

Les Séances du Jeudi

Séance du jeudi 9 février 2006

Thème : **TOXIDERMIES – THERAPEUTIQUE**

Résumés des communications

0051 Efficacité de la toxine botulique a dans l'hyperhidrose axillaire et palmaire : étude prospective chez 50 patients

Maillard H(1), Bara C(1), Céliérier P(1)

(1)Dermatologie, Centre Hospitalier Général, LE MANS, France

Introduction: L'hyperhidrose axillaire et palmaire peut engendrer un handicap social et psychologique considérable. Les traitements locaux ne sont pas toujours efficaces et la sympathectomie thoracique endoscopique n'est pas dénuée d'effets secondaires. L'efficacité de la toxine botulique a récemment été démontrée dans l'hyperhidrose axillaire et palmaire. Nous avons entrepris de traiter entre juin 2001 et mai 2005 tous les patients atteints d'hyperhidrose axillaire ou palmaire, résistantes aux thérapeutiques usuelles, par des injections intradermiques de toxine botulique A (Dysport). Le but était, par une étude prospective, ouverte sous contrôle, d'évaluer l'intérêt de cette technique, à des doses modérées.

Matériel et Méthodes: Les zones hyperhidrotiques repérées par le test de Minor étaient traitées par injections intradermiques de 100 unités de Dysport en axillaire et 250 unités en région palmaire. Les patients étaient revus à 1 mois et 6 mois avec un test de Minor, et ils remplissaient un questionnaire mesurant l'indice de satisfaction.

Résultats: 50 patients, 35 femmes et de 15 hommes âgés de 17 à 63 ans, ont été inclus. 21 consultaient pour une hyperhidrose palmaire et 35 pour une hyperhidrose axillaire. L'efficacité était obtenue pour tous, en 2 à 7 jours. Le suivi a été de 6 mois à 47 mois. L'indice de satisfaction était compris entre 7/10 et 10/10. La durée d'efficacité sans récurrence a été de 2 à 26 mois. 36 patients ont eu au moins une seconde injection permettant le plus souvent de doubler la durée d'action. Les effets secondaires étaient des céphalées modérées pendant 2 jours pour 5 patients et bien soulagées par le paracétamol et une douleur pour tous les patients ayant eu des injections palmaires. Pour ceux-ci leur étaient proposées des inhalations de protoxyde d'azote (Kalinox) chez 10 patients ou une analgésie par hypnose (8 patients), permettant une atténuation très nette de la douleur. Pour 4 des 21 patients ayant eu des injections palmaires, on notait une diminution de la force musculaire d'une durée maximale de 6 semaines.

Discussion: Cette étude prospective confirme l'efficacité de la toxine botulique A dans le traitement de l'hyperhidrose axillaire et palmaire pour des doses relativement faibles (100 unités de Dysport par aisselle et 250 par paume).

Conclusion: Il s'agit d'une méthode aisément reproductible, bien tolérée et sans effet secondaire majeur, les douleurs des injections palmaires étant bien contrôlées par les inhalations de protoxyde d'azote ou l'hypnoanalgésie.

0155 Sinefficacité et mauvaise tolérance de la pilocarpine dans le traitement symptomatique de la sécheresse buccale : étude rétrospective de 102 malades atteints de syndromes secs.

Bernez A(1), Le Dû S(1), Hüttenberger B(2), Goga D(3), Baulieu F(4), Machet L(1), Lorette G(1), Vaillant L(5)

(1)Dermatologie, (2)Stomatologie et maxillofaciale, (3)Stomatologie et Chirurgie maxillofaciale, (4)Medecine nucléaire, CHU, (5)Dermatologie, Université François-Rabelais, Tours, France

Introduction: La sécheresse buccale est une pathologie fréquente et invalidante. Il existe peu de traitements symptomatiques efficaces pour soulager les syndromes secs. La pilocarpine est un parasymphomimétique qui stimule les glandes exocrines notamment salivaires et sudoripares et a obtenu l'AMM en 2003 dans le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS). La dose thérapeutique est supérieure ou égale à 7,5 mg. Le but de notre étude était d'évaluer à court terme et au bout d'un an, l'efficacité et la tolérance de la pilocarpine sur les syndromes secs.

