

UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2014

THESE N°: 87

**CHIMIOOTHERAPIE ET TOXICITE CUTANEE
CHEZ L'ENFANT**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mme. Najia Ilham EL MAKRINI

Née le 21 Mai 1986 à Rabat

Médecin Interne du CHU Ibn Sina Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Chimiothérapie – Toxicité cutanée – Enfant – Aspects cliniques –
Traitement.

JURY

Mr. A. BENTAHILA

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mme. F. JABOUIRIK

Professeur de Pédiatrie

RAPPORTEUR

Mme. F. MANSOURI

Professeur d'Anatomie Pathologique

Mme. B. CHKIRATE

Professeur de Pédiatrie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013	: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen	: Professeur Mohamed ADNIAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes	Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Taoufik DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général	: Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSADID Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie
Janvier, Février et Décembre 1987	
Pr. AJANA Ali	Radiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopédie
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah	Gastro-Entérologie



Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUÏ Mohamed

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
Pr. TAZI Saoud Anas
Février Avril Juillet et Décembre 1991
Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENABDELLAH Chahrazad
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUÏA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUÏA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAÏBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Med Charaf Eddine

Médecine Interne
Neurologie

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique



Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes

Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale



Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. MANSOURI Aziz*
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*

Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie
Urologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie



Pr. AIT OUMAR Hassan
 Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
 Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. EL OTMANY Azzedine
 Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
 Pr. ISMAILI Hassane*
 Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
 Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
 Pr. AIT OURHROUI Mohamed
 Pr. AJANA Fatima Zohra
 Pr. BENAMR Said
 Pr. CHERTI Mohammed
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 Pr. EL HASSANI Amine
 Pr. EL KHADER Khalid
 Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. HSSAIDA Rachid*
 Pr. LAHLOU Abdou
 Pr. MAFTAH Mohamed*
 Pr. MAHASSINI Najat
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 Pr. NASSIH Mohamed*
 Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
 Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BELMEKKI Mohammed
 Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE Thami
 Pr. BENYOUSSEF Khalil
 Pr. BERRADA Rachid
 Pr. BEZZA Ahmed*

Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie



Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. GOURINDA Hassan
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL BARNOUSSI Leila
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HADDOUR Leila
 Pr. HAJJI Zakia

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie

Pr. IKEN Ali
 Pr. ISMAEL Farid
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHABOUZE Samira
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. LEZREK Mohammed*
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid

Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie



Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENHALIMA Hanane
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. ESSAMRI Wafaa
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. GHADOUANE Mohammed*
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*

Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie



Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhoussaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZIANE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
Pr. MOUTAJ Redouane*
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Moncef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie
Anesthésier réanimation
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie



Ophtalmologie



Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KADI Said *
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufik*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Traumatologie orthopédique
Pédiatrie
Microbiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie
Microbiologie

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie



Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Drissi*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 Pr. BENSEFFAJ Nadia
 Pr. BENSCHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek

Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-ENT2ROLOGIE
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique
 Immunologie
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale



Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERREGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHANIMI Zineb
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCI Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biotechnologie
Biologie
Chimie Organique
Biochimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 13/02/2014 par le
Service des Ressources Humaines*



Remerciements



*A notre maître et Président de thèse
Monsieur le Professeur Abdelali BENTAHILA
Professeur de Pédiatrie.*

*Nous vous remercions de l'immense honneur que vous
nous faites en acceptant de présider le jury de notre thèse.*

*Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir
nous ont énormément marqués.*

*Veillez trouver ici, l'expression de notre respectueuse
considération et notre profonde admiration pour
toutes vos qualités humaines et professionnelles.*



A notre maître et rapporteur de thèse

Madame F. JABOURIK

Professeur de Pédiatrie

*Vous avez bien voulu nous confier ce travail riche
d'intérêt et nous guider à chaque étape de sa réalisation.*

*Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil,
malgré vos obligations professionnelles.*

*Vos encouragements, votre amabilité, votre gentillesse
méritent toute admiration.*

*Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde
gratitude tout en vous témoignant notre respect.*



*A notre maître et juge de thèse
Madame F.MANSOURI
Professeur d'Anatomie Pathologique*

*Vous avez accepté en toute bonté et simplicité
de juger ce travail et c'est pour nous un immense honneur
de vous voir siéger parmi notre jury de thèse.*

*Nous tenons à vous remercier et à vous exprimer
notre profond respect.*



A notre maître et juge de thèse

Madame B. Chkirat

Professeur de Pédiatrie

*Nous avons le privilège et l'honneur de vous avoir
parmi les membres de notre jury.*

*Veillez accepter nos profonds remerciements
et notre admiration pour vos qualités humaines
et professionnelles.*



Dédicaces



A mon très cher oncle
El Masslout Abderrahmane

A une personne qui m'a toujours tout donné sans compter.

