Semaine 12

Score atteint par
82%
des patients sous Taltz[®]
(n=433)
Cocritère principal

vs placebo : 3% (n=431) p<0,001

Score atteint par
89%
des patients sous Taltz[®]
(n=433)
Cocritère principal

vs placebo : 4% (n=431) p<0,001

Score atteint par
71%
des patients sous Taltz[®]
(n=433)
Critère secondaire

vs placebo : 1% (n=431) p<0,001

Semaine 60

Score atteint par
75%
des patients répondeurs
sous Taltz[®] à la semaine 12
(n=119)
Critère secondaire

vs placebo : 8% (n=117) p<0,001

Score atteint par
78%
des patients répondeurs
sous Taltz[®] à la semaine 12
(n=119)
Critère secondaire

vs placebo : 9% (n=117) p<0,001

Score atteint par
72%
des patients répondeurs
sous Taltz[®] à la semaine 12
(n=119)
Critère secondaire

vs placebo : 5% (n=117) p<0,001

**SCHEMA
POSOLOGIQUE**

INITIATION
2 injections à J0

INDUCTION
1 injection toutes les 2 semaines de S2 à S10

ENTRETIEN
1 injection toutes les 4 semaines à partir de S12

MÉTHODOLOGIE^(1,2)

TALTZ[®] a été évalué dans l'étude UNCOVER 1, une étude de phase III randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo chez des patients adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère, candidats à la photothérapie ou à un traitement systémique.

Les patients de l'étude UNCOVER 1, randomisés dans le groupe TALTZ[®] (80 mg [1x/2 sem. ou 1x/4 sem.*] après une dose initiale de 160 mg pendant 12 semaines) qui, à S12, étaient répondeurs selon le score sPGA (static Physician Global Assessment ou Évaluation Globale du Médecin) (0,1) ont été à nouveau randomisés dans le groupe placebo ou TALTZ[®] (80 mg [1x/4 sem. ou 1x/12 sem.*] pendant 48 semaines supplémentaires ; les patients re-randomisés dans le groupe placebo ou TALTZ[®], non-répondeurs selon le score sPGA (0,1), ont été traités par TALTZ[®] pendant 48 semaines maximum.

Les co-critères d'évaluation principaux étaient la proportion de patients ayant atteint une réponse PASI 75 et une réponse sPGA 0 (« blanchi ») ou 1 (« minimal ») avec une amélioration du sPGA ≥ 2 points par rapport à l'inclusion à S12 par rapport au placebo.

* Dosage non présenté car non retenu par l'AMM.

Pour une information complète sur le produit, vous pouvez consulter la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) ou la section « Médicaments et DM » sur le site internet du laboratoire lilly (www.lilly.fr).

TALTZ[®] est un médicament d'exception (Article R. 163-2 2^{ème} alinéa du code de la sécurité Sociale) et sa prescription doit se faire dans le respect de la Fiche d'Information Thérapeutique (FIT).

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. ⁽¹⁾

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit TALTZ[®]. (2) TALTZ[®] : Avis de la Commission de la Transparence du 5 octobre 2016.

Les analyses ont été réalisées dans la population en ITT (intention de traiter) en utilisant la méthode NRI (Non-Responder-Imputation) : les patients dont les données étaient manquantes ou qui ont arrêté les traitements quelle qu'en ait été la raison, ont été considérés comme non-répondeurs.

PROFIL DE SÉCURITÉ DE TALTZ[®]⁽¹⁾

Trois études de phase III contrôlées versus placebo dans le psoriasis en plaques ont été intégrées pour évaluer la sécurité de TALTZ[®] par rapport au placebo jusqu'à 12 semaines après le début du traitement.

Les effets indésirables rapportés de manière très fréquente (≥ 1/10) ont été les infections des voies respiratoires supérieures (incluant la rhinopharyngite) et des réactions au site d'injection.

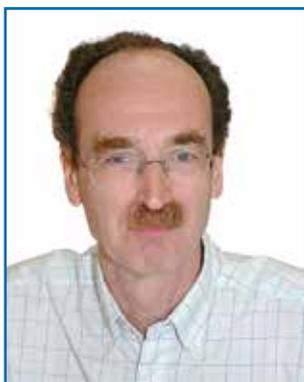
Les effets indésirables rapportés de manière fréquente (≥ 1/100 à < 1/10) ont été les infections fongiques à dermatophytes, les douleurs oro-pharyngées et les nausées.

Pour plus d'information sur les événements indésirables peu fréquents ou rares, consultez le RCP.

Le dossier – Toxicité dermatologique des chimiothérapies

Éditorial

Les différentes classes de médicaments anticancéreux sont responsables d'effets secondaires de présentation très variée. Leur connaissance est importante pour le dermatologue, souvent sollicité par l'oncologue pour la conduite à tenir et la nécessité ou non d'interrompre un traitement majeur.



B. GUILLOT
Département de Dermatologie,
CHU de MONTPELLIER.

Les effets secondaires des chimiothérapies conventionnelles sont bien connus mais de nouveaux aspects cliniques ont été décrits récemment comme les alopecies persistantes après un traitement de cancer du sein ou les érythèmes toxiques.

Les thérapies ciblées anticancéreuses ont une toxicité cutanée fréquente et spécifique, différente de celle des chimiothérapies et immunothérapies. Les plus classiques sont les éruptions acnéiformes, le syndrome main-pied ou les paronychies. Cependant, les manifestations graves, comme les réactions d'hypersensibilité, doivent être prévenues ; leur survenue contre-indiquerait la poursuite du traitement.

Les immunothérapies sont responsables de réactions d'origine immunologique le plus souvent mais la prescription de ces molécules dans le traitement de nombreux cancers, associée à des traitements de plus en plus prolongés, aboutit à la description d'un long cortège de manifestations cliniques cutanées qu'il faudra reconnaître.

Rarement graves, ces effets secondaires dermatologiques sont cependant toujours très mal vécus par les malades. Il est donc nécessaire de mettre en place des équipes de soins de support dermatologiques qui permettront, en concertation avec l'oncologue référent du malade, d'apprécier la gravité et le retentissement sur la qualité de vie et donc d'envisager la poursuite du traitement, une baisse de dose ou un arrêt thérapeutique en toute connaissance de cause dans l'intérêt du patient.

I Le dossier – Toxicité dermatologique des chimiothérapies

Complications cutanées des chimiothérapies anticancéreuses

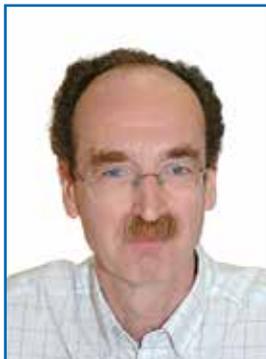
RÉSUMÉ: Les effets secondaires des chimiothérapies anticancéreuses sont actuellement bien connus des oncologues. Cependant, l'arrivée de nouvelles drogues ou de nouvelles associations est à l'origine de nouvelles présentations cliniques.

Les alopecies, qui avaient la réputation de toujours repousser, sont parfois persistantes avec certaines associations utilisées dans le cancer du sein.

L'érythème toxique est un tableau parfois sévère qui doit faire discuter d'un éventuel arrêt ou au moins d'une baisse de posologie avec l'oncologue.

Le syndrome main-pied, différent de celui observé avec les thérapies ciblées, est souvent invalidant à cause des douleurs. Il peut cependant être prévenu efficacement.

Les relations entre radiations et chimiothérapies doivent être bien connues pour éviter des accidents sévères chez les malades recevant simultanément les deux types de traitement.



B. GUILLOT
Département de Dermatologie,
CHU de MONTPELLIER.

Les effets secondaires des chimiothérapies anticancéreuses sont connus depuis longtemps mais l'arrivée de nouvelles drogues entraîne l'apparition de symptomatologies nouvelles et modifie progressivement la sémiologie cutanée. Cet article s'attachera à décrire les aspects nouvellement décrits au cours des chimiothérapies anticancéreuses. Leur connaissance par le dermatologue est importante car la qualité du diagnostic va conditionner la qualité des échanges avec l'oncologue pour adapter au mieux le traitement dans l'intérêt du malade.

Les grands syndromes d'intérêt restent : les réactions immuno-allergiques, les anomalies des phanères (notamment cheveux et ongles), les mucites, les troubles de la pigmentation, les syndromes toxiques, les syndromes sclérodermiformes, les syndromes main-pied, les dermatoses neutrophiliques et, enfin, les réactions observées lors de l'association de chimiothérapies aux radiations ionisantes ou aux ultraviolets.

Les réactions immuno-allergiques [1]

1. Les réactions anaphylactiques

Elles surviennent précocement alors que des réactions anaphylactoïdes peuvent survenir plus tardivement. Leur expression clinique est variable mais ce type de réaction doit faire discuter l'arrêt du traitement. Les signes les plus fréquents sont une hypotension, une tachycardie et une éruption urticarienne.

Les molécules les plus souvent responsables sont les taxanes, les sels de platine et, moins fréquemment, les anthracyclines et la procarbazine.

Le traitement repose sur la correction du choc hypovolémique par injection d'adrénaline dans les formes anaphylactiques. Les corticoïdes injectables sont à proposer dans les formes anaphylactoïdes ou dans les formes d'expression clinique mineure.

2. Les toxidermies sévères

Le syndrome de Lyell, le syndrome DRESS ou la pustulose exanthématique aiguë généralisée sont rares mais sévères et amènent également à discuter l'arrêt définitif du traitement. Les molécules impliquées peuvent être la fludarabine, la procarbazine, le méthotrexate, le docétaxel et, parmi les drogues plus récentes, la thalidomide et le lénalidomide, le pémétréxed ou la bendamustine.

■ Les anomalies des phanères

1. Anomalies des cheveux

Si l'effluvium télogène est bien classique, connu des oncologues et qu'il régresse après la fin du traitement, des progrès ont été réalisés en matière de prévention. Une méta-analyse récente portant sur 8 essais contrôlés randomisés et 9 essais contrôlés, réunissant plus de 1 000 patients, a montré que parmi les traitements par refroidissement du cuir chevelu, compression ou minoxidil topique, seul le casque réfrigérant permettait de réduire le risque d'alopécie sans entraîner d'effets secondaires sérieux [2]. Un autre essai contrôlé publié cette année confirme ces résultats chez des malades atteintes de cancer du sein et traitées par taxanes et/ou anthracyclines [3].

Ces dernières années, l'attention a été portée sur les alopecies permanentes survenant après une chimiothérapie de cancer du sein par un protocole associant 5-fluorouracile (5-FU), épirubicine et cyclophosphamide suivi de docétaxel [4]. L'aspect clinique évoque une alopecie androgénétique chez ces femmes ayant une ménopause naturelle ou provoquée, mais les bilans hormonaux sont normaux de même que les dosages de zinc ou d'oligoéléments. Les traitements tels que la photothérapie, le minoxidil ou les suppléments vitaminiques sont sans effet. Cette alopecie prolongée, déjà décrite il y a longtemps avec le busulfan,



Fig. 1 : Alopecie persistante.

pose d'importants problèmes de qualité de vie chez ces patientes (fig. 1).

2. Anomalies des ongles

Les chimiothérapies sont à l'origine de multiples modifications des ongles [5]. Il peut s'agir de modifications pigmentaires sous forme de bandes longitudinales (5-fluorouracile) ou transversales (taxanes), de fragilité unguéale (onychoschizie ou onychorrhexie), d'onychomadèse ou de trachyonychie. Les médicaments les plus souvent incriminés sont la capécitabine, le cyclophosphamide, les taxanes, l'étoposide notamment. Par ailleurs, les taxanes et le 5-fluorouracile ou ses dérivés sont fréquemment à l'origine de photoonycholyses.

■ Les mucites

Les mucites sont connues depuis longtemps et se caractérisent essentiellement par des ulcérations. De très nombreuses molécules peuvent être en cause et les facteurs aggravants sont la profondeur de la cytopénie induite et l'association à une radiothérapie localisée à proximité de la cavité buccale. Les formes purement toxiques sont généralement précoces, quelques jours après le début du

traitement. Les formes plus tardives sont liées à la neutropénie et seront observées autour du nadir des leucocytes. L'association des deux étiologies est très fréquente.

La prévention repose sur une bonne hygiène bucco-dentaire et l'ablation des foyers infectieux dentaires avant le début de la chimiothérapie si cela est possible. Pour l'alimentation, l'éviction des produits trop chauds, acides ou épicés, sera proposée.

Le traitement curatif est mal codifié. La récupération d'un nombre de leucocytes normal le plus rapidement possible va diminuer la durée des lésions ; les petits moyens tels que les bains de bouche avec des corticoïdes (en l'absence de surinfection, notamment herpétique), des antifongiques, du bicarbonate à 14 ‰ peuvent aider de manière symptomatique. La dénutrition doit être prévenue par une alimentation adaptée. Récemment, l'utilisation de lampes à diode (*Low-level laser therapy*, 600 à 900 nm) a montré un intérêt dans la prévention de l'apparition de la mucite chez des malades devant recevoir une greffe de moelle [6]. En curatif, cette technique semble plus efficace sur la douleur que sur la cicatrisation.

■ Les troubles de la pigmentation

Ces troubles sont très fréquents au cours des chimiothérapies et sont essentiellement à type d'hyperpigmentation [5], contrairement aux troubles pigmentaires induits par l'immunothérapie et les thérapies ciblées qui sont fréquemment de type hypopigmentés. Les lésions peuvent être généralisées ou localisées.

1. Les hyperpigmentations généralisées

C'est la forme la plus rare. Il s'agit d'une pigmentation cuivrée, pseudo-addisonnienne. Elle se rencontre après traitement par busulfan, cyclophosphamide, hydroxyurée ou procarbazine.

Le dossier – Toxicité dermatologique des chimiothérapies

2. Les hyperpigmentations localisées

Elles peuvent toucher les muqueuses, les ongles ou la peau. Sur les muqueuses, les lésions se manifestent sous forme de plaques brun-ardoisé plus ou moins coalescentes de la face interne des joues, de la langue, des lèvres ou des muqueuses génitales. Au niveau des ongles, il peut s'agir de bandes transversales ou longitudinales, voire de pigmentation globale de l'ongle. Sur la peau, il est décrit des formes flagellées (*fig. 2*), notamment après bléomycine, des formes supra-veineuses, suivant les trajets vasculaires après traitement par 5-fluorouracile ou après fotémustine, taxanes. Récemment, ont été décrites des formes réticulées souvent assez diffuses sur le tronc et liées à des traitements par 5-fluorouracile, paclitaxel ou cytarabine [7].

L'hyperpigmentation peut siéger sur des zones de traumatismes ou être le résultat d'une photosensibilisation. Ces hyperpigmentations ne justifient jamais l'arrêt du traitement. Des conseils de photoprotection sont nécessaire à la fois en préventif et pour éviter l'aggravation des lésions.



Fig. 2 : Dermatose flagellée à la bléomycine.

Le syndrome toxique

Décrit pour la première fois en 2008 par Bologna *et al.* [8], ce syndrome se manifeste par de vastes plaques érythémato-violacées siégeant préférentiellement dans les grands plis (*fig. 3*) et sur les coudes ou les genoux, mais aussi en position acrale. Elles sont bilatérales et symétriques. Le malade décrit une sensation de brûlure ou de cuisson. Les lésions



Fig. 3 : Érythème toxique à la cytarabine.

apparaissent environ 4 semaines après le début du traitement et s'aggravent lors des cures ultérieures. Il s'agit d'un mécanisme toxique. Leur présence justifie souvent une adaptation des doses de traitement.

Les syndromes sclérodermiformes

Certaines molécules peuvent entraîner des réactions pouvant faire penser à une sclérodermie systémique avec syndrome de Raynaud parfois sévère et nécrotique susceptible de s'associer à des zones de sclérose cutanée. C'est surtout le cas de la bléomycine.

Plus récemment ont été décrites des lésions scléreuses localisées aux membres inférieurs [9]. Le début se manifeste par un érythème bilatéral et symétrique des membres inférieurs, en particulier des jambes (*fig. 4*). L'aspect évoque un érysipèle mais l'apyrexie et le caractère bilatéral et symétrique redressent le diagnostic. Les lésions évoluent ensuite vers une sclérose de la peau souvent légèrement pigmentée. Les molécules les plus souvent incriminées sont la gemcitabine, le raltitrexed,



Fig. 4 : Syndrome sclérodermiforme au pémétréxed.

le pémétréxed ou les taxanes. La corticothérapie locale raccourcit la phase inflammatoire. Lorsque les lésions sont fixées, les traitements sont peu efficaces.

Le syndrome main-pied

Apparaissant après le premier ou le second cycle de chimiothérapie, ce syndrome est souvent précédé de signes annonciateurs à type de dysesthésies, picotements et douleurs acrales [5]. À la phase d'état, les douleurs sont souvent intenses. Il existe un érythème plus ou moins œdémateux, symétrique, bien limité, localisé sur les paumes et les plantes puis qui s'étend aux faces dorsales des mains et des pieds (*fig. 5*). Des vésicules ou des bulles peuvent appa-



Fig. 5 : Érythème acral au taxol.

raître sur les zones atteintes. Le mécanisme est mal connu et peut associer une accumulation acrale du produit et une irritation des petites fibres nerveuses. Un tableau particulier a été décrit avec les taxanes, associant érythème sur le dos des mains, les tendons d'Achille, les malléoles et une atteinte unguéale à type d'onycholyse, de lignes de Beau, d'onychomélanose et d'hémorragies sous-unguéales [10]. Ce syndrome, très proche du syndrome main-pied, est appelé syndrome PATEO (*Periarticular thenar erythema with onycholysis*).

Le syndrome main-pied est souvent dose-dépendant. Sa survenue doit faire discuter une adaptation des doses avec l'oncologue. Le traitement curatif repose sur la corticothérapie locale dans les formes peu sévères et générale dans les formes sévères. En prévention, outre l'adaptation des doses, l'utilisation de gants réfrigérés peut limiter la survenue des symptômes. Parmi les traitements préventifs, une méta-analyse (Macedo) a montré que seul le célécoxib à la dose de 200 mg/j pendant 2 semaines pouvait prévenir l'apparition des lésions, contrairement à la pyridoxine, aux émoullissants ou aux antiperspirants [11]. Ce syndrome a été décrit essentiellement avec les anthracyclines, les taxanes [12], la cytarabine, la vinblastine ou l'étoposide.