Matériel et Méthodes: Les dossiers de 240 patients suivis pour syndromes secs (dont 132 SGS primitifs ou secondaires définis selon les critères de Vitali 2002) ont été analysés rétrospectivement, et nous avons retenu 102 patients qui ont été suivis pendant au moins 12 mois avec une mesure initiale et répétée du test au sucre. 81 patients ont eu de la pilocarpine à dose efficace (supérieure ou égale à 7,5 mg/j) avec un suivi sur 12 mois, constituant le groupe « per protocole ». Le groupe contrôle était constitué des 5 patients non traités et des 16 patients traités par pilocarpine à une dose strictement inférieure à 7,5 mg/j. Nous avons comparé le test au sucre après traitement par rapport au test au sucre avant traitement pour chaque patient à M1, M2, M3 et M12 à leur propre test au sucre à M0, ceci au moyen d'un test de Student apparié. Mais pour affirmer l'efficacité de la pilocarpine, il était nécessaire d'effectuer une étude comparative. Nous avons comparé les moyennes des tests au sucre, prédites à M12 (au moyen d'une régression linéaire après transformation logarithmique) des groupes per protocole et contrôle, au moyen d'un test de Student.

Résultats: Le test au sucre était raccourci de manière significative après traitement dans le groupe traité, comme dans le groupe contrôle. Mais il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes. Nous avons observé 39% d'effets secondaires : digestifs (nausées, douleurs abdominales) 12%, cardiaques (HTA, palpitations) 7%, neurovégétatifs (sueurs, flushs, bouffées de chaleur) 8%, autres effets secondaires 11%. Les effets secondaires ont motivé l'arrêt du traitement dans 29% des cas.

Discussion: L'amélioration statistiquement significative du test au sucre par comparaison au test au sucre initial, observé pour l'ensemble des 102 malades, aurait pu nous faire conclure à tort à une efficacité de la pilocarpine. Elle est explicable par les conseils donnés à tous les patients, traités ou non par pilocarpine (boire régulièrement, prescription de substituts salivaires, arrêt des médicaments qui provoquent des syndromes secs). Mais il n'y avait aucune différence entre le groupe traité et le groupe témoin, témoignant de l'inefficacité de la pilocarpine sur l'amélioration de la fonction salivaire.

Conclusion: La pilocarpine est assez mal tolérée pour un bénéfice non démontré par cette étude rétrospective.

0278 Hidradénite suppurée et rémicade®

Fardet L(1), Begon E(2), Lévy A(1), Dupuy A(1), Kérob D(1), Cordoliani F(1), Juillard C(1), Rybojad M(1), Bachelez H(2), Morel P(1), Lebbé C(1)

(1)Service de Dermatologie 2, (2)Service de Dermatologie 1, L'hôpital Saint Louis, Paris, France

Introduction: L'hidradénite suppurée (HS) ou maladie de Verneuil est une pathologie invalidante, au préjudice esthétique et fonctionnel majeur. Il n'y a aucun traitement médical satisfaisant et le traitement de référence est chirurgical. Il existe un rationnel aux anti-TNF dans le traitement de l'HS. De plus, quelques cas d'efficacité de l'infliximab (Remicade®), molécule anti-TNF, ont cependant été récemment rapportés dans la littérature. Nous rapportons 5 patients souffrant d'HS sévère traités dans notre service par Remicade®.

Observations: Cinq patients ont été hospitalisés entre septembre 2004 et janvier 2005 dans notre service. Tous souffraient d'une HS sévère ayant résisté à une antibiothérapie prolongée et/ou un traitement par isotrétinoïne. L'introduction du Rémicade® (5 mg/kg à S0, S2, S6) était décidée devant une localisation cutanée agressive pour laquelle un traitement chirurgical simple n'était pas envisageable (lésions extra-axillaires et notamment lésions périnéales débordant largement les plis inguinaux) ou devant un refus du patient à la chirurgie. Aucun autre traitement concomitant n'était prescrit (pas de prémédication cortisonée). L'efficacité du traitement était évaluée à S10 à l'aide d'un score prédéfini pouvant varier de 1 à 420 (nombre de lésions par site atteint multiplié par le nombre de jours au cours du mois écoulé où les lésions étaient douloureuses et/ou suintantes), d'une auto-évaluation par le patient (aggravation, stabilité, amélioration minime, modérée ou marquée) et d'un questionnaire de qualité de vie (score Skindex-France [1]). La tolérance clinique était parallèlement étudiée.