*Aucun mot ne saurait exprimer la profonde gratitude
et l'immense amour que je te voue.*

*Ton soutien, ta bonté, ton immense amour et affection,
tes encouragements et prières ont été pour moi un stimulant
tout au long de mes études.*

Ce travail n'aurait pu voir jour sans toi.

*Je ne pourrai jamais te remercier assez pour tout
ce que tu as fait et fais encore pour moi.*

J'espère, cher oncle, que j'ai gagné ta confiance et ta fierté.

*Puisse Dieu te protéger et t'accorder santé,
longue vie et bonheur.*

Je t'aime



*A mon cher père
El Makrini Mohammed*

Je te dédie ce travail qui concrétise ton rêve le plus cher

*Je te remercie pour tes encouragements et ton soutien
tout au long de mon parcours.*

*J'espère que tu trouveras dans ce modeste travail un témoignage
de ma gratitude, de mon affection et de mon profond respect.*



*A Ma très chère Mère,
El Masslout Fatima*

A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans.

A une personne qui m'a tout donné sans compter.

*Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste
valeur l'amour, le dévouement et le respect que je te porte.*

Sans toi, je ne suis rien

*Je te dédie ce travail qui concrétise ton rêve le plus cher
et qui n'est que le fruit de tes conseils et de tes encouragements.*

*Tu n'as jamais cessé de me soutenir et de m'encourager,
ton amour, ta générosité et ta présence constante ont fait
de moi ce que je suis aujourd'hui.*

*Tes prières ont été pour moi un grand soutien
tout au long de mes études.*

*J'espère que tu trouveras dans ce modeste travail
un témoignage de ma gratitude, de mon affection
et mon profond respect.*

*Puisse Dieu tout puissant te protéger du mal,
te procurer longue vie, santé et bonheur afin
que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.*

Je t'aime maman



A mon mari bien-aimé

Adil Ait Sakel

*Je n'arriverai jamais à te dire la place
que tu occupes dans ma vie et dans mon cœur.*

*Je te remercie d'avoir toujours été à mes côtés,
de m'avoir toujours encouragé et soutenu
et de m'avoir offert ton amour et ta confiance.*

*J'espère que tu trouveras dans ce travail un témoignage
de mon affection et de mon respect*

*Puisse Dieu nous accorder heureuse et longue vie ensemble
et pour toujours.*



A mes deux fillettes adorées

Alyae et Rania

*Mes petites princesses, je ne pourrais jamais remercier assez
Dieu pour le merveilleux cadeau qu'il m'a offert à travers vous.*

Vous êtes ma joie et ma raison de vivre

*Je vous dédie ce travail avec tout l'amour que
je vous porte en espérant que je serai une fierté pour vous.*

Je vous adore



A ma très chère tante

El Masslout Kaltouma

*Tu es ma deuxième maman et je ne pourrai jamais
t'exprimer tout l'amour et toute l'affection que je te porte.*

Tu n'as jamais cessé de me soutenir et de m'encourager

*Ton amour, ta générosité et ta présence constante
ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui.*

*Je te dédie ce travail en espérant t'offrir un jour
un tant soit peu de tout ce que tu m'as donné*



A mon frère chéri Bachir

*En témoignage de l'attachement, de l'amour
et de l'affection que je te porte, je te dédie ce travail cher frère
en te souhaitant bonheur, santé, amour et réussite.*

*A ma chère sœur El Makrini Hind
et son mari Abdelkarim Roche*

*Tu es l'amie, la sœur et la confidente
Je te remercie d'avoir toujours été présente pour moi*

Je t'aime

*Je vous dédie ce travail en témoignage
de ma profonde affection*



A la mémoire de mes grands-parents maternels

El Masslout Rachid et Habiba Serghini

*J'aurai souhaité vous avoir à mes côtés en cette
journée vraiment très spéciale pour moi.*

*Je vous dédie ce modeste travail afin de vous exprimer
tout mon amour et mon respect*

Puissiez-vous reposer en paix

A mes très chers beaux parents

Idriss Ait Sakel et Halima Mazouni

*Vous êtes pour moi ma deuxième famille et je ne peux exprimer
avec des mots tout l'amour et toute l'affection que je vous porte.*

*J'ai beaucoup de chance de vous avoir à mes côtés,
et je ne cesse d'en remercier dieu.*

*Veillez retrouver en ce travail l'expression de mon amour, ma
gratitude et mon grand attachement.*



A ma cousine adorée Kawtar El Masslout

Petite sœur chérie,

Je t'adore

J'espère avoir été un bon exemple pour toi

*Je t'offre ce travail en témoignage de mon amour
et de mon affection.*

A ma chère tante El Masslout Zineb

*Quelque soit mon expression en ce moment,
je n'arriverai pas à exprimer toute la gratitude pour
tout l'amour, le soutien et les encouragements
que tu n'as cessé de m'offrir sans compter tout le long
de mon parcours.*

*Je te dédie ce travail comme modeste témoignage
de mon amour, de ma gratitude et de mon respect*