Les dermatoses neutrophiliques

L'hidradénite ecchrine neutrophilique est la plus couramment observée. Elle se manifeste par une éruption fébrile siègeant préférentiellement sur la tête et le cou, les extrémités, les oreilles ou en périorbitaire. Les lésions forment des plaques maculo-papuleuses érythémateuses, rouge violacé, parfois purpuriques. Elles sont douloureuses et débutent 2 à 3 jours après l'administration du produit puis disparaissent en moyenne en 4 semaines. La récurrence à la réintroduction du même traitement survient dans 60 % des cas. Le traitement

repose sur la corticothérapie locale, voire générale dans les formes sévères. La cytarabine, les taxanes ou les anthracyclines sont les molécules les plus souvent impliquées dans cette réaction.

Les réactions observées lors de l'association de la chimiothérapie aux radiations ionisantes ou aux ultraviolets

Cette association est à l'origine de plusieurs tableaux cliniques [5].

1. La photosensibilisation

Il s'agit le plus souvent d'une phototoxicité plus que d'une photoallergie, le plus souvent liée aux UVA. Son aspect clinique est classique avec un érythème plus ou moins sévère atteignant les parties découvertes. Une hyperpigmentation peut succéder à l'érythème. Elle est couramment observée avec le 5-fluorouracile, la capécitabine, la dacarbazine, le méthotrexate, la fotémustine...

2. La radiosensibilisation

Certaines molécules, en particulier les sels de platine, ont une action radiosensibilisante. Cette propriété est souvent utilisée en clinique pour avoir une action synergique sur la tumeur.

3. Le phénomène de rappel

Il se définit comme la survenue d'un érythème strictement localisé sur une zone cutanée irradiée lors de l'injection d'une chimiothérapie réalisée plusieurs mois ou années après la radiothérapie. Les principales molécules responsables sont la doxorubicine, la gemcitabine, la capécitabine, les taxanes, le méthotrexate. Très exceptionnellement, ce phénomène peut s'observer sur la zone d'une lésion UV induite (érythème solaire ou lucite) après administration de taxanes, de gemcitabine, d'étoposide, de cyclophosphamide ou de méthotrexate.

BIBLIOGRAPHIE

- ROSEN AC, BALAGULA Y, RAISCH DW *et al.* Life-threatening dermatologic adverse events in oncology. *Anticancer Drugs*, 2014;25:225-234.
- SHIN H, JO SJ, KIM DH *et al.* Efficacy of interventions for prevention of chemotherapy-induced alopecia: a systematic review and meta-analysis. *Int J cancer*, 2015;136:E442-E454.
- NANGIA J, WANG T, OSBORNE C *et al.* Effect of a Scalp Cooling Device on Alopecia in Women Undergoing Chemotherapy for Breast Cancer: The SCALP Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2017;317:596-605.
- KLUGER N, JACOT W, FROUIN E *et al.* Permanent scalp alopecia related to breast cancer chemotherapy by sequential fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide (FEC) and docetaxel: a prospective study of 20 patients. *Ann Oncol*, 2012;23:2879-2884.
- SIBAUD V, DELORD JP, ROBERT C. Dermatologie des traitements anticancéreux. *Privat Éditeur*, 2014.
- AMADORI F, BARDELLINI E, CONTI G *et al.* Low-level laser therapy for treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in childhood: a randomized double-blind controlled study. *Lasers Med Sci*, 2016;31:1231-1236.
- MASSON-REGNAULT M, GADAUD N, BOULINGUEZ S *et al.* Chemotherapy-related reticulate hyperpigmentation: a case series and review of the literature. *Dermatology*, 2015;231:321-328.
- BOLOGNIA JL, COOPER DL, GLUSAC EJ. Toxic erythema of chemotherapy: a useful clinical term. *J Am Acad Dermatol*, 2008;59:524-529.
- BESSIS D, GUILLOT B, LEGOUFFE E *et al.* Gemcitabine-associated scleroderma-like changes of the lower extremities. *J Am Acad Dermatol*, 2004;51:S73-76.
- RODRIGUEZ-LOMBA E, MOLINA-LOPEZ I, SURAEZ-FERNANDEZ R *et al.* Periarticular thenar erythema and onycholysis syndrome: a manifestation of taxane-induced cutaneous toxicity. *Actas Dermosifiliogr*, 2017;108:595-597.
- MACEDO LT, NOGUEIRA LIMA JP, VIEIRA DOS SANTOS L *et al.* Prevention strategies for chemotherapy-induced hand-foot syndrome: a systematic review and meta-analysis of prospective randomized trials. *Support Care Cancer*, 2014;22:1585-1593.
- SIBAUD V, LEBOEUF NR, ROCHE H *et al.* Dermatological adverse events with taxanes chemotherapy. *Eur J Dermatol*, 2016;26:427-443.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

I Le dossier – Toxicité dermatologique des chimiothérapies

Toxicité cutanée des thérapies ciblées anticancéreuses

RÉSUMÉ: Les thérapies ciblées anticancéreuses ont une toxicité cutanée fréquente et spécifique, différente de celle des chimiothérapies et immunothérapies (*tableau I*). De plus en plus, un avis dermatologique est sollicité pour la prise en charge des patients traités par ces molécules.

Il est donc important pour le dermatologue de connaître, de savoir évaluer ces effets secondaires cutanés et d'avoir des notions sur leur prise en charge, notamment les plus classiques comme les éruptions acnéiformes sous anti-EGFR, le syndrome main-pied sous anti-BRAF ou les paronychies sous anti-EGFR ou inhibiteurs de mTOR. Il s'agit véritablement de soins de support dermatologiques qui doivent permettre, dans la mesure du possible, de poursuivre les traitements dans l'intérêt du patient.



C. LESAGE
Service de Dermatologie,
CHU de MONTPELLIER.

Alopécie et modifications des poils/cheveux

Les thérapies ciblées anticancéreuses ont un profil de toxicité sur les cheveux et les poils différent des chimiothérapies conventionnelles. Certaines entraînent même une accélération de leur croissance. Cependant, une alopécie est possible avec certaines molécules, de pronostic variable.

Les anti-EGFR sont responsables d'alopécie (cicatricielle ou non), de poliose mais plus fréquemment de modifications de la structure des cheveux/poils sous forme d'entortillement, notamment des cils qui subissent une trichomégalie parfois gênante (*fig. 1*).

Un hirsutisme est possible. Les molécules antiangiogéniques sont responsables d'alopécie et de modifications



Fig. 1: Trichomégalie des cils apparue après 2 mois de traitement par erlotinib. Noter l'aspect "entortillé" des cils.

de la couleur ou de la structure des cheveux qui peuvent être dépigmentés et/ou friser. L'évolution est favorable à l'arrêt du traitement. Les inhibiteurs de BRAF peuvent être responsables d'alopécie, en général de grade 1-2 plutôt en début de traitement. Les inhibiteurs de la voie Hedgehog (vismodégib) peuvent également entraîner une alopécie, de grade 2 chez 10 à 14 % des patients, parfois profuse.

Prise en charge

- Dermocorticoïdes ou minoxidil 5 % en cas d'alopécie cicatricielle ou non (niveau de recommandation IB).
- Minoxidil 2-5 % jusqu'à 6 mois après la fin du traitement pour l'alopécie sous vismodégib (niveau IIB).
- Coupe fréquente des cils par un professionnel de santé en cas de trichomégalie (niveau III).
- Épilation laser en cas d'hirsutisme (niveau IB).
- Coupes de cheveux fréquentes (niveau IV).

Médicament	Cétuximab Erlotinib Géfitinib Panitumumab Lapatinib Vandétanib	Évérolimus Temsirolimus Sirolimus	Sorafénib Sunitinib Bévacizumab Axitinib Pazopanib	Pertuzumab Afinatinib Trastuzumab	Imatinib Nilotinib Dasatinib	Vémurafénib Dabrafénib Régorafénib	Tramétinib Cobimétinib Sélumétinib
Cible	EGFR	mTOR	Anti-angiogéniques	ErB mixte	BCR-ABL, c-Kit, PDGFR	BRAF	MEK
Alopécie Modification des cheveux et poils	+	-	++	+	-	++	+
Éruptions acnéiformes Kystes	+++	++	-	++	-	+	+
Hypersensibilité immédiate	Cétuximab++ Panitumumab+	-	-	Trastuzumab	-	-	-
Manifestations dermatologiques spécifiques	Vandétanib	-	Pazopanib Sunitinib	-	++	-	-
Modifications pigmentaires	++	+	++	-	+	+	+
Mucite	++	+	+	+	-	-	-
Œdèmes périphériques Angioœdème	-	-	Sunitinib	-	++	-	±
Ongles Modifications/ complications	+++	+	-	-	-	-	+
Ostéonécrose de la mâchoire	-	-	Bévacizumab Sunitinib	-	-	-	-
Panniculites	-	-	-	-	-	+	-
Photosensibilité	Vandétanib+++	-	-	-	±	Vémurafénib++	-
Radiosensibilisation <i>Radiation recall</i>	++	+	+	-	+	++	-
Syndrome main-pied	-	-	++	-	-	++	-
Toxidermies	++	+	+	+	+	+	+
Troubles de la cicatrisation	-	-	Bévacizumab	-	-	-	-
Tumeurs cutanées induites	-	-	-	-	-	++	-
Xérose, fissures, kératose pileaire	++	+	+	+	+	++	++

Tableau I : Toxicité cutanée des thérapies ciblées anticancéreuses par famille de molécules (d'après [15]).

Le dossier – Toxicité dermatologique des chimiothérapies

Éruptions acnéiformes/lésions kystiques

L'éruption papulo-pustuleuse fait partie des effets indésirables les plus connus des anti-EGFR (regroupés sous l'acronyme PRIDE pour *Papulopustular rash/paronychia, Regulatory abnormalities of hair growth, Itching, Dryness, caused by EGFRIs*). Elle concerne en effet jusqu'à 90 % des patients et serait plus fréquente avec les anticorps qu'avec les inhibiteurs de tyrosine kinase [1], y compris en ce qui concerne les grades 3+. Elle se produit précocement, dès la première semaine de traitement, mais régresse malgré la poursuite de celui-ci dans la majorité des cas, avec une hyperpigmentation résiduelle régressive sur plusieurs mois.

Sa survenue et sa sévérité seraient corrélées à une meilleure survie globale et à une meilleure réponse tumorale d'après une méta-analyse sur près de 7 000 patients [2]. Cependant, elle représente une limite à la poursuite de celui-ci par altération majeure de la qualité de vie en raison de son caractère affichant sur le visage.

Elle peut aussi atteindre le tronc mais plus rarement les membres ou le cuir chevelu, qui seraient atteints plus tardivement à partir du 6^e mois.

Sur les zones d'irradiation thérapeutique, l'éruption papulo-pustuleuse peut soit épargner la zone (erlotinib), soit entraîner plus de radiodermite sévère (cétuximab) [3], fréquemment surinfectée (**fig. 2**).

Sa physiopathologie reposerait sur la présence de récepteurs à l'EGFR sur les kératinocytes basaux et des follicules pileux, ces derniers entrant alors dès les premiers jours de traitement en apoptose accélérée entraînant un afflux de polynucléaires neutrophiles responsables des pustules. Ces dernières sont donc folliculaires au niveau de l'infundibulum, sans atteinte de la glande sébacée, et stériles au moins initialement, avec surinfection fréquente à staphylocoque doré.

Les inhibiteurs de MEK peuvent entraîner une éruption similaire partageant les mêmes caractéristiques cliniques et chronologiques et la même prise en charge thérapeutique.

Les inhibiteurs de mTOR sont responsables d'une éruption acnéiforme du visage, du cuir chevelu et du tronc, volontiers douloureuse, présentant les mêmes caractéristiques notamment chronologiques qu'avec les anti-EGFR, mais dont la fréquence est moindre (évaluée entre 25 et 76 % selon les molécules: évérolimus < sirolimus < temsirolimus).

Prise en charge

La prise en charge de cette éruption a fait l'objet de recommandations du groupe PROCUR (PRise en charge de la tOxicité CUtanée des anti-EGFR) tant sur le plan préventif que curatif [4]:

- En prévention : utilisation systématique de cyclines et de soins de dermo-cosmétique.
- En curatif : après évaluation par un dermatologue, utilisation de dermo-corticoïdes de classe II ou III, y compris sur le visage, et poursuite des cyclines même en cas de radiothérapie (**fig. 3**).

Hypersensibilité immédiate

Des manifestations d'hypersensibilité immédiate de l'urticaire superficielle isolée jusqu'au choc anaphylactique ont été décrites avec l'utilisation de certains anti-EGFR comme le cétuximab. Elles pouvaient survenir de façon surprenante dès la première injection du produit. Elles sont en effet liées à la production du cétuximab par des cellules murines exprimant le gène du galactose-1,3-galactose (alphaGAL). Ces patients avaient en effet développé des IgE anti-alphaGAL après morsure de tiques qui leur avaient "inoculé" ce sucre normalement absent chez



Fig. 2 : Éruption acnéiforme du visage survenue à la fin de la première semaine de traitement par erlotinib.



Fig. 3 : Éruption acnéiforme sous anti-EGFR et évolution à 1 mois sous traitement adapté.

l'homme et les primates non humains, mais présent chez tous les autres mammifères. Le remplacement du cétuximab par une molécule non produite sur cellules murines est possible sans risque de croisement, après avis d'un allergologue.

Prise en charge

- Prise en charge habituelle de l'hy-persensibilité immédiate.
- Écarter à l'interrogatoire les antécédents de réaction d'urticaire et de troubles digestifs à l'ingestion de viande rouge ou d'abats.
- Dosage des IgE anti-alphaGAL au moindre doute.

■ Modifications pigmentaires

On peut observer régulièrement une hyperpigmentation cutanée progressive (zones photo-exposées++) sous **anti-EGFR**, inhibiteurs de mTOR ou de MEK (mécanisme probablement post-inflammatoire, suite à la folliculite papulo-pustuleuse) ou, à l'inverse, une dépigmentation progressive des cheveux mais aussi des poils, des cils ou des sourcils chez environ 30 % des patients sous sunitinib (cheveux zébrés) et pazopanib [5].

Les inhibiteurs de tyrosine kinase à activité anti-C-Kit peuvent également entraîner une dépigmentation cutanée (sujets de phototype foncé++) et on observe parfois un aspect jaune de la peau sous sunitinib.

Ces anomalies régressent en quelques semaines à l'arrêt du traitement.

Sous vandétanib ont été décrits des "blue dots", macules gris-bleu de quelques millimètres à prédominance périfolliculaire.

Prise en charge

Compte tenu de leur régression majoritairement dans les semaines ou mois sui-

vant l'arrêt du traitement inducteur, ces anomalies pigmentaires ne nécessitent pas de prise en charge particulière, en dehors d'une réassurance du patient et de son entourage. On peut néanmoins conseiller :

- une photoprotection régulière;
- la prise en charge systématique de la folliculite sous anti-EGFR;
- une surveillance dermatologique mensuelle chez les patients sous anti-BRAF;
- voire du laser alexandrite Q-Switched en cas de préjudice esthétique.

■ Mucite

Elle est observée dans 10 à 36 % des cas sous cétuximab et quasi systématiquement en association avec la radiothérapie dans les cancers ORL. On distingue plusieurs facteurs favorisants : âge, type de tumeur (maladies hématologiques et cancers ORL), statut nutritionnel, état bucco-dentaire, polymorphisme génétique, cytotoxicité de la molécule. Elle se manifeste par des ulcérations inflammatoires douloureuses, volontiers aphtoïdes, associées à une xérostomie et une dysgueusie. Les grades élevés sous thérapie ciblée seule sont peu fréquents. Les lésions régressent souvent après les premières semaines de traitement [6].

Prise en charge

- Éducation du patient à l'hygiène bucco-dentaire, prise en charge dentaire si nécessaire.
- Bains de bouche réguliers au bicarbonate de sodium.
- Corticoïdes locaux (clobétasol en gel ou bains de bouche à la prednisolone).
- Prise en charge antalgique et nutritionnelle.
- Traitement d'une surinfection, notamment mycosique.

■ Ongles : modifications et complications

Il est important de connaître ces effets secondaires assez classiques, qui sont mal connus des médecins généralistes ou chirurgiens, conduisant parfois à des prises en charge retardées ou inadaptées (diagnostics posés à tort d'onychomycoses ou d'ongles incarnés, par exemple). On observe quasi constamment une pousse plus lente de la tablette unguéale, des ongles fragiles, une onycholyse, parfois des mélanonychies/leuconychies (**fig. 4**) et des hémorragies filiformes sous-unguéales sous inhibiteurs du VEGFR [7].

Les thérapies ciblées favorisent plutôt les complications périunguérales. Les **anti-EGFR** entraînent très fréquemment des paronychies (20 à 30 % des patients). Celles-ci correspondent à une inflammation du tissu périunguéal avec œdème et érythème très douloureux, réalisant un aspect de pseudo-ongle incarné. Plusieurs orteils peuvent être atteints avec une prédominance pour les hallux. Les lésions peuvent parfois gêner le chaussage, voire la marche.

Elles peuvent évoluer vers des granulomes pyogéniques sur les bords laté-



Fig. 4 : Mélanonychies multiples chez une patiente en traitement pour un carcinome mammaire.

Le dossier – Toxicité dermatologique des chimiothérapies

raux des ongles, volontiers exsudatifs ou hémorragiques. Les lésions ont un caractère récidivant mais régressent en quelques semaines à l'arrêt des traitements [8].

Prise en charge [9]

- Éducation du patient, voire consultation auprès d'un pédicure.
- Traitement antiseptique et/ou antibiotique local, voire général en cas de signes de surinfection.
- Dermocorticoïdes très forts (clobétasol), éventuellement sous occlusion.
- Pour les granulomes pyogéniques : cryothérapie ou tamponnement au nitrate d'argent en solution aqueuse 1 %.
- Mesures podologiques, voire prise en charge chirurgicale.
- Prise en charge antalgique.

Panniculites

On peut observer des panniculites lobulaires douloureuses (membres supérieurs et inférieurs) avec histologiquement un infiltrat neutrophilique et de la nécrose fibrinoïde [10]. Elles prennent parfois un aspect de "pseudo-érysipèle" et peuvent s'associer à des arthralgies.