Discussion: Une amélioration significative (>50%) su score prédéfini a été observée chez 3 de nos patients, en concordance avec l'auto-évaluation et l'amélioration du score de qualité de vie. L'efficacité a été considérée comme médiocre pour les 2 autres patients qui souffraient cependant d'HS ancienne, profuse (très nombreuses brides et fistules), ayant déjà nécessité de nombreux traitements chirurgicaux avec cicatrices délabrantes. La tolérance clinique a été moyenne, 2 patientes ayant présenté une réaction immuno-allergique au cours des 3eme et 4eme perfusions (manifestations cutanées pures pour une patiente et cutanéomuqueuses pour la seconde). Cette prévalence importante de réaction immuno-allergique est peut être liée à l'absence de prémédication associée au traitement anti-TNF ou à un terrain particulier. Aucune complication infectieuse n'a été observée (suivi médian 5 mois).

Conclusion: Les anti-TNF semblent représenter une alternative thérapeutique intéressante dans le traitement des HS, peut être d'ailleurs avant d'envisager des traitements chirurgicaux délabrants. Une étude contrôlée versus abstention ou antibiothérapie est néanmoins indispensable afin de préciser le pourcentage de répondeur, le moment optimal pour débiter le traitement et la balance bénéfique/risque.

Tableau:

Patient Année de Naissance	- Durée d'évolut de l'HS	Traitements antérieurement reçus	Efficacité auto - évaluation	- Efficacité Score clinique - Skindex	- Evolution après S10	Tolérance clinique
1 1973	16 ans	ATBT multiples Zinc Chirurgies	Amélioration marquée	-180->0 -106->55	10 semaines sans rechute puis rechute	Réaction immuno- allergique à la reprise. Arrêt.
2 1978	11 ans	ATBT multiples Isotrétinoïdes Chirurgies	Amélioration marquée	-120->30 -126->102	8 semaines sans rechute puis rechute	Bonne
3 1940	44 ans	ATBT multiples Chirurgies	Amélioration minime	-180->180 -49->63	Poursuite du Rémicade (6 cures)	Bonne
4 1980	9 ans	ATBT multiples Chirurgies	Amélioration modérée	-36->14 -85->43	4 semaines sans rechute puis rechute	Réaction immuno- allergique à S6. Arrêt
5 1953	25 ans	ATBT multiples Chirurgies	Stabilité	-180->120 (S6) -188->121	Perdu de vue	Bonne

Référence(S) : 1- Lepage A, Ecosse E, Zeller J, Revuz J, Wolkenstein P. Version française du Skindex (Skindex-France). Adaptation et évaluation des propriétés psychométriques

0579 Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec hyperéosinophilie sanguine a-t-il un aspect histopathologique spécifique ?

De Feraudy F(1), Grosber M(2), Ortonne N(1), Roujeau J(2), Wechsler J(1)

(1)Anatomopathologie, (2)Dermatologie, Hôpital Henri Mondor, CRETEIL, France

Introduction: Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec hyperéosinophilie sanguine ou DRESS est une toxidermie grave menaçant le pronostic vital. Il est caractérisé par la survenue brutale d'une éruption fébrile, avec hyperéosinophilie sanguine et atteinte viscérale (1). Le diagnostic de DRESS repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques. La biopsie cutanée est considérée comme l'un des examens utiles au diagnostic, mais les lésions histologiques n'ont jamais fait l'objet d'analyse détaillée sur de larges séries. Le but de notre étude était de voir s'il existait un tableau histopathologique caractéristique de cette affection.