*A mon oncle Abderrahim El Masslout et son épouse Bouchra Ghéris
et leurs enfants Rachid et Salah*

*Les mots ne pourraient exprimer tout
ce que vous représentez pour moi.*

*Votre soutien et votre encouragement ont toujours
été source de motivation pour moi.*

Je vous voue une affection particulière

*Très cher oncle et très chère tante veuillez accepter ce travail en
témoignage de mon amour, de mon respect et de ma gratitude*

*A mon oncle Abdellah El Masslout
et son épouse Rachida Dafiri*

*Je ne peux vous exprimer avec de simples mots
tout ce que représentez pour moi.*

Vous avez toujours cru en moi et m'avez toujours encouragé.

*Très cher oncle et très chère tante veuillez accepter ce travail
en gage de mon amour, de mon respect et de ma gratitude.*

Puisse Dieu vous offrir santé, bonheur et longue vie.



*A ma belle-sœur Loubna, son mari Taib et leurs enfants
Yasmine, Adam et Saad et à mon beau-frère Mourad,
son épouse Houda et leurs fils Ziad et Jade*

*C'est l'occasion pour moi de vous témoigner toute
mon affection et ma gratitude*

Que Dieu vous procure santé, bonheur et réussite

A mes beaux-frères Ahmed et Walid

*Depuis que je fais partie de la famille, vous m'avez toujours
considéré comme votre sœur et m'avez offert respect et affection*

*Je vous dédie ce travail en vous exprimant ma profonde
affection et vous souhaitant bonheur, réussite et santé.*



*A mes amies Fatima Madda, Majda Askour,
Amina Kissou et Hasnaa Zaouri*

*Je ne peux trouver les mots justes pour vous exprimer
toute ma profonde affection*

*J'ai toujours pu compter sur vous, vous m'avez offert
votre amitié sans compter.*

*Je me rappellerai toujours les bons moments
qu'on a passé ensemble et que j'espère passer encore avec vous.*

*En témoignage de l'amitié qui nous unit, je vous dédie ce modeste
travail en vous souhaitant une vie pleine de santé,
de bonheur, d'amour et de réussite.*

*A tous ceux qui ont participé de près ou de loin
à la réalisation de ce travail.*

Et à tous ceux que j'ai omis de citer.



PLAN

INTRODUCTION	1
MATERIEL ET METHODES	4
I.OBSERVATION NUMERO 1	5
II. OBSERVATION NUMERO 2	9
ETUDE ANALYTIQUE	15
I.EMBRYOLOGIE DE LA PEAU	16
A. Techniques mises en œuvre en histologie cutanée	21
a- Immunohistochimie	25
b- Immunofluorescence	27
c- Anticorps	27
B. Aspects histologiques de la peau normale	30
1. Epiderme interfolliculaire	30
2. Annexes épithéliales de la peau	44
3. Derme	54
4. Hypoderme	61
II. PRINCIPAUX ANTICANCEREUX UTILISES EN CHIMIOOTHERAPIE CHEZ L'ENFANT	72
A. Classification des Anticancéreux	73
1. Agents alkylants	73
2. Agents intercalants	74
3. Agents scindants	74
4. Inhibiteurs des topoisomérases	74
5. Antimétabolites	75

B. Cytokines	77
1. Interférons	77
2. Interleukine 2 : PROLEUKIN®	78
VI. PRINCIPALES MANIFESTATIONS CLINIQUES	79
A. Manifestations cliniques secondaires aux anticancéreux	79
1. Toxicité sur les phanères et les annexes cutanés	79
a. Alopécie	79
b. Atteintes unguéales	83
c. Atteinte des glandes sudorales	86
2. Troubles pigmentaires	90
3. Syndrome sclérodermique induit	94
4. Erythème acral	96
5. Interactions avec les rayonnements électromagnétiques	99
6. Troubles vasomoteurs	103
7. Mucites	104
8. Autres aspects	107
B. Manifestations cliniques secondaires aux cytokines	113
1. Interférons	113
a. Réactions cutanées locales aux sites d'injection	113
a-1) Erythème, induration, sclérose, nodules et bulles	113
a -2) Eczéma	115
a-3) Nécroses et ulcérations	116
a -4) Abscessus sous-cutané	118
b. Réactions générales	119
b-1) Eruptions cutanées	119

b-2) Prurit.....	119
b-3) Alopécie	119
b-4) Hypertrichose des cils et sourcils	119
b-5) Exacerbation d'un herpès labial	120
b-6) Phénomène de Raynaud et nécrose digitale	120
c. Déclenchement ou exacerbation de maladies cutanées ou systémiques	121
c-1) Psoriasis	121
c-2) Lupus érythémateux systémique	122
2. Interleukine	124
DISCUSSION	125
CONCLUSION	125
RESUMES	125
BIBLIOGRAPHIE	125



Introduction

La prise en charge des patients en oncologie a été profondément modifiée ces dernières années par l'arrivée des thérapies ciblées anticancéreuses.