Prise en charge

- Adaptation posologique, voire pause thérapeutique.
- AINS, antalgiques.
- Cure courte de corticoïdes *per os*.

Photosensibilité

C'est un mécanisme de phototoxicité ++ induit par l'exposition aux UVA qui est impliqué dans la survenue de cette

photosensibilité d'apparition très rapide, dans les premiers jours de traitement. Elle prédomine sur les zones photo-exposées mais une extension est possible. On observe un érythème douloureux, parfois un aspect eczématiforme, prurigineux, voire bulleux dans les formes sévères. Une pigmentation séquellaire est possible, spontanée ou faisant suite à une inflammation [10].

Prise en charge

- Éducation du patient ++ : photoprotection vestimentaire, photoprotecteurs à large spectre UVA/UVB, indice élevé (50+), sans parfum, y compris en l'absence de soleil, à l'ombre ou en période hivernale.
- En cas de brûlure solaire : crèmes hydratantes, dermocorticoïdes forts ou très forts.
- Réduction ou arrêt transitoire du traitement parfois nécessaires [6].

Radiosensibilisation/ Radiation recall

1. Radiosensibilisation

Il s'agit d'une augmentation de la sensibilité à la radiothérapie (survenue pendant ou < 7 jours après l'arrêt de la radiothérapie [11]. Elle est responsable d'une toxicité cutanéomuqueuse parfois grave mais peut être utilisée à visée thérapeutique pour certains cancers ORL.

2. Radiation recall

Il s'agit d'une réaction inflammatoire aiguë après administration du traitement, strictement localisée sur une zone cutanée préalablement irradiée (> 7 jours après l'arrêt de la radiothérapie). Elle survient rapidement après l'exposition au traitement. On note un érythème et parfois des réactions bulleuses, voire nécrotiques. Ce phénomène peut toucher plus rarement des organes profonds

(foie, cœur, poumon...) avec des conséquences graves [12].

Prise en charge

- Arrêt du traitement inducteur.
- Dermocorticoïdes, voire corticothérapie générale.
- Pansements adaptés et soins infirmiers si nécessaire, antibiothérapie en cas de surinfection.
- Pas de contre-indication absolue à la reprise du traitement en fonction de la gravité, récidives difficiles à prévoir.
- En prévention : fenêtre thérapeutique des anti-BRAF si radiothérapie associée (pas de consensus), soit vémurafénib 7 jours avant/7 jours après, dabrafénib 3 jours avant/7 jours après.
- En cas de radiothérapie panencéphalique : fenêtre 3 jours avant/3 jours après ; si radiothérapie stéréotaxique : 1 jour avant/1 jour après.

Syndrome main-pied

Il s'observe au niveau palmoplantaire++ avec une atteinte bilatérale et prédomine sur les zones de frottement. Il peut être très douloureux, avec un retentissement important sur la qualité de vie. Il s'agit d'un effet dose-dépendant, de début rapide, qui s'atténue en général progressivement. À la phase aiguë, on note une hyperkératose douloureuse, inflammatoire [13].

Prise en charge

- Grading, éducation du patient.
- Traitement émollient ou kératolytique à base d'urée (10 à 30 %), d'acide salicylique.
- Décapage mécanique doux de l'hyperkératose.

- En cas d'inflammation, dermocorticoïdes très forts, parfois en occlusion.

- Prise en charge antalgique.

- En cas de grade 3, arrêt temporaire du traitement et envisager une concession posologique.

- Prise en charge podologique [6].

■ Toxidermies

Elles peuvent aller d'un simple prurit diffus avec exanthème maculo-papuleux jusqu'au syndrome de Lyell. Le délai de survenue est évocateur (7 à 14 jours). Il faut toujours rechercher des signes de gravité cliniques (signe de Nikolsky, lésions muqueuses, douleurs cutanées, œdème facial, fièvre, adénopathies périphériques...) et biologiques (hyperéosinophilie, insuffisance rénale, cytolysé hépatique...) [6].

Prise en charge

Dans ce contexte, la question posée par l'oncologue adresseur est souvent l'imputabilité du traitement anticancéreux et la possibilité ou non de le poursuivre. L'enjeu est donc crucial et il faut éviter de poursuivre un traitement potentiellement inducteur, mais aussi ne pas contre-indiquer abusivement un traitement utile pour le patient. Une toxidermie sévère doit être évoquée systématiquement devant toute éruption cutanée d'origine médicamenteuse :

- interrogatoire du patient+++ : chronologie des prises, traitements associés... ;
- recherche de diagnostics différentiels (éruption virale ou autre) ;
- arrêt et contre-indication du médicament si suspicion forte en cas de toxidermie sévère et prise en charge symptomatique ;
- avis allergologique ;
- communication rapide avec l'oncologue référent ;
- déclaration à la pharmacovigilance.



Fig. 5 : Papillomes kératosiques multiples chez une patiente traitée par vémurafénib.

■ Tumeurs cutanées induites

Elles peuvent se développer rapidement, dès les premières semaines de traitement. Il s'agit principalement de tumeurs cutanées épithéliales ++ (fig. 5) : papillomes kératosiques, kératoacanthomes, carcinomes épidermoïdes [6].

On note parfois sous anti-BRAF des nævus induits, notamment palmoplantaires et, plus rarement, d'authentiques mélanomes *de novo*.

Prise en charge

- Surveillance dermatologique mensuelle.
- Éducation à la photoprotection et à l'auto-surveillance.
- Cryothérapie ou prise en charge chirurgicale selon les recommandations classiques.

■ Xérose/fissures cutanées/kératose pileaire

1. Xérose

Il s'agit d'une sécheresse cutanée diffuse, souvent squameuse, source d'inconfort (douleurs, tiraillements) et de prurit ++.

On note aussi des éruptions eczématoïdes et souvent une atteinte muqueuse [14]. Elle est plus fréquente et plus sévère chez les patients âgés. Avec les anti-EGFR, on observe parfois des eczemas craquelés, des pulpites sèches et fréquemment des fissures douloureuses des doigts ou des talons [6].

2. Kératose pileaire

Elle est fréquente (30 à 50 % des patients) et touche la face d'extension des membres, le tronc. Elle s'accompagne souvent de prurit, de lésions kystiques du visage, de kystes épidermiques [10].

Prise en charge

- Gel lavant surgras ou syndet ; éviter les douches ou bains trop longs, trop chauds ou trop fréquents.
- S'essuyer en tamponnant, port de gants lors des travaux ménagers.
- Émoullient adapté (sans parfum ni alcool) : au minimum 1 application par jour.
- En cas de xérose importante ou de kératose pileaire : émoullients à base d'urée 10 à 30 %, d'acide salicylique 2 %, de lactate d'ammonium.
- En cas d'inflammation cutanée associée : dermocorticoïdes moyens à forts.
- En cas de fissures : Baume du commandeur en préparation magistrale, sous occlusion, pansements hydrocolloïdes, cyanoacrylate liquide [6].

Le dossier – Toxicité dermatologique des chimiothérapies

BIBLIOGRAPHIE

1. JACOT W, BESSIS D, JORDA E *et al.* Acneiform eruption induced by epidermal growth factor receptor inhibitors in patients with solid tumours. *Br J Dermatol*, 2004;151:238-241.
2. LIU H, WU Y, LV T *et al.* Skin rash could predict the response to EGFR tyrosine kinase inhibitor and the prognosis for patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2013;8:e55128.
3. GIRO C, BERGER B, BÖLKE E *et al.* High rate of severe radiation dermatitis during radiation therapy with concurrent cetuximab in head and neck cancer: results of a survey in EORTC institutes. *Radiother Oncol*, 2009;90:166-171.
4. BACHMEYER C, REGUIAI Z, PEUVREL L *et al.* [Cutaneous adverse reactions of EGFR (epidermal growth factor receptor)-inhibitors: therapeutic algorithm of the French PROCUR group]. *Bull Cancer*, 2013;100:417-426.
5. SIBAUD V, ROBERT C. [Pigmentary disorders induced by anticancer agents. Part II: targeted therapies]. *Ann Dermatol Venerol*, 2013;140:266-273.
6. SIBAUD V, DELORD JP, ROBERT C. Dermatologie des traitements anticancéreux: guide pratique [Internet]. Éditions Privat, 2014 [cité 23 avr 2017]. Disponible sur: <http://catalogue.bnf.fr/ark:/12148/cb44250703c>
7. ROBERT C, SIBAUD V, MATEUS C *et al.* Nail toxicities induced by systemic anticancer treatments. *Lancet Oncol*, 2015;16:e181-189.
8. ROBERT C, SORIA JC, SPATZ A *et al.* Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol*, 2005;6:491-500.
9. REGUIAI Z, BACHET JB, BACHMEYER C *et al.* Management of cutaneous adverse events induced by anti-EGFR (epidermal growth factor receptor): a French interdisciplinary therapeutic algorithm. *Support Care Cancer*, 2012;20:1395-1404.
10. MACDONALD JB, MACDONALD B, GOLTZ LE *et al.* Cutaneous adverse effects of targeted therapies: Part II: Inhibitors of intracellular molecular signaling pathways. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:221-236; quiz 237-238.
11. HECHT M, ZIMMER L, LOQUAI C *et al.* Radiosensitization by BRAF inhibitor therapy-mechanism and frequency of toxicity in melanoma patients. *Ann Oncol*, 2015;26:1238-1244.
12. PEUVREL L, RUELLAN AL, THILLAYS F *et al.* Severe radiotherapy-induced extracutaneous toxicity under vemurafenib. *Eur J Dermatol*, 2013;23:879-881.
13. MACDONALD JB, MACDONALD B, GOLTZ LE *et al.* Cutaneous adverse effects of targeted therapies: Part I: Inhibitors of the cellular membrane. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:203-218; quiz 219-220.
14. REYES-HABITO CM, ROH EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapy for cancer: Part II. Targeted therapy. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:217.e1-217.e11; quiz 227-228.
15. ROBERT C, SIBAUD V, Dialogues L. Une nouvelle dermatologie, manifestations cutanées des thérapies ciblées anticancéreuses. *Ed. Privat*, 2010.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

11 et 12 janvier 2018

RENCONTRES DE LA DERMATOLOGIE-VENERELOGIE

Organisées par le Syndicat National des Dermatologues-Vénérologues



Centre de conférences Étoile Saint Honoré
21 rue Balzac
75008 Paris



rdvdermatos.fr

Le dossier – Toxicité dermatologique des chimiothérapies

Toxicité cutanée des immunothérapies anticancéreuses

RÉSUMÉ: Les immunothérapies anticancéreuses anti-CTLA-4, puis anti-PD-1 et anti-PD-L1, ont modifié le pronostic des mélanomes. Leur mécanisme d'action explique probablement en grande partie leurs effets indésirables, notamment cutanés, de nature volontiers "auto-immune". Bien que rarement sévères, ces derniers peuvent être majorés en fréquence et en sévérité dans le cas d'association de plusieurs molécules d'immunothérapie, qui est une voie de recherche actuelle.



A. DU THANH
Service de Dermatologie,
CHU de MONTPELLIER.

Les immunothérapies anti-cancéreuses, inhibiteurs de points de contrôle immunitaires, ont pour objectif de stimuler le système immunitaire de l'individu contre les cellules cancéreuses. Leurs effets secondaires cutanés sont habituellement modérés, logiquement d'ordre auto-immun (*immune-related adverse events, irAE*), mais certains relèvent de mécanismes mal compris.

Les immunothérapies anticancéreuses dont il sera question ici sont les anticorps anti-CTLA-4, les anticorps anti-PD-1 et les anticorps anti-PD-L1.

Anticorps anti-CTLA-4 : ipilimumab

Le CTLA-4 est un récepteur co-inhibiteur exprimé à la surface des lymphocytes. Quand CTLA-4 est activé par son ligand, il limite les phénomènes auto-immuns, car il est capable d'inhiber l'activation des lymphocytes T par les cellules présentatrices d'antigène. Les anticorps monoclonaux recombinants humains anti-CTLA-4 de type IgG1 sont responsables d'une levée de la tolérance immunitaire vis-à-vis des cellules cancéreuses en limitant la liaison entre CTLA-4 et son ligand.

Les manifestations dermatologiques associées aux anticorps anti-CTLA-4 sont fréquentes, habituellement peu sévères et conduisent rarement à l'interruption du traitement.

Dès l'étude pivot de Hodi *et al.* [1], 80 % des patients recevant de l'ipilimumab seul avaient des effets indésirables imputables au traitement. Parmi eux, 43,5 % (57/137 patients) avaient au moins un effet indésirable cutané à type de prurit (24,4 %), d'exanthème morbilliforme (19,1 %) et/ou de vitiligo (2,3 %). Ces effets indésirables cutanés pouvaient persister tout au long des 2 ans de suivi mais ne dépassaient un grade 2 que chez 2 patients (1,5 %) sous ipilimumab seul. En revanche, dans le groupe des 403 patients traités par l'association d'ipilimumab et de gp100, 10 patients (2,5 %) avaient un effet indésirable cutané de grade 3/4.

1. Troubles des phanères

Une alopecie parfois profuse à type de pelade a été décrite dans moins de 10 % des cas. Plus rares, des modifications de texture et/ou de couleur des cheveux ont été rapportées chez moins de 1 % des patients [2], de même que des

Le dossier – Toxicité dermatologique des chimiothérapies

modifications unguéales, surtout liées à un éventuel hypopituitarisme induit, avec des ongles fragiles et à croissance ralentie.

Leur prise en charge n'est pas codifiée.

2. Manifestations dermatologiques spécifiques

Plusieurs dermatoses spécifiques ont été rapportées en association avec l'ipilimumab. Il s'agit rarement de plus de 1 à 2 cas, l'examen histopathologique manque souvent en l'absence de signe de gravité.

>>> Description

Parmi les dermatoses spécifiques associées à l'ipilimumab, ont été décrits :

- Des éruptions lichénoïdes cutanées et muqueuses [3].
- Un prurit *sine materia* ou un prurigo nodulaire [3].
- Des éruptions lupiques et des exacerbations de lupus préexistant.
- Des dermatoses neutrophiliques : plusieurs cas de syndrome de Sweet avec éruption du visage, des membres supérieurs et du dos des mains après la 2^e et la 4^e injection respectivement chez 2 femmes et 1 homme, une ulcération "Pyoderma gangrenosum-like" [4].
- Une sarcoïdose cutanéopulmonaire dont la première description d'une patiente lyonnaise avec un mélanome (MM) au stade IV [5] présentait une lésion unique sarcoïdiforme du visage lors d'un traitement de réinduction à 10 mg/kg, avec atteinte concomitante pulmonaire, d'évolution favorable sous corticothérapie *per os*. Par la suite, une quinzaine de cas similaires ont été rapportés dans la littérature.
- Plusieurs cas de maladie de Grover, 1 cas de dermatite herpétiforme, 1 cas

de dermatomyosite, 3 cas d'éruptions acnéiformes [3]; enfin, 1 cas de radiodermite survenue 5 jours après le début de l'ipilimumab [3] chez une femme de 59 ans qui recevait sa première cure d'ipilimumab 3 semaines après le début et 5 jours avant la fin de sa radiothérapie.

3. Modifications pigmentaires cutanées

Les troubles pigmentaires cutanés associés à l'ipilimumab sont proches de ceux décrits avec les interférons, tels que le vitiligo et la régression de nævus. Les modifications pigmentaires des phanères sont abordées dans le paragraphe des modifications des phanères.

>>> Description

● Hypopigmentation associée au mélanome

Un vitiligo atteignait au moins 11 % des patients sous ipilimumab dans l'étude de phase II de 2010 [6] contre seulement 2,3 % dans l'étude pivot [1]. Ce vitiligo a deux particularités : il serait prédictif d'une bonne réponse à l'ipilimumab pour certains auteurs (comme précédemment rapporté avec les traitements "classiques" du mélanome) et se renforcerait *a priori* autour des nævus, allant parfois jusqu'à un phénomène de Sutton complet.

À l'inverse, 9 cas de mélanose tumorale sous forme de nodules pigmentés multiples ont été rapportés sous ipilimumab [7].

4. Toxidermies

D'après une méta-analyse regroupant les données de 760 patients dans la littérature, jusqu'à 24,3 % des patients sous ipilimumab auront une toxidermie de tout type et de tout grade mais seulement 2,4 % d'entre eux auront une toxidermie de grade ≥ 3 [8]. Cela représente un risque relatif de toxidermie de tout grade évalué à 4 par rapport à la dacarbazine par exemple [8].

>>> Description

● Exanthèmes prurigineux érythémato-squameux du tronc et de la racine des membres

Ils sont le plus souvent précoces vers la 3^e ou 4^e semaine après le début du traitement (autour de la 2^e injection) et précèdent les éventuels effets indésirables digestifs, mais un délai jusqu'à plus de 17 semaines a été décrit.

Ils sont habituellement peu sévères, épargnant le visage, avec un renforcement possible des lésions en périphérie des nævus [2]. Une hyperéosinophilie sanguine modérée est possible. L'examen histopathologique peut montrer une périvasculite lymphocytaire CD4+ avec un infiltrat de polynucléaires éosinophiles et une spongiose modérée.

Pour certains auteurs, leur survenue, leur délai d'apparition et leur gravité ne seraient pas dose-dépendants car il n'y avait pas de différence significative entre les patients sous 3 *versus* 10 mg/kg, d'après une méta-analyse [8] plus récente qu'une étude contradictoire de phase II [6]. Il n'y avait pas de différence non plus entre les patients traités pour un mélanome métastatique *versus* un autre cancer [8].

À l'extrémité du spectre de ces éruptions, le grade 4 est représenté par le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique [2] décrits chez un patient avec une vascularite leucocytoclasique évoluant vers un syndrome de chevauchement entre syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique ayant entraîné le décès.

La survenue des exanthèmes maculopapuleux sous ipilimumab ne semble pas prédictive de la réponse au traitement anticancéreux.

Leur évolution est favorable dans la majorité des cas en 2 à 3 mois, avec réaggravation ponctuelle possible à

chaque injection. Certains auteurs rapportent une possibilité de persistance pendant toute la durée du suivi (2 ans en moyenne), sans altération de la qualité de vie ni nécessité de modifier le traitement.