Matériel et Méthodes: Quarante-trois malades hospitalisés entre 1995 et 2004 présentant un tableau suspect de DRESS ont été évalués à l'insu des résultats de l'histopathologie cutanée avec un score diagnostique actuellement utilisé par le groupe européen d'étude des toxidermies graves. Ce score combine les critères cliniques et biologiques suivants: présence d'une hyperéosinophilie, de lymphocytes atypiques sanguins, d'adénopathies, de fièvre, d'atteinte viscérale, évolution de la réaction supérieure à 15 jours, absence d'argument pour une cause infectieuse. Les biopsies de 10 malades ayant une autre toxidermie grave ont été étudiées à titre comparatif. Les lames ont été lues par 2 pathologistes sans connaissance des données cliniques.

Résultats: En fonction du score le diagnostic des 43 cas a été considéré comme certains (9), probable (14), possible (15) ou exclu (5). Dans tous les cas on notait un infiltrat lympho-histiocytaire du derme superficiel à prédominance perivascularaire avec exocytose plus ou moins marquée. L'œdème, la congestion vasculaire avec ou sans extravasation d'hématies, la spongiose étaient également quasi-constants. Il n'y avait pas de nécrose épidermique segmentaire, mais dans 31/43 cas on notait quelques corps de nécrose monocellulaire. Les infiltrats étaient à prédominance lymphocytaire mais ne comportaient pas de lymphocytes atypiques. Les éosinophiles étaient peu nombreux ou absents. Il n'y avait jamais de vascularite. Dans les cas certains ou probables, l'infiltrat était plus dense, le caractère lichénoïde et l'exocytose étaient plus marqués que dans les cas « possibles » et que dans les autres toxidermies graves.

Discussion: A la différence de publications antérieures (1), dans aucun de nos cas l'ensemble du tableau morphologique ne faisait évoquer un lymphome épidermotrope. Les lésions étaient beaucoup plus marquées que dans les toxidermies érythémateuses dont la biopsie est le plus souvent presque normale.

Conclusion: Bien que non spécifiques, certains aspects histologiques distinguent le DRESS des autres toxidermies graves, ainsi que des éruptions médicamenteuses bénignes.

Référence(S) : 1) Kardaun SH, Scheffer E, Vermeer BJ. Drug-induced pseudolymphomatous skin reactions. *Br J Dermatol.* 1988;118:545-52.

0774 Toxicité cutanée des inhibiteurs du récepteur de l'egf

Bafounta M L(1), Regnier S(1), Lepere C(2), Longvert C(1), Vaillant J N(2), Mitry E(2), Rougier P(2), Saiag P(1)

(1)Dermatologie, (2)Oncologie digestive, CHU Ambroise Paré, Boulogne, France

Introduction: Les inhibiteurs du récepteur de l'Epidermal Growth Factor (EGFr) sont une nouvelle arme thérapeutique en oncologie. On distingue les anticorps monoclonaux se fixant au domaine extracellulaire de l'EGFr (cetuximab et ABX-EGF), des inhibiteurs sélectifs de tyrosine kinase de l'EGFr (gefitinib et erlotinib). Leur effet indésirable le plus fréquent est la survenue d'une éruption papulo-pustuleuse (EPP) non comédonienne dans 86% des cas (1), souvent qualifiée d'acnéiforme, atteignant le visage mais aussi le reste du corps. L'histologie n'est pas spécifique et l'EPP ne répond pas à un mécanisme immunoallergique mais est dose-dépendante. D'autres effets cutanés sont rapportés : pulpites, xérose, paronychie. De rares séries dermatologiques avec un faible effectif ont décrit ces réactions cutanées (2). L'objectif de notre étude était d'évaluer en milieu dermatologique la prévalence, la clinique, et l'évolution des réactions cutanées survenant sous anti-EGFr.

Matériel et Méthodes: Depuis 2001, le service d'oncologie digestive entre dans une base de donnée prospective tous les patients traités par anti-EGFr. En cas d'apparition de signe cutané au cours du traitement, les patients étaient systématiquement examinés, photographiés et suivis par le même dermatologue. Les grades de gravité OMS ont été utilisés. L'analyse des données a été réalisée à partir du dossier médical et des images numériques de tous les patients.