Si ces nouvelles molécules présentent généralement un profil de tolérance correct, la toxicité dermatologique induite, souvent caractéristique, peut être au premier plan.

Toutes les structures de la peau peuvent être affectées par les effets secondaires de la chimiothérapie antinéoplasique.

Les effets le plus souvent décrits concernent en particulier les cheveux avec l'alopecie, les ongles sont également fréquemment impliqués. L'atteinte des glandes sudorales eccrines et des glandes sébacées est plus rarement rapportée. Les muqueuses, en particulier buccale, sont souvent altérées par plusieurs mécanismes : cytotoxicité directe, infection, et une diminution du nombre de neutrophiles ou de plaquettes.^[1]

Parmi les effets secondaires cutanés, l'hyperpigmentation est très fréquente et peut avoir différentes formes cliniques ; généralisée ou localisée. L'érythème des extrémités est un autre effet secondaire cutané qui est relativement spécifique à la chimiothérapie et est souvent dose-dépendant.

Certains effets secondaires cutanés sont liés à une interaction entre la chimiothérapie et la radiothérapie, en particulier la phototoxicité, le phénomène de rappel, et l'amélioration de rayonnement.

Des effets secondaires divers, moins fréquents sont décrits : dermatite sclérodermiiforme, phénomène de Raynaud, syndrome d'hypersensibilité et autres.

Dans certains cas, les effets secondaires cutanés sont relativement spécifiques à un type de médicament. Le syndrome de fuite capillaire est le plus souvent liée aux taxanes, l'hydroxyurée est responsable de certains effets secondaires cutanés particuliers (ulcérations, pseudo-dermatomyosite).

Bien que les effets secondaires de la chimiothérapie cutanéomuqueusesoient fréquents et parfois graves, l'interruption du médicament incriminéest rarement obligatoire. Cependant, l'adaptation de la posologie ou la prévention de certains de ces effets est nécessaire.^[1, 2]



Matériel et méthodes

I.OBSERVATION NUMERO 1 :

Il s'agit de l'enfant E. K. âgée de 16 ans, suivie au centre d'héματο-oncologie pédiatrique pour un carcinome du nasopharynx (UCNT)

Les premiers signes d'appel étaient des céphalées, épistaxis et hypoacousie.

Le 23/06/2003 : la malade fut mise sous **Bléomycine**

Le 07/07/2003 : la malade présenta une **mucite grade III** avec dysphagie pour lesquelles elle fut mise sous traitement antiviral (zovirax)

Le 04/08/2003 : la malade présenta une **hyperpigmentation généralisée** à J2 de la 3^{ème} cure avec **aggravation de la mucite**.

Le diagnostic de toxicité cutanée à la bléomycine fut retenu

Le 08/08/2003 : la patiente fut adressée pour radiothérapie

Le 18/08/2003 : **persistance de la mucite** avec installation d'une **limitation de l'ouverture de la bouche à 2 doigts**

Le 01/09/2003 : installation d'un trismus sévère

Le diagnostic de sclérodermie secondaire à la bléomycine fut retenu

Entre 2003 et 2013 : la patiente bénéficia d'un suivi régulier avec contrôle clinique et biologique.

Le 13/12/2013 : la patiente fut adressée en consultation de dermatologie pédiatrique pour **ulcération chronique du visage**

A. L'examen :

Enfant en mauvais état général, très pâle

Lèvres pincées avec limitation de l'ouverture de la bouche à 2 doigts

Regard figé avec cécité bilatérale

Larges plaques hyperpigmentées généralisées

Sclérodermie généralisée

Ulcération suppurée surmontée de quelques croûtes en regard de la mâchoire inférieure gauche

➤ La patiente fut mise sous traitement local et systémique :

✓ Traitement Local :

- Crème lavante antiseptique
- Antibiothérapie locale (fucidine)
- Chlorexhidine
- Bain de bouche antiseptique (éludril)
- Crème émolliente pour le reste du corps
- Dermocorticoïdes au niveau des plaques hyperpigmentées

✓ Traitement systémique :

- Antibiothérapie générale : amoxicilline protégée : augmentin sachet
1g : 2g/ jr pendant deux semaines



Figure 1 : Sclérodémie induite par la bléomycine chez une fillette de 16 ans



Figure2 : Ulcération suppurée surmontée de quelques croûtes
en regard de la mâchoire inférieure gauche

II. OBSERVATION NUMERO 2 :

Il s'agit de l'enfant M. A. âgée de 15 ans suivie pour Leucémie aigue myéloblastique stade I au centre d'oncologie et d'hématologie pédiatrique.