● **D'autres toxidermies sévères ont été ponctuellement rapportées :**

- un cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) chez un patient de 77 ans 9 jours après la 2^e injection d'ipilimumab, avec atteinte rénale, mais d'évolution favorable en 1 mois, y compris sur le plan carcinologique [3];
- un cas de PEAG (pustulose exanthématique aiguë généralisée) d'évolution favorable à l'arrêt de l'ipilimumab [9].

>>> **Prise en charge/prévention**

Les exanthèmes érythémato-squameux nécessitent rarement l'interruption du traitement, la prescription de dermocorticoïdes d'activité forte ± d'un antihistaminique de 2^e génération étant généralement suffisante dans les grades 1 et 2. En cas de grade 3, une corticothérapie orale à 1 mg/kg est proposée pendant 4 semaines avec décroissance progressive, ainsi qu'une interruption au moins transitoire de l'ipilimumab jusqu'au retour à un grade 1.

Ces exanthèmes sont dose-dépendants.

En cas de toxidermie sévère (grade 4), l'ipilimumab sera définitivement contre-indiqué et une corticothérapie orale à 1 ou 2 mg/kg instaurée rapidement.

Anticorps anti-PD-1 et anticorps anti-PD-L1 ont un profil de toxicité cutanée comparable entre eux et avec l'ipilimumab

Le nivolumab, le pembrolizumab (anti-PD-1) et l'atezolizumab (anti-PD-L1) sont des anticorps monoclonaux restaurant l'activité antitumorale des lymphocytes T en bloquant la liaison



Fig. 1 : Vitiligo sous anti-PD-1.

du récepteur inhibiteur PD-1 avec son ligand PD-L1. Ces trois molécules ont des profils de toxicité cutanée comparables entre eux et avec l'ipilimumab, avec majoritairement les exanthèmes maculo-papuleux, le prurit et le vitiligo (fig. 1) (respectivement 7 %, 6 % et 2 % [10]), mais à quelques différences près puisque certaines rares dermatoses décrites avec l'ipilimumab, d'utilisation plus ancienne, ne l'ont pas (encore ?) été avec les anticorps anti-PD-1/PD-L1, (dermatomyosite, syndrome DRESS, dermatoses neutrophiliques, dermatite herpétiforme, prurigo, mélanose tumorale). Leur fréquence de survenue semble toutefois moins importante qu'avec l'ipilimumab, à l'exception des éruptions lichénoïdes. Ces effets secondaires cutanés restent plus fréquents avec les anti-PD-1/PD-L1 que pour les autres organes et de pronostic/évolution similaire à ceux de l'ipilimumab.

En revanche, d'autres dermatoses ont été décrites seulement avec les anti-PD-1/PD-L1, à type d'éruptions eczématiformes ou psoriasiformes, de pityrias lichénoïdes [11], de pemphigoïdes bulleuses, de carcinomes épidermoïdes et basocellulaires, d'efflorescences de kératoses actiniques et séborrhéiques [12].

1. Particularités des éruptions lichénoïdes

Elles seraient plus fréquentes qu'avec l'ipilimumab, pouvant atteindre 17 % des patients traités d'après Hwang *et al.* [12]. Leur survenue est plus tardive

que l'exanthème maculo-papuleux, en moyenne 3 mois après le début du traitement. Les lésions prurigineuses prédominent sur le tronc et atteindraient rarement les muqueuses. L'examen histopathologique montre un infiltrat riche en histiocytes et des lésions cytotoxiques avec possibles micro-décollements bulleux. L'évolution est favorable sous traitement dermocorticoïde et antihistaminique, sans interruption (ou transitoire) de l'ipilimumab.

2. Éruptions psoriasiformes

Une vingtaine de cas [13] ont été rapportés sous forme d'exacerbation d'un psoriasis connu ou de lésions *de novo*, surtout avec le pembrolizumab. Les lésions peuvent apparaître après plusieurs semaines de traitement, sous forme de plaques, de gouttes, de sébopsoriasis, de kératodermie palmoplantaire, de casque squameux du cuir chevelu, de psoriasis inversé ou de psoriasis pustuleux. Un traitement local habituel est généralement suffisant.

3. Pemphigoïde bulleuse

Douze patients traités par anti-PD-1 et anti-PD-L1 ont été atteints de dermatoses bulleuses assimilées à une pemphigoïde bulleuse (PB) [14], survenues en moyenne plus de 3 mois après le début du traitement. Le traitement a le plus souvent fait appel à une corticothérapie systémique et à une interruption au moins transitoire de l'immunothérapie.

Association d'immunothérapies anticancéreuses

L'inhibition concomitante du CTLA-4 et de l'interaction PD-1/PD-L1 est une voie *a priori* prometteuse dans le traitement du mélanome métastatique [15]. L'association de ces deux voies favorisant l'activité antitumorale des lymphocytes T entraîne logiquement plus de toxicité, notamment cutanée.

Le dossier – Toxicité dermatologique des chimiothérapies

En effet, la survenue d'effets indésirables cutanés est évaluée entre 37,4 et 42 % avec le nivolumab seul (dont 1,5 % de grade 3), entre 43,5 et 58,7 % avec l'ipilimumab seul (dont 2,9 % de grade 3) *versus* entre 58,7 et 71,3 % avec leur association (dont jusqu'à 9,6 % de grade 3). Cependant, si au minimum moins de la moitié des patients sous monothérapie auront des effets cutanés *versus* au minimum un peu plus de la moitié sous bithérapie, l'augmentation de fréquence n'est finalement pas très importante. Elle est sans doute le reflet de la pratique courante où ces molécules sont parfois proposées successivement mais de façon rapprochée chez un malade non répondeur ou en échappement de la monothérapie.

Cette augmentation de fréquence concerne l'ensemble des manifestations cutanées précédemment décrites, en particulier l'exanthème maculopapuleux, le prurit et le vitiligo. L'augmentation de fréquence des éruptions de grade 3 est plus importante en proportion. Cependant, les éruptions de grade 3 ont régressé en 6 semaines environ chez 89 % des patients (n = 9) concernés dans l'étude de phase II comparant monothérapie par ipilimumab (n = 46) et bithérapie par ipilimumab et nivolumab (n = 94) [15].

BIBLIOGRAPHIE

- HODI FS, O'DAY SJ, McDERMOTT DF *et al.* Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2010;363:711-723.
- LACOUTURE ME, WOLCHOK JD, YOSIPOVITCH G *et al.* Ipilimumab in patients with cancer and the management of dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:161-169.
- VOSKENS CJ, GOLDINGER SM, LOQUAI C *et al.* The price of tumor control: an analysis of rare side effects of anti-CTLA-4 therapy in metastatic melanoma from the ipilimumab network. *PLoS One*, 2013;8:e53745.
- GORMLEY R, WANAT K, ELENITSAS R *et al.* Ipilimumab-associated Sweet syndrome in a melanoma patient. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:e211-213.
- ECKERT A, SCHOEFLER A, DALLE S *et al.* Anti-CTLA4 monoclonal antibody induced sarcoidosis in a metastatic melanoma patient. *Dermatology*, 2009;218:69-70.
- WOLCHOK JD, NEYNS B, LINETTE G *et al.* Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol*, 2010;11:155-164.
- STASER K, CHEN D, SOLUS J *et al.* Extensive tumoral melanosis associated with ipilimumab-treated melanoma. *Br J Dermatol*, 2016;175:391-393.
- MINKIS K, GARDEN BC, WU S *et al.* The risk of rash associated with ipilimumab in patients with cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2013;69:e121-128.
- HWANG SJ, CARLOS G, WAKADE D *et al.* Ipilimumab-induced acute generalized exanthematous pustulosis in a patient with metastatic melanoma. *Melanoma Res*, 2016;26:417-420.
- BRAHMER JR, TYKODI SS, CHOW LQ *et al.* Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med*, 2012;366:2455-2465.
- BELUM VR, BENHURI B, POSTOW MA *et al.* Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur J Cancer*, 2016;60:12-25.
- HWANG SJ, CARLOS G, WAKADE D *et al.* Cutaneous adverse events (AEs) of anti-programmed cell death(PD)-1 therapy in patients with metastatic melanoma: A single-institution cohort. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:455-461.
- BONIGEN J, RAYNAUD-DONZEL C, HUREAUX J *et al.* Groupe de Recherche sur le Psoriasis and the Groupe Cancérologie Cutanée of the Société Française de Dermatologie the GEM Resopso, Apso Derm and the Groupe Français de Pneumo-Cancérologie. Anti-PD1-induced psoriasis: a study of 21 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31:e254-257.
- CURRY JL, TETZLAFF MT, NAGARAJAN P *et al.* Diverse types of dermatologic toxicities from immune checkpoint blockade therapy. *J Cutan Pathol*, 2017;44:158-176.
- POSTOW MA, CHESNEY J, PAVLICK AC *et al.* Nivolumab and ipilimumab *versus* ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med*, 2015;372:2006-2017.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Le dossier – Toxicité dermatologique des chimiothérapies

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Complications cutanées des chimiothérapies anticancéreuses

- Les manifestations cutanées de la chimiothérapie anticancéreuse sont fréquentes. Certaines d'entre elles sont très sévères, justifiant l'arrêt définitif du traitement : c'est le cas des syndromes d'hypersensibilité mais aussi des rares cas de syndrome de Lyell.
- Dans d'autres cas, les signes cutanés doivent faire discuter d'une modification de doses avec l'oncologue comme au cours des syndromes main-pied ou de l'érythème toxique.
- Dans de très nombreuses situations, les effets secondaires sont bénins et justifient seulement un traitement symptomatique.

Toxicité cutanée des thérapies ciblées anticancéreuses

- Les thérapies ciblées anticancéreuses ont une toxicité cutanée fréquente et souvent spécifique d'une famille de molécules selon leur cible.
- Il est important de bien évaluer le retentissement de cette toxicité (*grading*), qui conditionne parfois la poursuite du traitement oncologique ou une concession posologique.
- Il est toujours utile de conseiller aux patients un gel lavant adapté, sans parfum et sans savon type syndet, un émollient quotidien et une photoprotection chronique.
- Les éruptions acnéiformes chez les patients traités par anti-EGFR sont, de par leur fréquence, un effet attendu du traitement et doivent faire l'objet d'une prise en charge, idéalement préventive, reposant sur les cyclines et les dermocorticoïdes.
- Les paronychies sous anti-EGFR représentent un des principaux fardeaux pour les patients et requièrent souvent un traitement par dermocorticoïdes forts et une prise en charge podologique, voire chirurgicale.

Toxicité cutanée des immunothérapies anticancéreuses

- Les effets indésirables cutanés des immunothérapies anticancéreuses sont habituellement peu sévères, dominés par les exanthèmes maculo-papuleux. Cependant, des cas de toxidermies sévères ont été rapportés (DRESS, Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique), notamment avec l'ipilimumab, utilisé depuis plus longtemps que les anti-PD-(L)1
- Les molécules anti-CTLA-4 et les anti-PD-(L)1 partagent des profils d'effets indésirables cutanés similaires, avec des manifestations dermatologiques spécifiques diverses. Cependant, les éruptions lichénoïdes et psoriasiformes semblent plus fréquentes avec les anti-PD-(L)1 qu'avec l'ipilimumab.
- La prise en charge des effets indésirables cutanés repose sur la gradation des manifestations et sur un traitement le plus souvent symptomatique, sans interrompre l'immunothérapie anticancéreuse dans la majorité des cas.

ECZÉMA CHRONIQUE SÉVÈRE DES MAINS (ECSM)

de l'adulte ne répondant pas au traitement par dermocorticoïdes puissants



LIBÉREZ LES MAINS

Toctino  (alitrétinoïne)
Seul traitement oral de l'ECSM

TOCTINO (alitrétinoïne) est indiqué chez l'adulte atteint d'eczéma chronique sévère des mains, ne répondant pas au traitement par dermocorticoïdes puissants. Les patients ayant des signes prédominants d'hyperkératose seront plus susceptibles de répondre au traitement que ceux pour lesquels la dyshidrose est prédominante.

NOUVELLES CONDITIONS DE PRESCRIPTION :

- La prescription initiale est réservée aux spécialistes en dermatologie. Les renouvellements d'ordonnance sont possibles par tout médecin, sans excéder 6 mois de traitement (5 renouvellements maximum).
- Pour les femmes en âge de procréer (voir Programme de Prévention de la Grossesse).

La grossesse est une contre-indication absolue au traitement par TOCTINO (risque tératogène). TOCTINO est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer à moins que toutes les conditions du Programme de Prévention de la Grossesse (PPG) ne soient réunies.

Pour une information complète sur ce médicament, veuillez consulter la base de données publique des médicaments (<http://www.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>)

Les Professionnels de Santé sont tenus de déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament via l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) (site internet : www.ansm.sante.fr) et le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance.

Département
Information et
Accueil
Medical

Des réponses à
vos questions au
01 39 17 84 44

Fax : 01 39 17 84 45
e-mail : diam@gsk.com
Du lundi au vendredi
de 9h00 à 18h00

Revue générale

Alopécies des sourcils

RÉSUMÉ : Aussi utile dans son rôle de protection que dans l'expression du visage, quand le sourcil vient à manquer, la gêne est vite patente. De nombreuses pathologies peuvent être responsables d'une alopécie des sourcils, dont les causes classiques affectant les cheveux, qu'elles soient cicatricielles ou non cicatricielles, congénitales ou acquises.

Les sourcils peuvent toutefois être une zone de prédilection, voire apporter un signe diagnostique en faveur de certaines pathologies dermatologiques ou plus générales. Les traitements doivent être adaptés à cette spécificité topographique.



Ph. ASSOULY
Centre de Santé Sabouraud,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

*Sourcil qui fait l'air clair obscur soudain,
Quand il froncit par ire, ou par dédain,
Et puis le rend serein, clair et joyeux
Quand il est doux, plaisant et gracieux.*

~ *Le sourcil*, blason de Maurice Scève,
1536.

Séparant le front de la paupière supérieure, le sourcil protège l'œil de diverses agressions : outre la lumière, le ruissellement de la pluie ou de la sueur, le vent, les projections diverses comme le sable ou les poussières. C'est aussi un important acteur dans la communication non verbale et les relations sociales : volontairement ou involontairement, il exprimera la surprise, le doute, la tristesse ou la colère. S'il est absent, le visage est moins reconnaissable. Le sourcil est enfin un évident outil de séduction, qui évolue selon les modes. C'est dire la gêne qu'il peut occasionner lorsqu'il disparaît ou se raréfie.

Situés sur la saillie osseuse de la partie supérieure de l'orbite, les sourcils sont en règle générale symétriques et délimités en trois parties : tête, corps, queue. Ils sont généralement un peu plus bas

et plus plongeants à l'extérieur chez l'homme que chez la femme (dimorphisme sexuel). Le plus souvent séparés par une zone glabre, les sourcils peuvent se rejoindre par le biais d'une *taroupe*.

Les poils des sourcils ont une longueur moyenne de 5 à 20 millimètres. Le cycle pileux des sourcils est, comme pour tous les poils, différent de celui des cheveux. La phase anagène a ici une durée moyenne de 70 jours [1] et un sourcil sur deux est en phase télogène. Ce taux reste relativement stable tout au long de la vie adulte. La vitesse de croissance d'un sourcil est généralement deux fois moins grande que celle d'un cheveu (0,16 mm/j).

Les sourcils ont, chez l'homme à partir de la cinquième décennie, tendance à s'épaissir et à devenir plus irréguliers par augmentation du calibre et de la longueur des poils qui adoptent une forme moins régulière en "fil de fer". Du fait d'une ptôse physiologique liée au relâchement du muscle orbiculaire et à la réduction de la graisse sous-cutanée, ils tombent davantage sur la paupière supérieure. Chez la femme, la tendance est, au contraire, généralement après la ménopause à la réduction en nombre, probablement favorisée par les épilations itératives.

Revue générale

Les alopecies des sourcils

>>> De nombreuses dermatoses peuvent entraîner une alopecie des sourcils [2]. Il est classique de considérer que **l'atopie** (avec la disparition du tiers externe des sourcils ou signe de Hertoghe), **la dermatite séborrhéique** et **le psoriasis** peuvent entraîner une alopecie : c'est ici probablement plutôt par le biais d'un grattage que par un mécanisme inflammatoire. Toutefois, comme sur le cuir chevelu, un effluvium télogène est possible au niveau des sourcils ; en ce sens, une inflammation locale (comme l'eczéma de contact) pourrait en être la cause.

La pelade est une des principales causes d'alopecie des sourcils. Elle se présente avec les mêmes caractéristiques que sur le cuir chevelu (**fig. 1**) : on recherchera notamment des arguments dermatoscopiques en faveur (**fig. 2**). Elle peut y être (rarement) isolée ou associée à d'autres atteintes de poils, de cheveux ou d'ongles. Il n'existe pas de zone de prédilection, pas de symétrie systématique.

La trichotillomanie n'y est pas exceptionnelle en cette zone et se manifeste également par les mêmes signes cliniques et dermatoscopiques que sur le cuir chevelu (**fig. 3**), tout comme la **tri-**



Fig. 1 : Pelade.

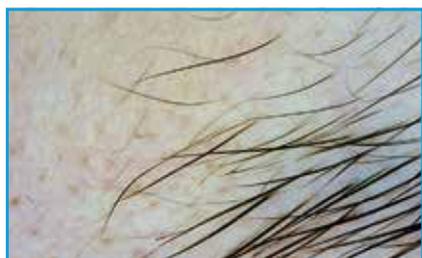


Fig. 2 : Pelade (dermatoscopie).



Fig. 3 : Trichotillomanie.

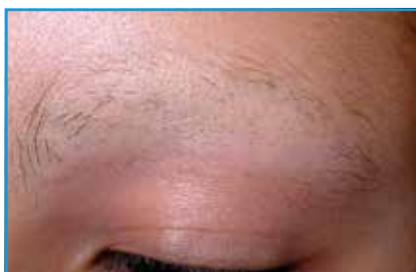


Fig. 4 : Trichotemnomanie.

chotemnomanie (**fig. 4**) [3] (poils rasés ou coupés) ou **la trichoteiromanie** (par friction ou grattage). On évoquera ces diagnostics devant une alopecie strictement localisée au niveau des sourcils, en particulier chez un sujet jeune. Une observation soigneuse, aidée du dermatoscope mais aussi d'une simple pince à épiler, permettra généralement de les différencier d'une pelade en particulier.