Résultats: Sur les 42 patients (M/F=28/14) traités par cetuximab ou ABX-EGF pour cancer colique métastasé entre juin 2001 et juin 2005, 33 (M/F=22/11) d'âge moyen 62 ans (44-77) ont été examinés par un dermatologue pour la survenue d'un effet cutané sous traitement. Les 9 patients non vus par le dermatologue n'ont pas eu de manifestation cutanée significative. Sur les 33 patients examinés, 30 (M/F 20/10) soit 91% avaient une EPP apparue à J8 (J1-J21) du traitement. L'EPP était localisée au visage (33%), ou était plus étendue (66%) et prenait un aspect très pustuleux dans 40% des cas ; aucun patient n'avait de comédon. L'EPP s'accompagnait de brûlure, prurit ou douleur dans 33% des cas. Sa gravité était de grade I (50%), ou de grade II (50%). Aucun patient n'avait d'hyperéosinophilie. 40% des patients ont été traités par érythromycine locale et émoullients, efficaces dans 50% des cas, et 70% par doxycycline en 1° (60%) ou 2° (10%) intention, efficace dans 37% des cas. Dans 20% des EPP, un rebond était noté après chaque cure d'anti-EGFr ou à l'arrêt du traitement par cycline. L'EPP a persisté jusqu'à la fin du traitement par anti-EGFr dans 90% des cas. D'autres manifestations cutanées sont apparues après 15 jours de traitement : pulpites (57%) souvent douloureuse, xérose (54%), paronychie (42%), blépharite et/ou conjonctivite (24%).

Discussion: Notre étude est la première grande série dermatologique confirmant la fréquence de l'EPP sous anti-EGFr. L'EPP était souvent étendue et affichante et parfois compliquée de blépharo-conjonctivite. Les grades de gravité actuels ne rendent pas compte du caractère affichant et socialement invalidant de l'EPP et mériteraient d'être affinés. La guérison spontanée de l'EPP malgré la poursuite de l'anti-EGFr était rarement observée. Si la doxycycline est efficace dans les EPP de grade I, elle s'avère insuffisante dans de nombreux cas de grade II où les lésions peuvent être invalidantes et chroniques.

Conclusion: Pour une meilleure prise en charge des effets cutanés des anti-EGFr, nos efforts doivent viser à établir un score de gravité plus adapté et rechercher un traitement efficace pour les EPP résistantes aux cyclines.

Référence(S) : 1)Saltz LB. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004;22:1201-8

2)Busam KJ. Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the antiepidermal growth factor receptor antibody C225. *Br J Dermatol* 2001;144:1169-76

0585 Tests épicutanés et toxidermie

Coste S(1), Assier H(1), Wolkenstein P(1), Revuz J(1), Roujeau J(1)

(1)*Dermatologie, Hôpital Henri Mondor, CRETEIL, France*

Introduction: La valeur diagnostique des tests épicutanés pour l'imputabilité médicamenteuse des toxidermies reste insuffisamment évaluée. Nous avons analysé rétrospectivement les résultats de l'exploration de 114 malades, en fonction de l'imputabilité, du type de toxidermie et de la molécule incriminée.

Matériel et Méthodes: De Janvier 1996 à Décembre 2004, 114 malades ont eu des tests épicutanés aux médicaments dans les suites d'une toxidermie. Dans 84 cas le dossier clinique contenait toutes les informations permettant l'évaluation rétrospective de l'imputabilité. Cette imputabilité a été établie à l'insu des tests puis comparée à leurs résultats.