Elle reçut sa dernière cure de chimiothérapie à base de : Aracytine, daunorubicine intrathécale et méthotrexate le 10/12/2013

La malade fut adressée en consultation de dermatologie pédiatrique en urgence pour apparition **de lésions cutanées diffuses prédominant surtout au niveau des extrémités (tête, cou et membres)** évoluant dans un contexte fébrile et non améliorées sous antihistaminiques.

L'examen général trouve une enfant en assez bon état général, fébrile à 39°, conjonctives légèrement décolorées, avec un poids à 64 kg et une taille de 175 cm

L'examen dermatologique montre :

- **Des lésions papulo-nodulaires rougeâtres, légèrement douloureuses à la palpation et siégeant au niveau de la tête, de la partie supérieure du tronc et du dos ainsi qu'au niveau des membres**
- **Sécheresse cutanée généralisée**
- **Fragilité unguéale**
- **Alopécie du cuir chevelu**

L'examen pleuro-pulmonaire :

- Respiration régulière
- Vibrations vocales bien transmises
- Murmures vésiculaires bien perçus

Examen cardio-vasculaire :

- B1 et B2 bien perçus
- Systole et diastole libres

Examen abdominal :

- Abdomen souple
- Pas de sensibilité ni défense
- Pas de masse palpable ni d'hépto-splénomégalie

Examen articulaire :

- Articulations libres

Examen des aires ganglionnaires :

- ADP lenticulaires sous-maxillaires et cervicales

Au total :

Patiente de 15 ans, suivie au centre d'hémato-oncologie pédiatrique pour leucémie aigue myéloblastique grade I traitée par chimiothérapie et qui a présenté après sa dernière cure de chimiothérapie des lésions cutanées papulo-nodulaires diffuses prédominant au niveau des extrémités avec alopécie et fragilité unguéale.

Le diagnostic le plus probable : [Hydradénite ecchrine](#)

- **Un traitement d'urgence était instauré :**
 - Antiseptique : septéal : 3 x / jour pendant 2 semaines
 - Antihistamique : clartec : 1cp / jour pendant 1 mois
 - Corticothérapie systémique : solupred 20 mg : 3 cp / jour pendant 5 jours
 - Antibiothérapie ; macrolides : josacine : 1 prise / jour pendant 2 semaines
 - Acide fusidique : fucidine crème : 3 x / jour pendant 2 semaines
- **Après 2 semaines de traitement systémique, un relais par voie locale fut démarré :**
 - Corticothérapie locale : Efficort crème à dose dégressive sur 2 semaines
 - Emollient : 3 x / jour pendant deux mois
- **Evolution : Amélioration spectaculaire**
 - Régression des lésions cutanées
 - Amélioration de la sécheresse cutanée
 - Régression de la douleur
 - Repousse des cheveux



Figure 3 : Lésions papulo-nodulaires rougeâtres siégeant au niveau de la tête, de la partie supérieure du tronc