L'alopecie frontale fibrosante se présente souvent par le biais d'une alopecie des sourcils [4, 5]. Elle est en passe de devenir en cette zone le premier diagnostic à envisager considérant l'évolution de la prévalence de cette pathologie. La pose précoce de ce diagnostic n'est pas anodine puisqu'elle pourra permettre le dépistage d'une alopecie cicatricielle affectant alors également le cuir chevelu (**fig. 5A et B**). L'atteinte est le plus souvent initialement située dans la partie externe des sourcils, mais pas nécessairement. L'inflammation périfolliculaire, l'hyperkératose sont en général absentes d'un point de vue clinique et dans plus de la moitié des cas histologiquement. On recherchera, outre une atteinte de la ligne frontale, une atteinte ante-auriculaire qui peut la précéder, pour conforter le diagnostic ainsi qu'une atteinte



Fig. 5 : A : alopecie frontale fibrosante (face). B : alopecie frontale fibrosante (profil).

des poils des membres et d'éventuelles petites papules de la couleur de la peau normale sur le visage. Les signes dermatoscopiques sont peu spécifiques au niveau des sourcils (éventuelle présence de points rouges folliculaires, de poils dystrophiques).

Le lichen plan pilaire dans sa forme classique affecte, lui, assez rarement les sourcils. Le syndrome de Graham-Little-Piccardi-Lassueur correspond à une forme de lichen plan pilaire qui pourrait également affecter les sourcils.

Le lupus érythémateux discoïde y trouve une zone de prédilection au niveau du visage (**fig. 6**). **La sclérodermie en coup de sabre**, **le syndrome de Parry Romberg** peuvent descendre sur le sourcil et y être responsables d'alopecie cicatricielle. Comme d'autres zones du visage, **la sarcoïdose** peut affecter un sourcil.

La mucinose folliculaire est aussi une potentielle pathologie responsable



Fig. 6 : Lupus érythémateux chronique.



Fig. 7 : Lymphome pilotrope.

d'alopecie des sourcils. La disparition "râpeuse" de la pilosité, présente également au-delà des sourcils, le caractère folliculaire d'une éruption érythémato-squameuse parfois pseudo-comédonienne ou hypopigmentée la feront suggérer. On envisagera un mycosis fongicoïde (fig. 7) sous-jacent (même du reste sans un aspect de mucinose) et en ce sens une biopsie est nécessaire au moindre doute devant une éruption de ce type.

On citera le **prurigo actinique des Amérindiens** qui pourrait fréquemment occasionner une alopecie de la queue du sourcil [6].

>>> Les endocrinopathies, et en particulier l'**hypothyroïdie**, sont classiquement considérées comme responsables d'une alopecie des sourcils.

Le signe de la reine Anne (*Queen Anne's sign*) désigne l'alopecie – partielle ou totale – de la queue du sourcil apparaissant en cas d'hypothyroïdie. Ce signe semble pour les endocrinologues aujourd'hui de peu de valeur sémiologique. Du reste, on ne sait plus très bien à quelle Anne ce signe correspondait (Danemark ? Autriche ? France ? Bretagne ? Bolène ?).

>>> Des pathologies infectieuses peuvent causer ce type d'alopecie localisée : principalement la **syphilis secondaire** (signe dit "de l'omnibus") ou la **maladie de Hansen**. Toutefois, localement, une leishmaniose, une infection bactérienne profonde, une affection virale à VZV (virus varicelle-zona) peuvent provoquer une perte de sourcils. Le diagnostic de **teigne** sera, comme

sur le cuir chevelu, évoqué devant une alopecie squameuse.

>>> Bien évidemment, un **traumatisme** peut être responsable d'une alopecie, que ce soit une brûlure, une blessure, un piercing. L'épilation régulière entraîne généralement une raréfaction progressive des sourcils.

>>> Tout comme les cheveux, les sourcils peuvent être affectés par **des toxiques** ou **des médicaments alopecians** (fig. 8) : chimiothérapie (taxanes en particulier lorsque le processus est durable), rétinoïdes, etc. Une alopecie **post-radiothérapie** est en général aisément diagnostiquée grâce à l'anamnèse.



Fig. 8 : Alopecie post-chimiothérapie (taxanes).

>>> Les pathologies tumorales affecteront, comme sur toute zone pileuse, les sourcils : notamment les **carcinomes basocellulaire** et **épidermoïde**, ou le **trichoblastome**. Parmi les lésions tumorales bénignes les plus fréquentes du visage, la **kératose séborrhéique** peut, sans détruire, gêner la croissance des sourcils et être responsable d'une alopecie localisée.

>>> Lorsqu'une alopecie des sourcils est **congénitale**, ou apparaît dans la prime enfance, on envisagera selon le contexte : une dysplasie ectodermique, une atrichie par mutation du gène *hairless*, une trichothiodystrophie, un syndrome trichorhino-phalangien, une érythrodermie dont le diagnostic reste à définir, un syndrome de Fraser. Selon le caractère héréditaire un monilethrix, un *pili torti*, une hypotrichose de Marie Unna, une duplication 10q, un syndrome de Waardenburg, un syndrome de Meige... On notera aussi l'hypothèse d'une hypotrichose héréditaire isolée des sourcils [7]. On n'oubliera pas toutefois

en premier lieu l'existence d'une **alopecie transitoire néonatale des sourcils** [2].

Une place à part – en particulier considérant leur fréquence plus élevée – est à réserver aux **kératoses pilaires atrophiantes** (à évolution alopecique cicatricielle) [8, 9] :

– l'**atrophodermie vermiculée**, dans laquelle s'associent inflammation puis atrophie infundibulaire au niveau des joues en particulier, ne déclenche pas particulièrement d'alopecie des sourcils ;
– la **kératose folliculaire spinulosique décalvante** (de Siemens) – qui génère notamment dans l'enfance une inflammation péripilaire des sourcils (fig. 9) laissant progressivement place à une alopecie, puis également sur le cuir chevelu, certains poils corporels – est une inflammation qui peut devenir pustuleuse ;



Fig. 9 : Kératose pileaire spinulosique décalvante (syndrome de Siemens).

– la **kératose pileaire rouge atrophiante de la face** (KPAF), de transmission autosomique dominante, ne touche notamment pas le cuir chevelu et est nommée ulérythème ophryogène lorsqu'elle ne touche spécifiquement que les sourcils. On citera également le syndrome KID, l'ichtyose folliculaire avec alopecie et photophobie (IFAP).

>>> **Fausse alopecies**

Certains patients se plaignent d'une chute importante de leurs poils de sourcils, d'une réduction nette de l'épaisseur des sourcils. Il n'existe parfois aucune pathologie organique sous-jacente et pas de chute anormale. Ce sont souvent des adultes jeunes, très inquiets, au tempérament parfois obsessionnel, qu'il conviendra de rassurer et il faudra juger si un avis spécialisé est justifié.

Revue générale

POINTS FORTS

- La dermatoscopie apporte, comme dans l'examen du cuir chevelu, de nombreuses informations.
- Il ne faut pas non plus hésiter (voire avoir honte) à utiliser une pince à épiler pour apprécier l'adhérence des poils et ne pas poser à tort un diagnostic de pelade devant une trichotillomanie ou une trichotemnomanie.
- Une biopsie est à réaliser, notamment en cas de doute sur un lymphome pilotrope.
- On pensera systématiquement à la possibilité d'une alopecie frontale fibrosante devant une alopecie isolée des sourcils.
- Les injections intradermiques *in situ* d'acétonide de triamcinolone dilué sont un des traitements clés de la pelade des sourcils.

Traitements

Les traitements à envisager au niveau des sourcils sont classiques, adaptés selon la pathologie. La proximité des paupières et de l'œil justifient un usage raisonné des dermocorticoïdes : on évitera des applications débordantes, les applications matinales avec risque de "descente" des topiques sur la paupière, on pensera aussi aux risques de dépigmentation sur les phototypes foncés, de dermite cortisonée et de démodécidose.

Les injections *in situ* strictement intradermiques d'un corticoïde retard sont couramment réalisées, notamment dans la pelade. On se méfiera des risques d'atrophie et de dépigmentation temporaire.

Les traitements trichogènes (en présence de poils déjà présents) de manière générale sont :

- le minoxidil topique (gain en diamètre et en nombre), se méfier d'une hyperpilosité périphérique ;
- les analogues de prostaglandines F2α : latanoprost, bimatoprost (gain en longueur, diamètre et pigmentation). Se méfier d'une pigmentation locale à régionale (peau, voire iris en cas de contact avec l'œil).

La chirurgie, lorsqu'elle est nécessaire pour l'ablation d'une lésion, tentera au maximum de préserver l'orientation et la symétrie des sourcils.

Les greffes capillaires, réalisées par des praticiens expérimentés, apportent un réel bénéfice sur une alopecie non inflammatoire (sans risque de disparition des greffons). La zone donneuse peut être le sourcil controlatéral ou se situer généralement sur les cheveux situés en arrière des oreilles, considérant leurs caractéristiques les plus proches [10]. Ils sont toutefois ensuite à couper régulièrement.

Concernant les méthodes de camouflage : les tatouages (**fig. 10**) peuvent être avantageusement proposés (en particulier chez la femme) dans les alopecies chroniques. Les crayons *waterproof* rendent aussi service (également aux hommes si des sourcils persistent). Plus anecdotique chez la femme, la pose de sourcils collés est parfois envisagée.

L'alopecie des sourcils est un motif de consultation non exceptionnel en dermatologie spécialisée. La démarche sémiologique fait appel, comme pour le cuir chevelu, à un interrogatoire médical, à un examen clinique de la peau et des autres zones pileuses et des ongles.



Fig. 10 : Tatouage.

La dermatoscopie apporte des signes comparables à ceux du cuir chevelu. Un diagnostic doit être posé de manière si possible à enrayer l'évolution d'une pathologie alopeciante dans une zone souvent préoccupante pour le patient.

BIBLIOGRAPHIE

1. BLUME-PEYTAU U, TOSTI A, WHITING D, TRUÈB R (Eds). Hair growth and disorders. Springer, 2008.
2. VELEZ N, KHERA P, ENGLISH JC. Eyebrow loss: clinical review. *Am J Clin Dermatol*, 2007;8:337-346.
3. HAPPLE R. Trichotemnomania: obsessive-compulsive habit of cutting or shaving the hair. *J Am Acad Dermatol*, 2005;52:157-159.
4. ASSOULY P, REYGAGNE P. Lichen planopilaris: update on diagnosis and treatment. *Semin Cutan Med Surg*, 2009;28:3-10.
5. TAN KT, MESSENGER AG. Frontal fibrosing alopecia: clinical presentations and prognosis. *Br J Dermatol*, 2009;160:75-79.
6. HOJOY MT, VEGA M, DOMINGUEZ L. Actinic prurigo. *Int J Dermatol*, 1994;33:147-148.
7. OZTAS P, CATAL F, DILMEN U. Familial eyebrow diffuse alopecia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2005;19:118-119.
8. LURIA RB, CONOLOGUE T. Atrophoderma vermiculatum: a case report and review of the literature on keratosis pilaris atrophicans. *Cutis*, 2009;83:83-86.
9. BADEN HP, BYERS HR. Clinical findings, cutaneous pathology, and response to therapy in 21 patients with keratosis pilaris atrophicans. *Arch Dermatol*, 1994;130:469-475.
10. DUDRAP E, DIVARIS M, BOUHANNA P. Reconstruction du sourcil par microgreffe capillaire. *Ann Chir Plast Esthet*, 2010;55:219-224.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

■ Revues générales

Lichen plan vulvaire

RÉSUMÉ : Le lichen plan érosif est la forme la plus fréquente de lichen plan vulvaire et nécessite dans tous les cas une recherche des autres sites potentiellement atteints.

Son évolution est chronique, souvent atrophiante, rendant à long terme le diagnostic différentiel parfois difficile avec un lichen scléreux.

Son traitement est long, difficile, imparfait. Il nécessite parfois de la physiothérapie (kinésithérapie vaginale manuelle ou avec une sonde) afin de lutter contre les synéchies vaginales très invalidantes. Le lichen plan non érosif doit faire partie de la liste des dermatoses vulvaires érythémateuses et prurigineuses. L'atteinte des espaces interlabiaux présente toutes les caractéristiques du lichen plan cutané et son traitement corticoïde local est simple.



C. DE BELILOVSKY
Institut Alfred Fournier, PARIS.

■ Épidémiologie

Le lichen plan (LP) est une affection cutanéomuqueuse d'évolution chronique et récidivante dont la fréquence est encore mal connue (prévalence estimée à 0,5-2 % [1]).

Le lichen plan érosif (LPE) est la forme clinique la plus fréquente de LP vulvaire. L'atteinte génitale isolée est rare et les atteintes extra-vulvaires sont multiples : orale (59 %), vaginale (26 %), périanale (29 %), cutanée (19 %), du cuir chevelu (8 %), unguéale (4 %) et œsophagienne [2]. À l'inverse, devant un LP oral, on retrouve 75 % d'atteinte génitale, dont 44 % asymptomatique [3].

Une étude récente a isolé un sous-groupe particulier de patientes ayant à la fois une atteinte vulvaire, orale et pileaire [4]. Au sein d'un groupe de 83 patientes ayant un LP vulvaire, un LP pileaire a été constaté dans 19 % des cas (dont la moitié sous forme d'alopécie frontale fibrosante) et un LP oral dans 81 % des cas. Le LP pileaire précède le LP vulvaire dans plus de 50 % des cas. Une autre étude a retrouvé une fréquence encore plus élevée de l'atteinte du cuir chevelu

au cours du syndrome vulvo-vagino-gingival : 75 % sur un total de 16 patientes, la majorité des cas apparaissant sous la forme d'une alopecie frontale fibrosante [5]. La présence d'anticorps spécifiques anti-épithéliums stratifiés (SES-ANA) était particulièrement fréquente dans ce groupe : 66,7 % dans les LP vulvo-vagino-gingivo-pilaires, 62 % (10/16) dans les LP vulvo-vagino-gingivaux vs 13,6 % dans les autres formes de LP.

Le lichen plan est une pathologie auto-immune chez la femme :

- les pathologies thyroïdiennes auto-immunes sont présentes chez 15 % des patientes vs 8 % chez les contrôles ;
- le vitiligo : 22 % vs 0 % ;
- la pelade : 4 % vs 0,1 % ;
- la maladie cœliaque : 2 % vs 0,2 % ;
- le sous-groupe HLA-DQB1 est deux fois plus fréquent.

■ Diagnostic

Dans sa forme non érosive, le lichen plan réalise des lésions comparables aux autres localisations cutanées : papules violines sur les grandes lèvres, stries ou papules blanchâtres leucoplasiques,

Revue générale



Fig. 1 : Lichen plan non érosif.



Fig. 2 : Lichen plan érosif.



Fig. 3 : Lichen plan avec évolution pigmentogène.

disposées en réseau (stries de Wickham) ou regroupées en petites plaques dans les espaces interlabiaux, sur les petites lèvres et le vestibule (fig. 1). Le symptôme est alors un prurit.

Des critères cliniques et histologiques sont proposés pour l'atteinte génitale de lichen plan érosif (tableau I et fig. 2) [6]. En pratique, c'est l'association de douleurs/brûlures vulvaires, de zones rouges brillantes bien limitées ou d'érosions de l'introitus et d'une perte de l'architect-

ture normale qui est la plus prédictive de lichen plan érosif. Lorsqu'il existe des lésions érythémateuses/érosives, l'examen histologique doit se faire en périphérie, si possible sur les lésions leucoplasiques en réseau.

Les formes érosives et non érosives peuvent toutes deux évoluer vers une pigmentation post-inflammatoire. Une biopsie peut alors être nécessaire afin d'éliminer une lésion mélanique de type mélanome (fig. 3).

■ Diagnostics différentiels

Le principal diagnostic différentiel est le **lichen scléreux**, lequel réalise classiquement une atteinte diffuse blanche, brillante, nacréée. Mais les deux affections peuvent comporter des zones érythémateuses et toutes deux évoluent vers une atrophie des reliefs vulvaires. Une biopsie est alors indispensable mais elle ne permet pas toujours de faire la différence car l'évolution chronique de ces deux affections aboutit à la même fibrose sous-épithéliale [7]. L'association possible de ces deux affections chez une même malade rend encore plus difficile le diagnostic (généralement, il s'agit d'un lichen plan buccal et d'un lichen scléreux vulvaire).

Un placard érythroplasique vestibulaire (parfois entouré d'un fin liseré blanc leucoplasique) peut correspondre à une **VIN** (néoplasie intraépithéliale vulvaire) **classique HPV-induite** et seule la biopsie pourra établir un diagnostic précis.

La **pemphigoïde cicatricielle** réalise des érosions et des ulcérations post-bulleuses avec synéchies et atrophies. L'atteinte buccale peut se rapprocher de celle du LPE (mais présence du signe de

Au moins 3 des critères suivants	
Cliniques	Zones érosives/érythémateuses bien limitées à l'entrée du vagin (vestibule)
	Présence d'une bordure hyperkératosique et/ou de stries de Wickham sur la peau adjacente
	Symptômes de douleurs/brûlures
	Cicatrisation/perte de l'architecture normale
	Présence d'une inflammation vaginale
Histologiques	Atteinte d'autres surfaces muqueuses
	Présence d'une bande inflammatoire bien définie atteignant la jonction dermo-épidermique
	Présence d'une bande inflammatoire composée majoritairement de lymphocytes
	Signes de dégénérescence de la membrane basale

Tableau I : Critères cliniques de lichen plan érosif vulvaire.

la pince). Seules la biopsie et l'immunofluorescence permettent d'établir un diagnostic précis.

■ Évolution

Au cours de l'évolution, on peut observer une synéchie des petites lèvres et des parois vaginales. Des séquelles à long terme sont possibles : strictions de l'œsophage, des canaux lacrymaux et des conduits auditifs externes, perte de l'architecture vulvaire avec synéchies, sténose vaginale, fibrose de la muqueuse buccale.

L'évolution de ce syndrome est chronique et récidivante, résistant souvent aux dermocorticoïdes. De façon générale, l'évolution des lésions muqueuses du lichen plan, et tout particulièrement des lésions érosives, est beaucoup plus chronique et récidivante que les autres localisations du lichen plan. L'évolution chronique de certains lichens plans érosifs peut aboutir à un état scléreux et atrophiant tout à fait comparable à celui d'un lichen scléreux (fig. 4).