Résultats : Globalement 37 patients sur 114 avaient eu un ou des tests positifs (32%), et 30 sur 84 cas analysables (35,7%, intervalle de confiance 26-47%). Les taux de positivité variaient en fonction de la toxidermie sans que ces différences soient significatives : 0/6 EPF, 9/29 éruptions maculopapuleuses, 10/27 Pustuloses exanthématiques, 3/8 SJS/Lyell, 8/14 hypersensibilités/DRESS, . Un total de 199 médicaments avaient été testés chez les 84 malades, avec 31 tests positifs. Selon le degré de suspicion les résultats positifs étaient de 0/40 médicaments imputés I0 ou I1, 5 /39 médicaments I2, 26/122 médicaments I3 (p de tendance = 0,001). Chez 14 patients (17%, 9-26%) le résultat des tests a apporté une information nouvelle en suggérant une discrimination parmi plusieurs médicaments de même imputabilité. Parmi les médicaments d'imputabilité I3 certains (AINS, allopurinol) semblent avoir des tests plus rarement positifs que d'autres (carbamazépine, pristinamycine).

Discussion: - Nos résultats globaux sont comparables à ceux de la littérature (10 à 40 % de positivité), les meilleurs taux étant observés lorsque les patients sont sélectionnés (1 seul médicament pris et avec une imputabilité forte) (1). - La forte corrélation entre le degré d'imputabilité et la positivité des tests confirme que les tests épicutanés explorent de fait l'hypersensibilité médicamenteuse. Cependant le taux de positivité est faible ce qui limite leur utilité en pratique. Par ailleurs nous ne savons pas combien de fois l'information fournie par le résultat des tests a été utilisée en pratique en permettant une réintroduction. La rareté des tests positifs avec certains médicaments, en particulier l'allopurinol a déjà été rapportée, sans explication satisfaisante.

Conclusion: Des efforts sont indispensables pour améliorer la sensibilité et valider la spécificité des tests épicutanés dans le diagnostic des toxidermies. En attendant dans la pratique leur utilisation doit être restreinte aux cas où on en attend une information nouvelle et utile.

Référence(S) : Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Tréchet P et al. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 1998;139:49-58.

0169 Incidence des radiodermites secondaires à un geste de radiologie interventionnelle. résultat d'une étude de faisabilité auprès des dermatologues français adhérents de la société française de dermatologie

Roudier C(1), Pirard P(1), Donadieu J(1)

(1)Département santé et environnement, Institut de veille sanitaire, Saint Maurice, France

Introduction: Plusieurs cas de radiodermites, après un geste de radiologie interventionnelle, ont été rapportés dans les années 1992-2000 et très peu récemment, posant la question de la persistance de cet effet secondaire. Dans la littérature, les cas sont pratiquement toujours rapportés par des dermatologues. Cette étude vise à tester le dénombrement des cas de radiodermites (hors radiothérapie) observés par des dermatologues pendant une année.

Matériel et Méthodes: Un questionnaire a été adressé aux dermatologues de la société française de dermatologie durant l'été 2004, pour signaler toute radiodermite secondaire à un geste de radiologie interventionnelle. Les cas diagnostiqués entre le 1/9/03 et le 31/8/04 ont été pris en compte. Un enquêteur a effectué par la suite le recueil d'information des cas détectés.

Résultats: 1450 questionnaires ont été adressés et 218 réponses ont été obtenues. Dix cas de radiodermites correspondant aux critères de l'étude ont été enregistrés. L'âge médian du diagnostic est de 56 ans. Dans 1 cas, il s'agissait d'une procédure de neuro radiologie, dans un cas d'une cholangiographie, dans un cas de la pose d'un pacemaker et dans 7 cas d'une procédure de cardiologie interventionnelle avec une ou plusieurs angioplasties. Le délai médian entre le geste de radiologie interventionnelle et les premiers signes est court (médiane 2 mois), mais il existe un délai plus important pour le diagnostic de radiodermites (médiane 7.5 mois). Dans deux cas, une chirurgie plastique a été nécessaire.

Discussion: La radiodermite est une complication toujours observée après un geste de radiologie interventionnelle et son incidence est vraisemblablement sous estimée. Son diagnostic est tardif.

Conclusion: Cette étude encourage la mise en place d'un système de déclaration de cet effet secondaire. Ce travail s'inscrit dans une approche d'optimisation des pratiques médicales de radio diagnostique, visant une diminution de la dose pour une même qualité d'examen.