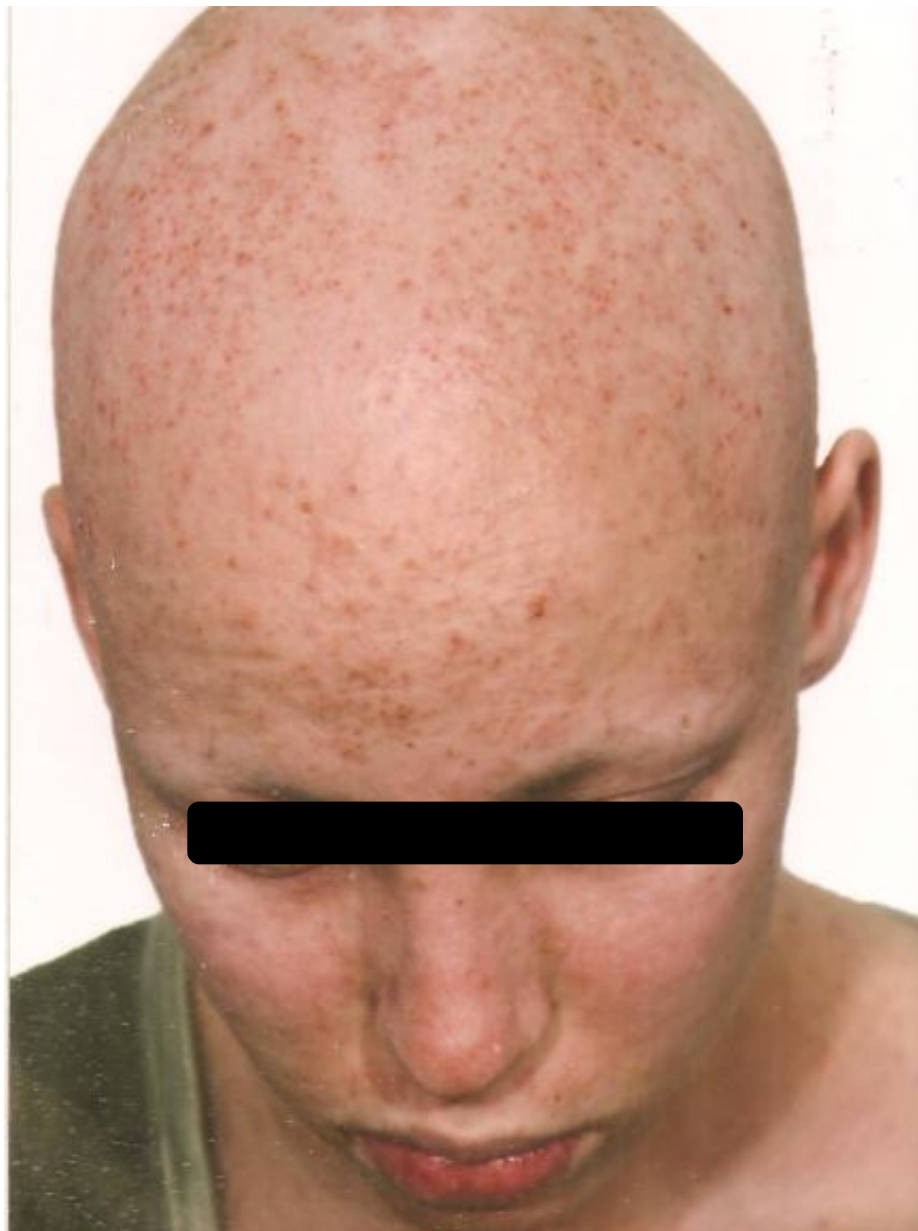


Figure 4 : Lésions papuleuses rougeâtres dont certaines sont excoriées
par le grattage siégeant au niveau de la tête



Figure 5 : Evolution : disparition des lésions et repousse des cheveux

Etude Analytique

I. EMBRYOLOGIE DE LA PEAU^[3] :

La peau résulte de la réunion de deux tissus d'origine embryologique différente :

- L'épiderme : qui provient de l'ectoderme
- Le derme et l'hypoderme : qui proviennent du mésoderme (Figures 6 et 7).

L'embryon n'est tout d'abord couvert que d'une simple assise cellulaire qui devient double entre la cinquième et la septième semaine.

Vers le troisième mois, la couche basale, où se font les divisions cellulaires, se festonne et l'on voit apparaître, dans l'épiderme, en regard de petits bouquets de cellules dermiques, des bourgeons qui vont former les follicules pileux, les glandes sébacées et les glandes sudorales apocrines.

Les glandes sudorales eccrines se formeront à partir du cinquième mois.

Parallèlement, l'épiderme s'épaissit alors que se met en place un système de différenciation qui n'arrivera à maturité qu'après l'accouchement, lorsque l'épiderme sera en contact avec l'air.

Le derme provient de cellules allongées situées entre l'ectoderme et l'endoderme et qui commencent à former le mésoderme dès la deuxième semaine de la vie pour constituer la majorité des organes profonds.

Vers le deuxième mois de la vie fœtale, certaines cellules du mésoderme, situées sous l'épiderme, se mettent à produire une matrice extracellulaire, réticulée puis fasciculée, qui s'organise progressivement pour former la trame fibreuse de collagène du derme. Les fibres élastiques commencent à être synthétisées vers le cinquième mois et se lient aux fibres de collagène.

Parallèlement, les cellules mésenchymateuses se différencient en fibroblastes au niveau du derme et en cellules adipeuses au niveau de l'hypoderme.

Ce dernier commence à se différencier dès le troisième mois.

Certains fibroblastes du derme superficiel se regroupent sous l'épiderme et induisent au niveau de ce dernier la formation progressive des annexes : poils, ongles, glandes sébacées et sudorales.

La formation de la peau repose donc, dès l'origine, sur un dialogue complexe entre deux tissus d'origine embryologique différente, l'ectoderme (épiderme) et le mésoderme.