Fig. 4 : Lichen plan érosif avec atrophie et synéchie quasi totale de l'orifice vaginal.

POINTS FORTS

- Le lichen plan érosif vulvaire doit faire rechercher et traiter des atteintes vaginales, orales, pilaires, voire œsophagiennes.
- La biopsie est indispensable au diagnostic. Elle n'est pas toujours capable de différencier un lichen plan d'un lichen scléreux.
- L'évolution chronique et le risque carcinologique nécessitent un traitement d'entretien pendant plusieurs années, voire à vie.
- Le traitement peut associer corticoïdes locaux et généraux et tacrolimus topique selon l'évolutivité clinique.

La survenue d'un carcinome épidermoïde sur des lésions de lichen plan génital est estimée à 2 % [8], ce qui impose une surveillance à vie. Une revue récente de 38 cas de carcinomes épidermoïdes survenus sur des LP vulvaires montre que les patientes sont âgées de 39 à 90 ans et que, dans 71 % des cas, le diagnostic de LP n'avait pas été porté avant le développement du cancer (1/3 LP érosif, 2/3 LP non érosif). Les carcinomes étaient le plus souvent unifocaux (32/38 cas) et tous localisés sur la muqueuse non pileuse (vestibule, clitoris, petites lèvres). Ils étaient tous HPV négatifs et 58 % comportaient une VIN différenciée (dVIN) adjacente [9]. Ainsi, comme dans le cas du lichen scléreux, toute plaque leucoplasique ou ulcérée persistante/résistante au traitement du LP doit être biopsiée à la recherche d'une dVIN, puis excisée si tel est le cas pour examen histologique de toute la lésion.

■ Traitements

Le traitement du LP muqueux est palliatif. Aucun traitement ne permet une guérison définitive. Malgré les effets bénéfiques de la corticothérapie (locale et plus rarement générale), les rechutes sont l'apanage des localisations muqueuses, et plus particulièrement des formes érosives.

Les dermocorticoïdes très puissants (classe 1) sont le traitement de choix, tous les jours pendant 1 mois puis à doses dégressives, avec le plus souvent maintien de 2 à 3 applications par semaine en continu. Un relais peut être pris avec des dermocorticoïdes puissants (classe 2). L'atteinte vaginale se traite à l'aide d'une mousse corticoïde suivant la même posologie. Cependant, ces corticoïdes topiques ne sont pas totalement efficaces. L'application biquotidienne de propionate de clobétasol en pommade pendant 3 mois n'a amélioré les symptômes que dans 76 % des cas, les signes cliniques dans 66 % des cas et a obtenu une cicatrisation des érosions chez la moitié des patientes [10].

Les inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus) représentent une alternative ou un complément efficace (hors AMM). Cependant, peu d'études sont publiées. Des réponses rapides peuvent être obtenues (94 % de réponses en 1 mois), au prix d'irritations dans 1/3 des cas et avec des récurrences à 6 mois dans plus de 80 % des cas. Le tacrolimus peut également être appliqué pour l'atteinte vaginale avec des réponses partielles et complètes inférieures à 50 %.

Les traitements systémiques sont parfois nécessaires. La corticothérapie générale de courte durée (prednisone à la dose d'au moins 0,5 mg/kg/j) reste le

I Revues générales

traitement le plus efficace pour obtenir une rémission à court terme dans les formes étendues avec atteinte vaginale. L'acitrétine apporte une amélioration partielle à long terme avec rechute à l'arrêt. Plus rarement, des traitements immunosuppresseurs (azathioprine, ciclosporine, méthotrexate, mycophénolate mofétil) sont utilisés [11].

Les traitements combinés, flexibles, adaptés aux poussées, sont à long terme le meilleur moyen d'obtenir des rémissions prolongées. Dans une étude rétrospective australienne, les inductions de rémission les plus efficaces ont été les corticoïdes locaux (55 %), associés ou non à des cures de corticothérapie orale (24 %), et beaucoup plus rarement l'utilisation de tacrolimus topique ou de méthotrexate. Les traitements d'entretien les plus souvent prescrits ont été les corticoïdes locaux (50 %), suivis du tacrolimus topique (18 %) et de l'association des deux (12 %). Quelques patients ont eu besoin du méthotrexate ou d'une corticothérapie générale [12].

Un traitement chirurgical n'est envisagé que dans deux circonstances :
– l'exérèse de toute lésion suspecte évoluant une évolution cancéreuse ;

– le traitement des séquelles, en particulier des synéchies (vaginales ou vulvaires).

Le rôle de facteurs psychosomatiques dans l'évolution des lichens plans est souvent évoqué. Certains auteurs proposent d'en tenir compte dans la prise en charge thérapeutique de ces malades. Cette prise en charge psychologique se fait quoi qu'il en soit de façon parallèle à la prise en charge dermatologique.

BIBLIOGRAPHIE

1. VILMER C, CAVELIER-BALLOY B. Lichen plan érosif génital. *Ann Dermatol Venereol*, 1996;123:405-413.
2. HELGESEN A, GJERSVIK P, JEBSEN P *et al.* Vaginal involvement in genital erosive lichen planus. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2010;89:966-970.
3. DI FEDE O, BELFIORE P, CABIBI D *et al.* Unexpectedly high frequency of genital involvement in women with clinical and histological features of oral lichen planus. *Acta Derm Venereol*, 2006;86:433-438.
4. CHEW A, STEFANATO C, SAVARESE I *et al.* Clinical patterns of lichen planopilaris in patients with vulval lichen planus. *Br J Dermatol*, 2014;170:218-220.
5. OLSZEWSKA M, BANKA-WRONA A, SKROK A *et al.* Vulvovaginal-gingival Lichen

Planus: Association with Lichen Planopilaris and Stratified Epithelium-specific Antinuclear Antibodies. *Acta Derm Venereol*, 2016;96:92-96.

6. SIMPSON R, THOMAS K, LEIGHTON P *et al.* Diagnostic criteria for erosive lichen planus affecting the vulva: an international electronic-Delphi consensus exercise. *Br J Dermatol*, 2013;169:337-343.
7. RIDLEY CM. Chronic erosive vulval disease. *Clin Exp Dermatol*, 1990;15:245-252.
8. SANTEGOETS L, HELMERHORST TJ, VAN DER MEIJDEN WI. A Retrospective Study of 95 Women With a Clinical Diagnosis of Genital Lichen Planus. *J Low Genit Tract Dis*, 2010;14:323-328.
9. REGAUER S, REICH O, EBERZ B. Vulvar cancers in women with vulvar lichen planus: A clinicopathological study. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:698-707.
10. COOPER S, WOJNAROWSKA F. Influence of treatment of erosive lichen planus of the vulva on its prognosis. *Arch Dermatol*, 2006;142:289-294.
11. HO JK, HANTASH B. Systematic review of current systemic treatment options for erosive lichen planus. *Expert Rev Dermatol*, 2012;7:269-282.
12. BRADFORD J, FISCHER G. Management of Vulvovaginal Lichen Planus: A New Approach. *J Low Genit Tract Dis*, 2013;17:28-32.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Revue générale

Les fils pilaires faciaux : signe cardinal de la démodécidose ?

RÉSUMÉ : Cet article illustre en photographies le signe clinique des lésions filiformes faciales diffuses, très fréquemment asymptomatique chez un adulte. Il pose le problème de sa signification diagnostique et thérapeutique en pratique quotidienne.

→ C. BARTHAUX
Cabinet de Dermatologie, SAINT-MALO.

P our faire écho à l'article pertinent du Pr Philippe Berbis sur le sujet des démodécidoses [1], il m'a paru utile de préciser et d'illustrer en photographies (trois sujets photographiés) un signe facial très souvent constaté chez une personne à peau claire de plus de 40 ans, qui rougit facilement et par ailleurs en très bonne santé générale. Qualifié de "peau sèche" dans la littérature, ce signe facial n'a pas la rugosité d'une kératose pilaire atopique, ce qui peut être constaté à la simple palpation.



Fig. 1 : Atteinte diffuse du front évidente à jour frisant.



Fig. 2 : Atteinte diffuse du front.

Il se décrit comme un **spinulosisme folliculaire** discret, diffus, visible à jour frisant, prédominant au front (fig. 1 et 2), au nez (fig. 3), aux joues (fig. 4), parfois aux oreilles (fig. 5 et 6), uni- ou bilatéral. Souvent asymptomatique, il est facile à identifier sur un visage et constitue rarement le motif de la consultation.

L'examen au dermoscope montre de **multiples lésions filiformes blan-**



Fig. 3 : Atteinte du nez spinulosique.



Fig. 4 : Lésions jugales diffuses à intervalles réguliers.

Revue générale



Fig. 5 : Atteinte auriculaire.



Fig. 6 : Atteinte auriculaire : vue dermoscopique.



Fig. 7 : Fils de tailles différentes autour d'une cicatrice : vue dermoscopique.



Fig. 8 : Fils blanchâtres multiples : vue dermoscopique en immersion.

châtres caractéristiques (qualifiées de “gélatineuses” par certains) [2], de taille variable, millimétrique, émergeant de nombreux orifices pilaires sur un fond épidermique très souvent érythémateux et télangiectasique (**fig. 7 et 8**). Les lésions sont diffuses, à intervalle régulier, ce qui les différencie aisément des fines squames d'un eczéma.

La pathologie des hyperkératoses digitiformes diffuses [3] est très proche sémiologiquement, mais ces entités atteignent volontiers les parties corporelles en dehors du visage, sans contexte coupe-rosique, et sont rares.

En qualité de diagnostic différentiel, au moindre doute avec un mycosis fongicide

pilotrope ou une mucinose folliculaire, une biopsie sera faite. Pour écarter des spicules hyperkératosiques acquises, une recherche de paraprotéine sanguine (gammopathie monoclonale, cryoglobuline) pourra être demandée. Enfin, la rare trichodysplasie spinulosique liée à une infection par le polyomavirus se rencontre dans un contexte particulier d'immunodépression.

Ce signe des **fils pilaires faciaux** très facilement reconnaissable, très fréquent, mérite d'être précisé sur le plan histopathologique afin de prouver définitivement son lien direct avec l'infestation pilaire à *Demodex* (démodécidose). Ce signe pourrait devenir un critère diagnostique de poids en faveur d'une démodécidose, aisément accessible en cabinet de ville sans avoir recours à une biopsie, laquelle est un critère diagnostique consensuel mais reste délicate à réaliser en région faciale car elle est forcément cicatricielle. La biopsie de sur-

face au cyano-acrylate (*scotch test?*) est une méthode intéressante qui peut représenter une alternative moins invasive.

L'approche thérapeutique pourrait en être impactée et signifier l'inutilité de prescrire une antibiothérapie orale par cycline contre une rosacée, vouée à l'échec, pour favoriser l'indication d'un traitement acaricide. Malheureusement, l'évaluation de protocoles thérapeutiques contre la démodécidose manque cruellement. Parmi les traitements non irritants proposés, on retiendra l'ivermectine topique, l'ivermectine orale en prise minute, le métronidazole topique à 1 % ou 2 %, le métronidazole oral en doses dégradées, la crème à la perméthrine à 5 % et le crotamiton à 10 %.

Conclusion

En pratique clinique courante, le signe clinique des lésions filiformes faciales diffuses, très fréquemment asymptomatique, pose le problème de sa signification, laquelle devra être précisée dans un avenir proche sur les plans diagnostique et thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

1. BERBIS P. Classification actuelle des démodécidoses. *Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie*, 2016;257:31-34.
2. SEGAL R, MIMOUNI D, FEUERMAN H *et al*. Dermoscopy as a diagnosis tool in demodicidosis. *Int J Dermatol*, 2010;49:1018-1023.
3. CACCETTA TP, DESSAUVAGIE B, MACCALLUM D *et al*. Multiple minute digitate hyperkeratosis: a proposed algorithm for the digitate keratoses. *J Am Acad Dermatol*, 2012;67:e49-e55.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Revue générale

Sérum Revitalisant Fortifiant Hair Rituel By Sisley

Étude clinique dans le traitement des chutes de cheveux diffuses

Les Laboratoires Sisley mettent à disposition un nouveau sérum capillaire pour traiter les chutes de cheveux diffuses : le Sérum Revitalisant Fortifiant. Composé essentiellement d'actifs d'origine naturelle ainsi que de vitamines et de minéraux, il permet de traiter globalement les chutes de cheveux diffuses de différentes causes. Nous présentons les résultats d'une étude ouverte réalisée au Centre Sabouraud de l'hôpital Saint-Louis (Paris).



P. REYGAGNE
Centre Sabouraud, Hôpital Saint-Louis,
PARIS.

Le Sérum Revitalisant Fortifiant est indiqué pour les chutes de cheveux chroniques ou occasionnelles, qu'elles soient liées ou non à une alopecie androgénétique. Il associe des actifs d'origine naturelle, des vitamines et des minéraux.

Pour évaluer l'efficacité et la tolérance de ce nouveau traitement, une étude clinique monocentrique a été réalisée au Centre Sabouraud de l'hôpital Saint-Louis (Paris) sur une durée de 3 mois.

Une population représentative des patients de consultation

La chute de cheveux diffuse concerne essentiellement les femmes mais également les hommes, et tous sont à la recherche d'un traitement cosmétique efficace et peu contraignant.

Nous avons inclus 60 patients présentant une chute de cheveux diffuse chronique ou une alopecie androgénétique débutante ou modérée Ludwig 1 ou 2 ou Norwood III ou IV. Étaient exclus

les patients ayant les conditions suivantes : dermatose du cuir chevelu gênante pour l'étude, maladie grave ou évolutive, immunodépression, chimiothérapie, pathologie endocrinienne évolutive, allergie à un constituant des produits, femme enceinte ou allaitant ou prévoyant une grossesse, modification d'un traitement hormonal ou d'une contraception au cours des 3 derniers mois, IMC inférieur à 17 ou supérieur à 30, traitement par minoxidil ou finastéride au cours des 6 mois précédents.

Au total, la cohorte de 60 patients inclus comportait 41 femmes et 19 hommes, âgés en moyenne de $45,6 \pm 9,1$ ans (extrêmes : 29-60 ans). À l'inclusion, pour ces 60 volontaires analysés, la densité moyenne de cheveux était de $247,2/\text{cm}^2 \pm 53,4$ cheveux/ cm^2 , ce qui correspond bien à des alopecies peu sévères.

Une méthodologie rigoureuse

>>> Les patients ont appliqué 1,8 mL de sérum une fois tous les 2 jours pendant 1 mois, puis 2 fois par semaine pendant

I Revues générales

2 mois. Il leur a été demandé de répartir 3 pipettes (1 pipette = 0,6 mL correspondant à une pression sur la tétine) sur l'ensemble du cuir chevelu, raie par raie. Pour chaque raie, il convenait de partir de l'avant de la tête et d'aller vers l'arrière, en répartissant le produit de manière homogène sur toute la raie et en massant légèrement pour favoriser l'étalement du produit sur l'ensemble de la tête ainsi que sa pénétration en insistant sur les zones particulièrement sujettes à la chute de cheveux. L'application a pu se faire sur cheveux humides et essorés après le shampoing ou sur cheveux secs après le séchage, ou encore entre deux shampoings, sans modifier leurs autres habitudes capillaires.

>>> Le critère principal de jugement était l'évolution de la densité de cheveux par cm² mesurée objectivement sur une mini-zone cible au vertex. Une zone de 10 mm x 10 mm était d'abord définie par l'investigateur grâce à une photographie globale du vertex avec un appareil stéréotaxique (Canfield), puis rasée avec une micro-tondeuse standardisée (minicut Wella). Le comptage informatique des cheveux (logiciel Trichoscale®) était alors effectué sur la vidéo-photographie d'une mini-zone de 0,903 cm² (logiciel Fotofinder™) (fig. 1).

>>> L'évolution du volume de la chevelure, critère secondaire, a été évaluée par trois investigateurs indépendants sur des photographies globales standardisées obtenues grâce au dispositif stéréotaxique Canfield (fig. 2 et 3).

>>> Des critères subjectifs ont été recueillis auprès des patients questionnés oralement sur l'efficacité du traitement, et par écrit sur les qualités cosmétiques et la tolérance du sérum testé.

Gain objectif de + 1,60 % de cheveux en 6 semaines

Au total, les données de 59 patients ont pu être analysées à 6 semaines et à 12 semaines de l'étude. L'observance

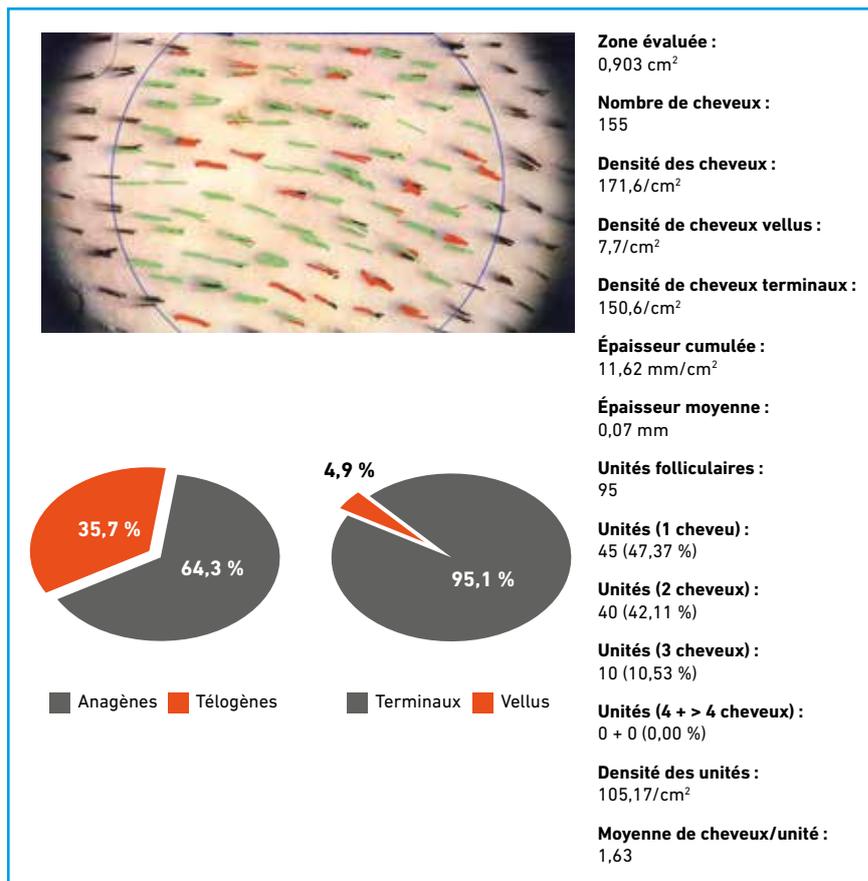


Fig. 1 : Exemple de résultats avec le logiciel Trichoscale® Pro.



Fig. 2 : Évolution avant et après 12 semaines de traitement chez un homme.



Fig. 3: Évolution avant et après 12 semaines de traitement chez une femme.

et la tolérance ont été bonnes, aucun patient n'ayant mentionné qu'il avait arrêté temporairement ou oublié d'appliquer son traitement.

>>> À l'inclusion, dans la zone cible ($0,903 \text{ cm}^2$), la densité capillaire moyenne était de $247,4 \pm 53,9$ cheveux.

>>> Après 6 semaines de traitement, un gain moyen de $+1,6 \%$ cheveux a été objectivé par le comptage informatique ($251,2 \pm 54,4$). Le nombre de cheveux a augmenté ou est resté stable chez 53% des patients (31/59).

>>> À l'issue des 12 semaines de traitement, le gain moyen est de $+0,24 \%$ cheveux ($247,9 \pm 49,8$). Le nombre de cheveux a augmenté ou est resté stable chez 53% des patients (31/59).

Le sérum testé permet donc de maintenir la densité capillaire chez la majorité des patients.

Le pourcentage de cheveux anagènes ne varie pas significativement en 12 semaines, passant de $79,3 \pm 6,4$ à $78,9 \pm 7,4$. Le diamètre moyen des cheveux augmente de $+3 \%$ en 12 semaines, passant de $57,6 \text{ mm} \pm 9,0$ à $59,3 \text{ mm} \pm 9,6$.

Les photographies standardisées mettent en évidence une stabilité ou une amélioration globale de la chevelure chez 48 patients sur 59 en vertex (81%) et chez 52 patients sur 58 en frontal (90%).

Efficacité constatée par 4 patients sur 5

>>> L'efficacité à 12 semaines a été jugée bonne par 33 patients et très bonne par 15 patients. Le taux d'efficacité ressenti de 80% est élevé et supérieur à celui habituellement observé avec des placebos.

>>> La diminution de la chute des cheveux a été perçue par 68% des patients à 12 semaines (41/60), 48% (29/60) ont ressenti une augmentation de la densité et 72% (43/60) sont satisfaits à extrêmement satisfaits de la densité de la zone antérieure.

>>> Aucun effet indésirable attribuable au traitement n'a été signalé pendant la durée de l'étude.

>>> Aucun patient n'a été perdu de vue, ce qui est rare dans ce type d'étude.

>>> L'appréciation cosmétique du produit est excellente avec des réponses

positives en fonction des questions dans 80 à 95% des cas : un moment de bien-être lors de l'application pour $86,66 \%$ des volontaires, un plaisir d'application pour $91,66 \%$ d'entre eux. Les réponses aux questions sur l'amélioration cosmétique de la chevelure sont également très positives avec vitalité et tonus pour $78,33 \%$ des patients, brillance, douceur et souplesse pour $81,66 \%$.

>>> Les appréciations concernant l'épaisseur, la densité, la force et le volume de la chevelure sont également positives : 65% pour épaisseur ; $68,33 \%$ pour volume, ou vitalité, densité et force ; 70% pour force et résistance...

Discussion

Cette étude a été réalisée en ouvert, ce qui doit être pris en compte dans l'interprétation des résultats subjectifs mais des critères principaux objectifs ont été mesurés par un logiciel automatique, sans aucun comptage manuel (Trichoscale®).

Le seul traitement de l'alopécie féminine diffuse et des alopecies androgénétiques débutantes à modérées ayant actuellement une efficacité démontrée chez l'homme et chez la femme est le minoxidil topique [1, 2]. Mais il est contraignant, nécessite 2 applications par jour et est peu agréable d'utilisation. De plus, le minoxidil a une efficacité suspensive, il doit donc être utilisé au long cours, ce qui n'est accepté que par les femmes ayant une alopecie sévère.

Dans notre étude, le gain observé en nombre de cheveux avec le Sérum Revitalisant Fortifiant est inférieur à celui observé habituellement avec le minoxidil à 2% mais équivalent ou supérieur à celui observé avec d'autres lotions cosmétiques [3, 4] et l'agrément d'utilisation de ce nouveau sérum anti-chute associé à un gain des diamètres moyens ($+3 \%$) explique la bonne satisfaction des patients.

Revue générale

La repousse observée par 48 % des volontaires est inférieure à celle rapportée par 55 % des volontaires sous minoxidil mais supérieure à celle observée chez 32 % des volontaires avec un produit cosmétique dans une étude de *design* équivalent [4] et, à 3 mois, 72 % des volontaires sont satisfaits de l'efficacité de ce produit.

Au total, le Sérum Revitalisant Fortifiant n'est pas indiqué pour le traitement des alopecies androgénétiques sévères, mais il procure un taux de satisfaction élevé au cours des chutes de cheveux diffusés peu sévères chez la femme et chez l'homme.

ou une chute de cheveux diffuse, chronique, saisonnière ou réactionnelle.

L'utilisation de ce sérum est jugée efficace et peu contraignante par la majorité des patients qui en apprécient les qualités cosmétiques et l'excellente tolérance.

La stabilité du compte de cheveux associée à un gain en diamètre explique la satisfaction des patients observée dans cette étude.

Des études avec groupe contrôle permettraient de mieux objectiver et de mieux quantifier l'efficacité.

treatment of androgenetic alopecia in women and in men. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2011;9 Suppl 6:S1-57.

2. VAN ZUUREN EJ, FEDOROWICZ Z, SCHOONES J. Interventions for female pattern hair loss. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016;(5):CD007628.
3. OLSEN EA, DELONG E. Transdermal viprostol in the treatment of male pattern baldness. *J Am Acad Dermatol*, 1990;23 (3 Pt 1):470-472.
4. REYGAGNE P, ASSOULY P, CATONI I *et al.* Étude comparative d'un nouveau traitement dans l'alopecie androgénique masculine. Essai randomisé versus minoxidil à 2 %. *Nouv Dermatol*, 1997; 16:59-63.

Conclusion

Le Sérum Revitalisant Fortifiant peut être proposé aux patients présentant une alopecie androgénétique débutante

BIBLIOGRAPHIE

1. BLUMEYER A, TOSTI A, MESSENGER A *et al.* European Dermatology Forum (EDF). Evidence-based (S3) guideline for the

L'auteur a déclaré avoir été investigateur pour les Laboratoires Sisley.

Publication réalisée avec le soutien des Laboratoires Sisley.



réalités
Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

oui, je m'abonne à *Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie*

Médecin : 1 an : 60 € 2 ans : 95 €

Étudiant/Interne : 1 an : 50 € 2 ans : 70 €
(joindre un justificatif)

Étranger : 1 an : 80 € 2 ans : 120 €
(DOM-TOM compris)

Bulletin à retourner à : Performances Médicales
91, avenue de la République – 75011 Paris
Déductible des frais professionnels

Bulletin d'abonnement

Nom :

Prénom :

Adresse :

Ville/Code postal :

E-mail :

Règlement

Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

Par carte bancaire n° _____
(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration : _____ Cryptogramme : _____

Signature :



Fiche pratique

Fiche de dermoscopie n° 6

Cas clinique

Il s'agit d'un homme de 85 ans, de phototype IIIb avec une aptitude moyenne au bronzage. Il n'a pas d'antécédent dermatologique personnel, n'a pas vécu outre-mer ni été exposé aux UV artificiels. En revanche, il a pratiqué de façon importante diverses activités extérieures sans protection (jardinage, chasse, pêche) pendant toute sa vie.

Il ne reçoit qu'un traitement par bêta-bloqueur inchangé depuis 8 ans pour une hypertension artérielle désormais bien équilibrée et n'a pas d'autre antécédent médical ou chirurgical significatif. L'anamnèse familiale ne retrouve aucun antécédent carcinologique cutané ou extra-cutané.

Il consulte (un peu "poussé" par ses enfants) pour une lésion en relief du nez présente depuis au moins 2 ans, indolore et peu gênante mais qui a saigné une fois après un traumatisme mineur il y a 6 mois. Cette lésion n'a jamais été pigmentée, elle grossit très lentement (**fig. 1**).

Le reste de l'examen cutané retrouve quelques kératoses actiniques du visage et du dos des mains et quelques kératoses séborrhéiques du tronc anciennes et qui ne le gênent pas.

L'examen dermoscopique (polarisation + immersion) est présenté sur la **figure 2**.

Quel est votre diagnostic ?

Quelle est votre proposition de prise en charge ?



Fig. 1.



Fig. 2.

Fiche pratique

Solution

Quel est votre diagnostic ?

Il s'agit d'un carcinome basocellulaire typique.

Quelle est votre proposition de prise en charge ?

Le diagnostic clinico-dermoscopique de carcinome basocellulaire est suffisamment assuré pour permettre un traitement chirurgical avec marges appropriées sans contrôle histologique préalable en l'absence, bien sûr, de comorbidité significative ou d'opposition du patient.

Toutefois, comme c'est habituel, les alternatives à la chirurgie devront être discutées pour être probablement récusées dans cette topographie peu compatible avec une autre approche. Une biopsie préalable serait probablement décidée dans d'autres pays, elle aurait pour avantage de caractériser histologiquement le type de carcinome.

Commentaires

Sur l'image dermoscopique (fig. 3), on n'observe ni réticulation, ni globules bruns agrégés, ni stries pigmentées. En revanche, plusieurs critères dermoscopiques orientent significativement vers le diagnostic de carcinome basocellulaire :

- Des structures (ou "nids") ovoïdes gris bleuté (**flèches bleues**).

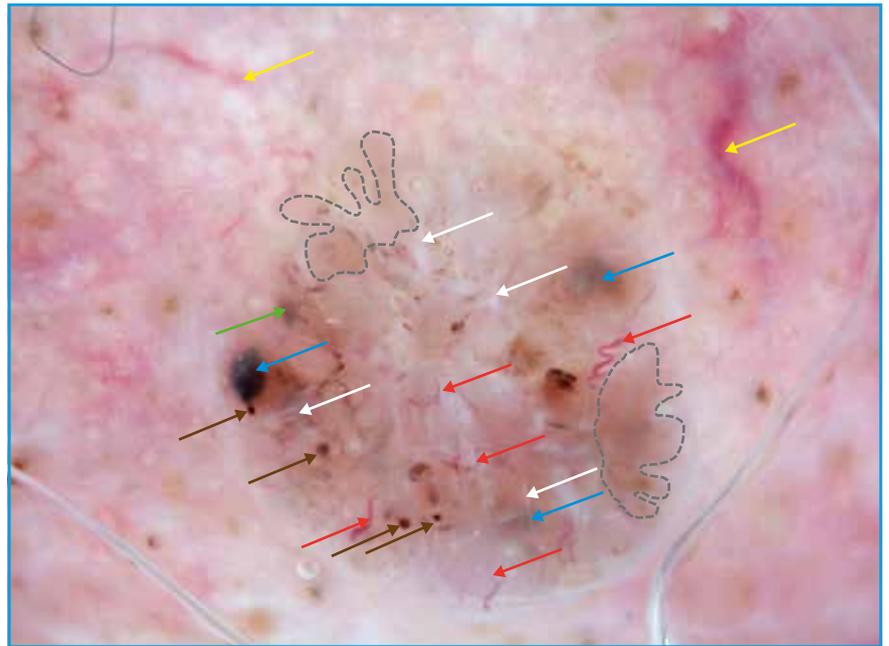


Fig. 3.

- Des globules bruns, moins caractéristiques, ou gris bleuté, plus évocateurs, jamais agrégés en bouquets, mais plutôt isolés les un des autres (**flèches brunes**).

- Des structures digitées (encore dites "foliacées", voire en "feuille d'érable" pour certains auteurs très imaginatifs) gris-brun (**soulignées par les traits pointillés gris**).

- Des vaisseaux dont les contours sont très nettement dessinés, prenant parfois une forme arborescente (**flèches rouges**), et qui contrastent avec les vaisseaux à contour flou de la peau saine avoisinante (**flèches jaunes**).

- Des structures linéaires blanches brillantes qui ne sont visibles qu'en lumière polarisée et qui sont parfois également dénommées "chrysalides" (**flèches blanches**).

- Une structure composée d'une zone ovoïde gris bleuté avec, sur sa circonférence, des projections plus linéaires, radiaires, appelées "image en route dentée" (**flèche verte**).

L'ensemble est désordonné sur le plan architectural, sans symétrie de contenu (présence de "chaos" architectural en faveur d'une lésion maligne).

Le diagnostic dermoscopique du carcinome basocellulaire

L. THOMAS

Service de Dermatologie,
Centre hospitalier Lyon Sud,
Université Lyon 1,
Centre de recherche sur le cancer de LYON.

En dermoscopie, il est dangereux d'utiliser des termes anatomopathologiques car les correspondances anatomocliniques ne sont pas parfaites. Mais le carcinome basocellulaire fait exception tant son diagnostic dermoscopique est habituellement facile, à tel point qu'il est celui que les étudiants assimilent le plus vite au cours de leur apprentissage et que le diagnostic préthérapeutique est tellement fiable que la solution de traitement, même non chirurgicale et sans contrôle histopathologique, peut être entreprise dès lors que le tableau est évocateur et sans ambiguïté. Il est toutefois fortement conseillé, dans ces cas non vérifiés histologiquement, de systématiquement photographier la lésion et d'en conserver les clichés dans le dossier du patient à titre de preuve diagnostique.

Des cas difficiles existent cependant et nous les décrirons à la fin de cette revue.

Les critères dermoscopiques du carcinome basocellulaire

On l'a vu dans le cas clinique, c'est d'abord par des signes négatifs que l'approche analytique aborde le diagnostic dermoscopique de carcinome basocellulaire. L'absence de réticulation (*cf. fiche n° 1*), de globules agrégés (*cf. fiche n° 2*) ou de stries (*cf. fiches n° 3 et 4*), qui sont

des critères de lésion mélanocytaire, est un élément important du diagnostic. Dans le carcinome basocellulaire, en particulier lorsqu'il est peu pigmenté, le fond de la lésion est constitué par une coloration rose pâle légèrement opalescente assez homogène à bords mal définis. S'y surajoutent quelques éléments sémiologiques (très) évocateurs, souvent associés les uns aux autres de manière asymétrique (ou "chaotique").

1. Les nids ovoïdes gris bleuté

Il s'agit de structures ovales ou rondes, de taille variable, plutôt symétriques, de couleur relativement homogène mais variant d'une structure à l'autre au sein de la même lésion et à bords flous (*fig. 4*). Ces structures correspondent aux massifs carcinomateux les plus volumineux lorsqu'ils sont surchargés de pigment mélanique. Leur couleur bleue s'explique par leur profondeur (effet Tyndall, *cf. fiche n° 5*) de même que leurs bords flous car, en dermoscopie, plus une structure est superficielle, plus ses bords seront nets. Ces structures gris bleuté peuvent être présentes, comme dans le cas clinique exposé en



Fig. 4.

introduction (*fig. 1 à 3*), alors même que la lésion est cliniquement achromique. À l'inverse, lors d'un carcinome très fortement pigmenté, le tableau sémiologique peut se résumer à la présence de ces structures (*fig. 5*), rendant alors le diagnostic différentiel avec une lésion mélanocytaire nodulaire ou homogène bien plus difficile.

2. Les globules isolés gris bleuté ou bruns

Ces structures sont plus petites que les précédentes. Elles sont très évocatrices lorsque leur couleur est gris bleuté mais plus difficiles lorsqu'elles sont brunes. Dans ce cas, seul le caractère isolé de ces structures les distingue des globules bruns agrégés des tumeurs mélanocytaires (*fiche n° 2*). Leur correspondant histopathologique est le petit nodule basaloïde pigmenté relativement superficiel, ce qui n'est finalement rien d'autre que la structure précédente en plus petit. Il y a donc un *continuum* en globules et structures ovoïdes gris bleuté (*fig. 6* présentant des nids ovoïdes gris bleuté, des globules gris bleuté et des globules bruns non agrégés).



Fig. 5.

Fiche pratique

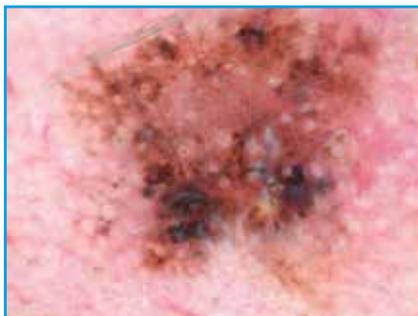


Fig. 6.

3. Les structures digitées

Ces structures ont initialement été décrites sous le nom de “feuille d’érable” mais il faut bien reconnaître que la ressemblance avec le drapeau canadien est bien rarement trouvée (fig. 7, encadré jaune). Dans la majorité des cas, ces structures plus ou moins sombres ont des bords flous, une couleur gris-brun et un fond opalescent parfois un peu bleuté avec des digitations arrondies sur les bords (fig. 3 : surlignage pointillé gris ; fig. 8 avec des structures digitées de différentes teintes : flèches grises).