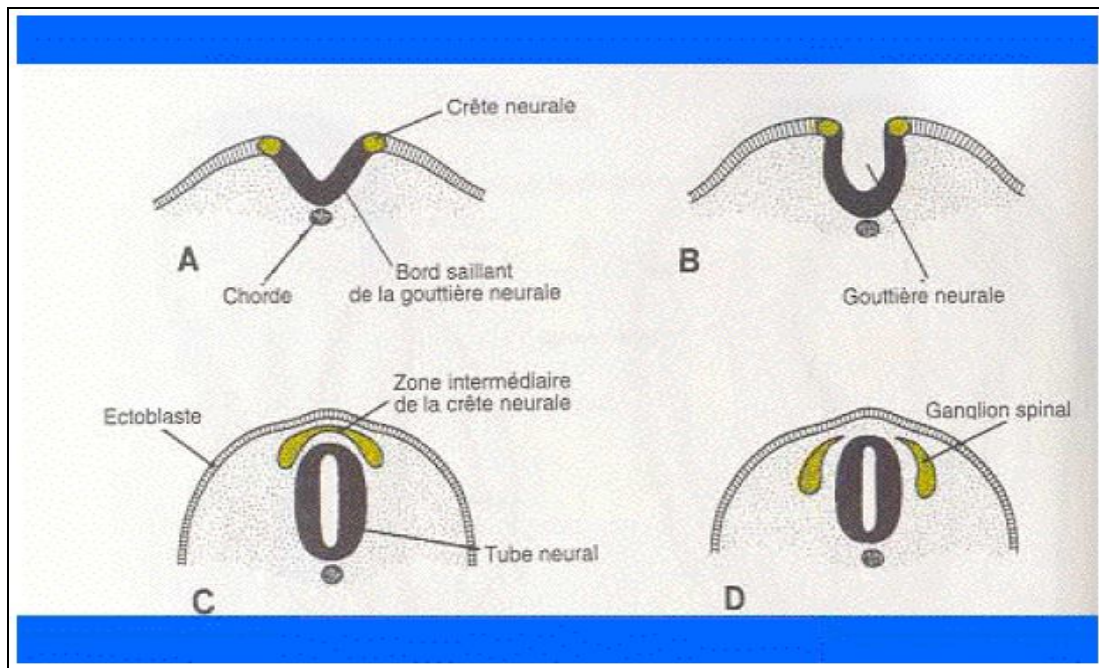


Figure 6 : Schéma montrant le développement embryonnaire

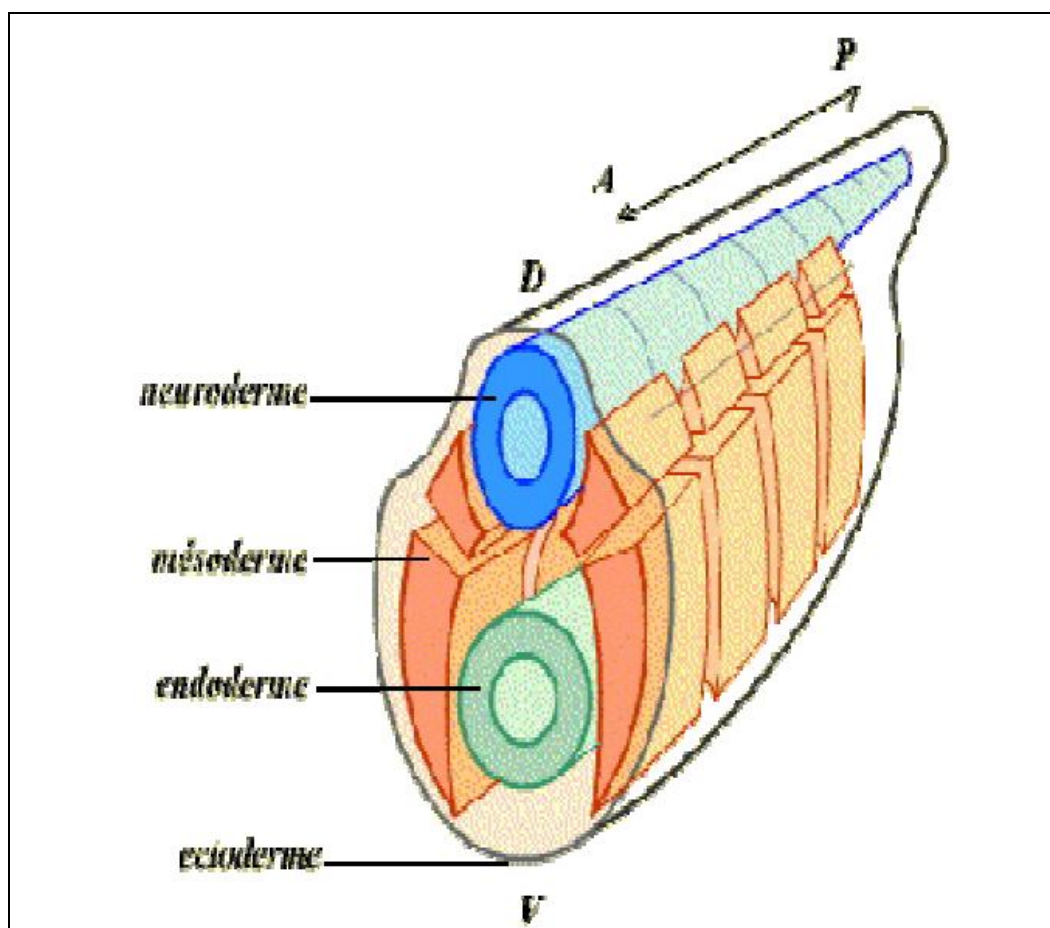


Figure7 : Embryon au stade de bourgeon caudal

II. HISTOLOGIE DE LA PEAU NORMALE^[4] :

L'architecture générale de la peau est la même quelles que soient les variations topographiques : les deux couches principales de la peau (cutis) sont l'épiderme, épithélium multistratifié et le derme, tissu de soutien principalement composé de collagène. Les dermatologues y adjoignent l'hypoderme, ou tissu graisseux, situé immédiatement en dessous du derme et souvent indissociable de celui-ci, tous deux étant d'origine mésodermique. La peau comprend en plus des annexes qui sont les glandes sudorales eccrines et apocrines et les follicules pilosébacés. Les glandes sont classées dans les annexes et ont une structure apparentée aux poils, en particulier en raison de leur contenu en kératine pileuse.^[4]