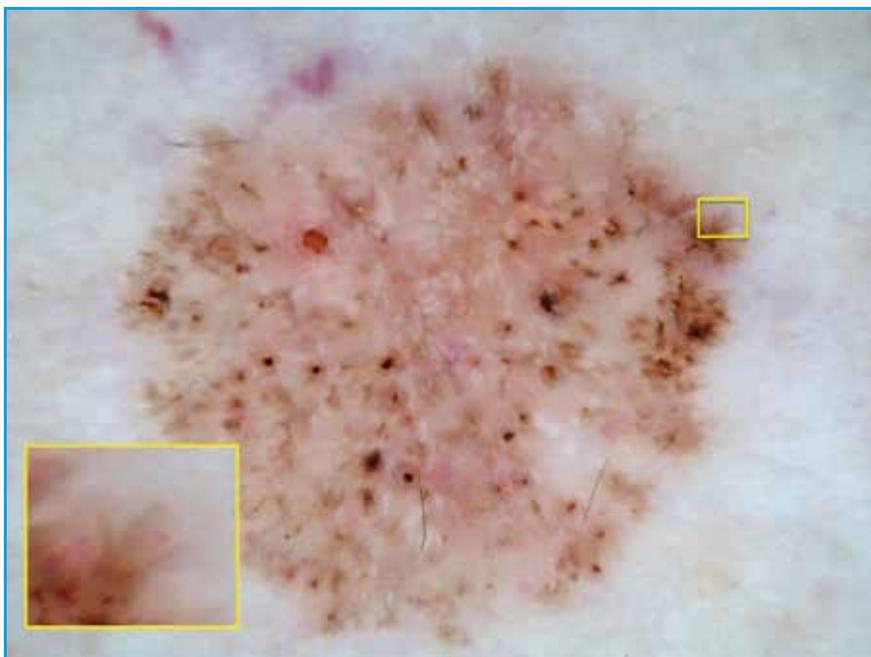


Fig. 7.



Fig. 8.

Histologiquement, il s’agit toujours de massifs basaloïdes mais de pigmentation moindre d’où, ici encore, un spectre sémiologique entre nids ovoïdes gris bleuté et structures digitées (fig. 4- 6 et 8).

4. Les structures en “roue dentée”

Elles dessinent des roues d’engrenage et correspondent à un nid ovoïde gris bleuté central entouré des digitations radiales assez filiformes (fig. 9). Dans certains cas très fortement pigmentés (sujets de phototype foncé), ces digitations radiales, lorsqu’elles sont nombreuses (fig. 10),



Fig. 9.



Fig. 10.

peuvent faire confondre avec un patron pigmentaire étoilé (cf. *fiche n° 4*).

5. Les télangiectasies

Les télangiectasies du carcinome basocellulaire sont volontiers arborescentes mais, surtout, leurs contours sont très nets et contrastent avec les vaisseaux avoisinant la lésion (*fig. 11*). Ces vaisseaux correspondent aux plexus horizontaux normaux sous-papillaires repoussés vers le haut par la tumeur sous-jacente. Ce patron vasculaire n'est donc pas spécifique et s'observera dans



Fig. 11.



Fig. 12.



Fig. 13.

toutes les tumeurs ou pseudo-tumeurs dermiques (kyste épidermoïde, cicatrice hypertrophique, hyperplasie sébacée, *dermatofibrosarcoma protuberans*, carcinome neuro-endocrine, etc.) soulevant les plexus sous-papillaires.

6. Les ulcérations

Toutes les tumeurs malignes peuvent s'ulcérer, aussi l'ulcération d'une lésion en relief n'a que peu de valeur sémiologique. En revanche, les carcinomes basocellulaires sont volontiers précocement ulcérés si bien que la présence d'une ulcération, voire de micro-ulcérations multiples, sur une lésion maculeuse est un signe indirect évocateur sans être spécifique. Les ulcérations se caractérisent en dermoscopie par leurs contours nets et leur contenu orangé, rouge ou brun (*fig. 12, mais aussi 4, 7, 8 et 11*).

7. Les lignes blanches brillantes

Appelées aussi parfois "chrysalides", ces structures linéaires blanches, plus claires que la peau avoisinante, ne se

POINTS FORTS

- Dans la majorité des cas, le diagnostic dermoscopique du carcinome basocellulaire est facile et repose sur l'absence de signe mélanocytaire (réseau, globules bruns agrégés, stries) et sur la présence d'éléments sémiologiques évocateurs :
 - structures ovoïdes gris bleuté ;
 - globules non agrégés gris bleuté ou bruns ;
 - structures digitées ;
 - structures en roue dentée.
- Des signes non spécifiques sont également évocateurs :
 - télangiectasies nettes et souvent arborescentes ;
 - ulcérations précoces et parfois multiples sur une lésion plane ;
 - lignes blanches brillantes.
- La dermoscopie est très utile en préopératoire dans le carcinome basocellulaire.
- Le diagnostic du carcinome sclérodermiforme ou du carcinome basocellulaire récidivant reste difficile et la dermoscopie ne permet jamais d'en éliminer l'hypothèse.

voient qu'en lumière polarisée (*fig. 13*). Elles correspondent à la fibrose dermique de la stroma-réaction tumorale. Elles ne sont donc pas spécifiques et s'observeront aussi dans les tumeurs remaniées par la réponse immune de l'hôte, y compris dans le mélanome (*cf. fiche n° 3*), et dans les processus cicatriciels inflammatoires.

8. Autres éléments sémiologiques

Une granulation grisâtre ("peppering" ou en grains de poivre) correspondant à des mélanophages peut être observée, ce signe n'est absolument pas spécifique.

L'usage de la dermoscopie en préopératoire en dermatologie chirurgicale du carcinome basocellulaire

La spécificité de l'exercice dermatologique est l'intégration de la pratique chirurgicale dans la démarche diagnostique et thérapeutique, en faisant une discipline clairement médico-

Fiche pratique

chirurgicale. Le dermoscope doit donc accompagner le dermatologue en salle interventionnelle !

1. Les lésions multiples

En cas de lésions multiples pour des raisons génétiques (syndrome de

Gorlin-Goltz) ou environnementales (radiothérapie), la dermoscopie permet de réaliser des traitements destructeurs sans contrôle histologique sur la foi d'une sémiologie caractéristique. Dans ces cas, la photographie constitue un moyen prudent de documenter les lésions traitées (**fig. 14**).

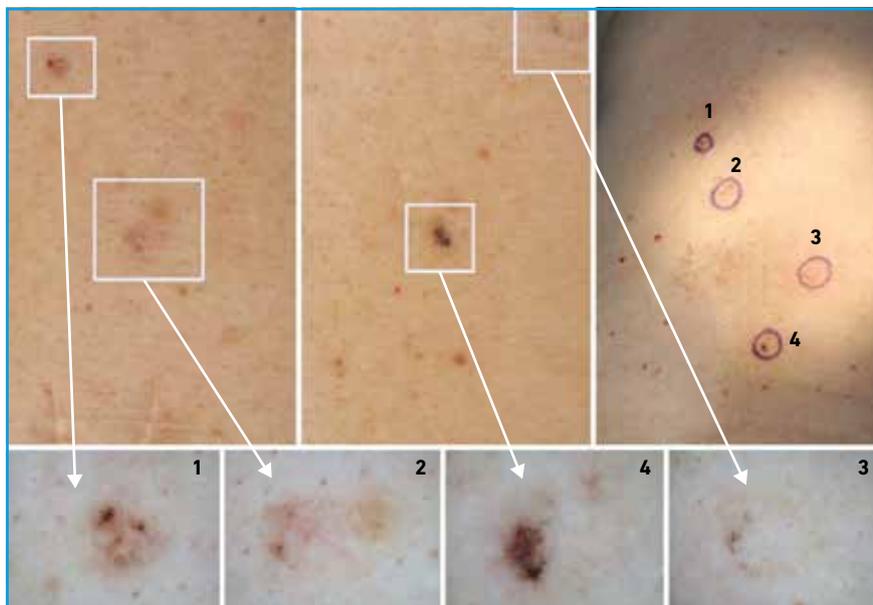


Fig. 14.



Fig. 15.

2. La détermination des limites chirurgicales

À côté de l'inspection, de la palpation et du *stretch test* (étirement de la lésion entre deux doigts permettant de mieux voir la zone vasculaire fonctionnellement anormale qui correspond à l'emprise de la lésion), la dermoscopie participe à la "lecture chirurgicale" d'une tumeur et singulièrement celle d'un carcinome basocellulaire, permettant de mieux appréhender les limites de la lésion. Les appareils de dermoscopie à lumière polarisée sans contact permettent un marquage sous l'instrument des limites observées (**fig. 15**).

■ Les situations difficiles

1. Les collisions pathologiques

Il n'est pas rare que le carcinome basocellulaire soit observé en combinaison avec une autre lésion cutanée, soit pour des raisons physiopathologiques comme dans le nævus (hamartome) sébacé de

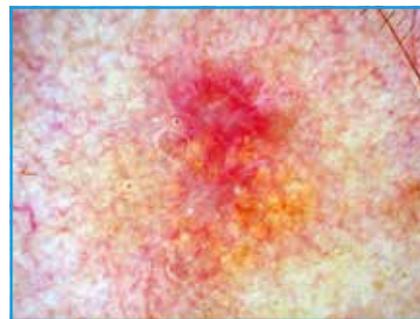


Fig. 16.



Fig. 17.

Jadassohn (*fig. 16*), soit par collision pure entre lésions indépendantes. Dans ce dernier cas, la démarche diagnostique aura pour but d'identifier les différentes composantes (*fig. 17*: carcinome basocellulaire et kératose séborrhéique).

2. Le syndrome de Gorlin-Goltz

Il ne constitue pas une difficulté diagnostique dermoscopique à proprement parler car l'aspect des nævus (hamartomes) basocellulaires du syndrome de Gorlin-Goltz est tout à fait superposable à celui des tout petits carcinomes basocellulaires (nids et globules gris bleuté et structures digitées). C'est le jeune âge des patients, la sémiologie ainsi que le nombre de lésions qui permettront de suggérer le diagnostic (*fig. 18*).

3. Micro-carcinomes basocellulaires

Là aussi il ne s'agit pas d'une difficulté mais plutôt du témoignage d'une performance diagnostique exceptionnelle que le diagnostic, non rare, de lésions à peine perceptibles à l'œil nu (*fig. 19*).

4. Le carcinome basocellulaire sclérodermiforme

Le carcinome basocellulaire sclérodermiforme demeure très difficile à diagnostiquer même avec le secours de la dermoscopie. On peut parfois cependant compter sur un contingent plus caractéristique au sein de la lésion. Mais l'absence de signe dermoscopique ne



Fig. 18 : Paupière inférieure, patiente de 12 ans.

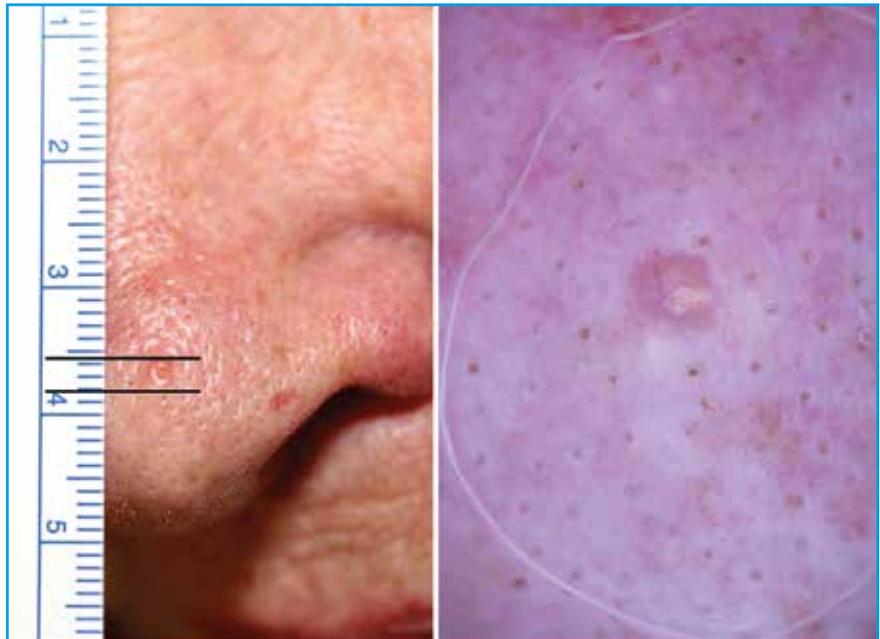


Fig. 19.

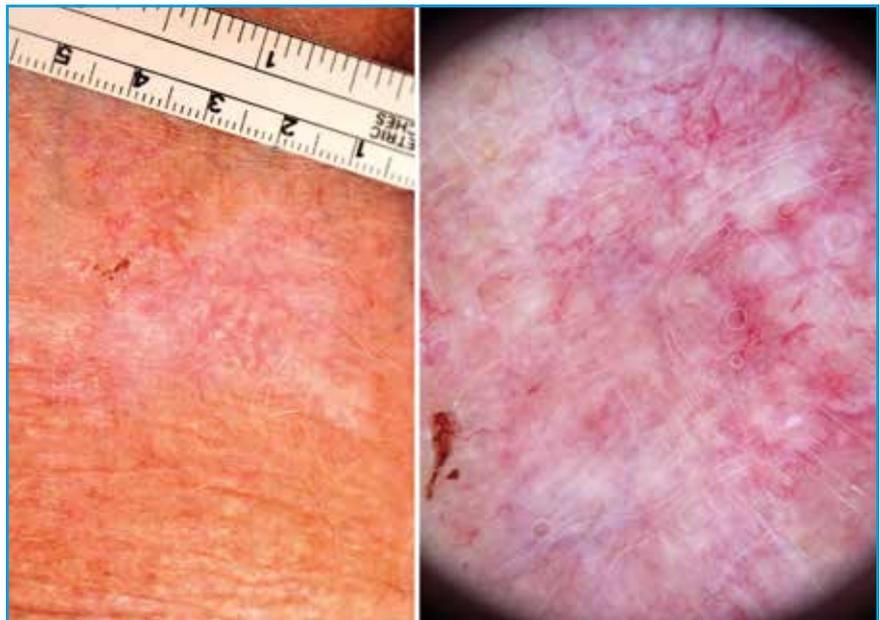


Fig. 20.

permet pas d'éliminer cette hypothèse diagnostique devant une lésion d'allure cicatricielle sans cause ou évolutive, en particulier en zone photoexposée. Bien souvent, seuls les signes non spécifiques (ulcérations, lignes blanches

brillantes) sont présents, parfois associés à des télangiectasies dont les caractères arborescent et net manquent le plus souvent (*fig. 20*). Notons aussi que la dermoscopie est totalement incapable de déterminer les marges chirurgicales d'un

Fiche pratique

carcinome sclérodermique et qu'elle ne constitue en rien une alternative à la chirurgie micrographique.

5. La suspicion de récurrence de carcinome basocellulaire

La dermoscopie ne permet d'établir le diagnostic de récurrence sur cicatrice d'un carcinome basocellulaire qu'en cas de signe positif. En revanche, l'absence de ces signes ne permet absolument pas d'éliminer ce diagnostic et la biopsie restera le seul moyen de l'identifier (**fig. 21**).

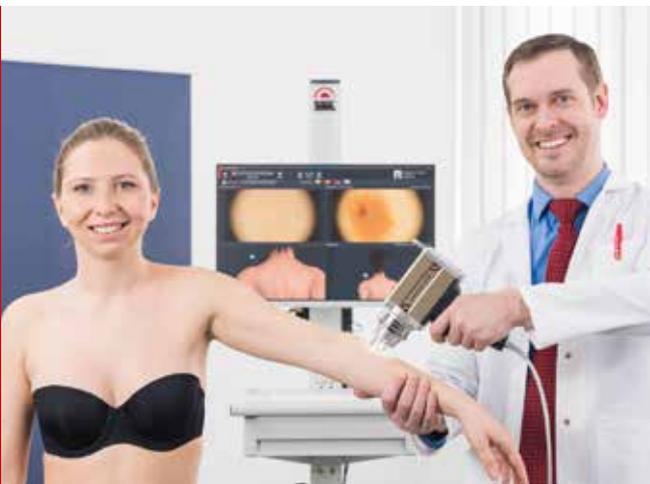


Fig. 21.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

**FotoFinder**[®]
La référence mondiale en imagerie cutanée.

www.fotofinder.fr



Article publié dans *Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie* n° 266 – Novembre 2017 – Cahier 1.

Le nouveau portail de Performances Médicales

| www.performances-medicales.com |

performances
médicales

QUI SOMMES-NOUS NOS REVUES NOS ÉDITIONS SPÉCIALES NOS CONGRÈS

Médicaments qui peuvent causer ou exacerber une insuffisance cardiaque

Par F. Delahaye

RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES | RECOMMANDATIONS ACC/AHA

NOS REVUES

<p>ACCÉDER AU SITE</p> <p>S'ABONNER À LA VERSION PAPIER</p>	<p>ACCÉDER AU SITE</p> <p>S'ABONNER À LA VERSION PAPIER</p>	<p>ACCÉDER AU SITE</p> <p>S'ABONNER À LA VERSION PAPIER</p>	<p>ACCÉDER AU SITE</p> <p>S'ABONNER À LA VERSION PAPIER</p>
<p>ACCÉDER AU SITE</p> <p>S'ABONNER À LA VERSION PAPIER</p>	<p>ACCÉDER AU SITE</p> <p>S'ABONNER À LA VERSION PAPIER</p>	<p>ACCÉDER AU SITE</p> <p>S'ABONNER À LA VERSION PAPIER</p>	<p>ACCÉDER AU SITE</p> <p>S'ABONNER À LA VERSION PAPIER</p>

NOS CONGRÈS

<p>JOURNÉES INTERACTIVES DE FORMATION DE RÉALITÉS OPHTALMOLOGIQUES</p> <p>EN SAVOIR PLUS</p>	<p>JOURNÉES INTERACTIVES DE RÉALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE</p> <p>EN SAVOIR PLUS</p>	<p>JOURNÉES INTERACTIVES DE RÉALITÉS PÉDIATRIQUES</p> <p>EN SAVOIR PLUS</p>
--	--	---

Un accès à tous nos sites de spécialités à partir d'une seule et même inscription.

Traitement topique du psoriasis vulgaire chez les adultes.

Quand l'efficacité fait peau neuve

**BIENTÔT
DISPONIBLE**

NOUVEAU

Enstilar®

calcipotriol / dipropionate de bétaméthasone

MOUSSE CUTANÉE



Pour accéder aux mentions légales du médicament, rendez-vous sur :
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php> ou flashez ce code

MAT-09386 - 10/2017 - 17/07/67347855/PM/001 - Toutes les marques LEO mentionnées appartiennent au groupe LEO
- © LEO Pharma, RCS Versailles n°572 208 122 - SAS au capital de 9,000,000 €

LEO®

LEO Pharma
2 rue René Caudron
78 960 Voisins-le-Bretonneux
Tél. 01 30 14 40 00
www.leo-pharma.fr