On distingue deux grands types de peau : la peau glabre, totalement dépourvue de follicules pilosébacés, qui constitue le revêtement des paumes et des plantes, du gland, du clitoris, et de la lèvre vermillon, et le reste des téguments où l'on trouve des follicules de nombre et de taille extrêmement variables. La peau est en continuité avec les muqueuses orales et génitales par l'intermédiaire de zones de transition appelées semi-muqueuses.

L'observation de la peau nécessite la mise en œuvre de différentes techniques de prélèvement, de fixation et de coloration.

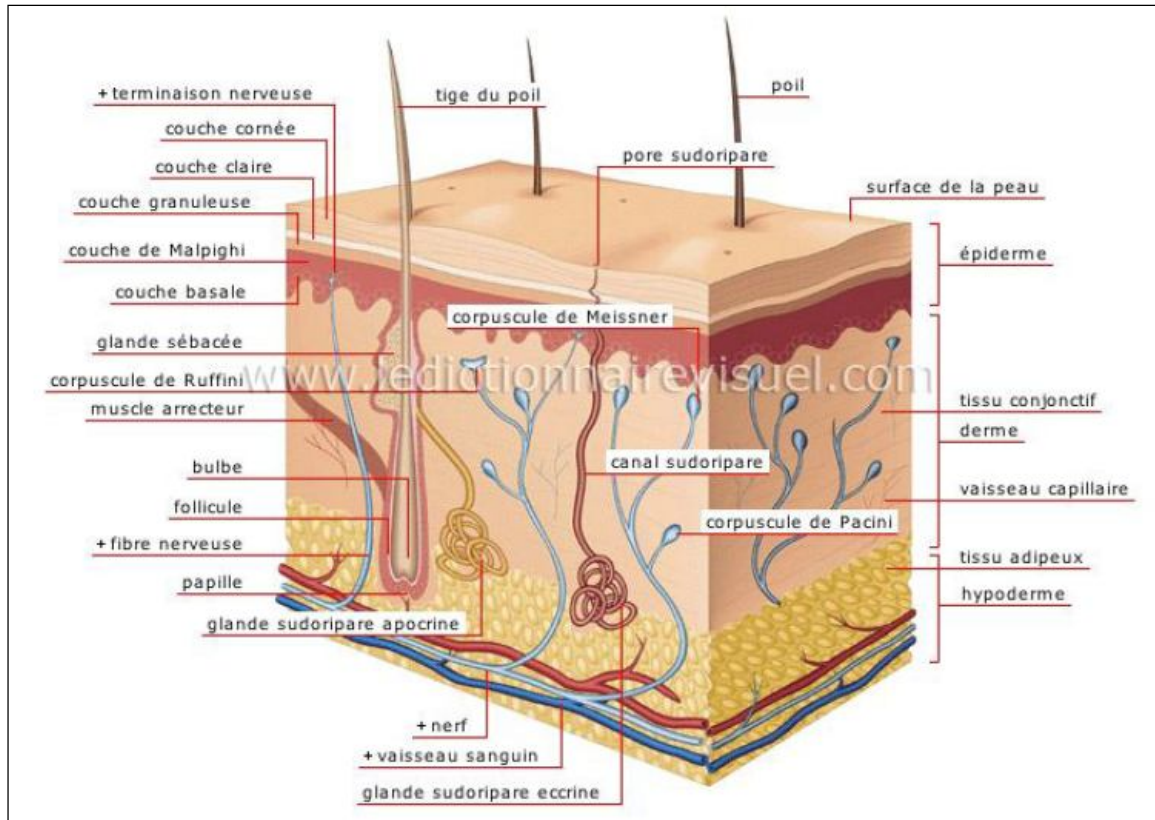


Figure 8 : Coupe schématique de la peau humaine

A. Techniques mises en œuvre en histologie cutanée :

1. Biopsie cutanée :

La qualité du prélèvement est fondamentale pour un examen histologique correct.

La taille du fragment est un élément important, en particulier pour certaines dermatoses inflammatoires.

Les petites pièces prélevées au trépan sont parfois très difficiles à orienter.

Il faut éviter dans la mesure du possible, d'employer les petits diamètres (inférieur à 3mm).

Pour une lésion du visage, le diamètre de 3mm est suffisant pour un diagnostic de tumeur ; au contraire certaines lésions inflammatoires peuvent se révéler difficiles à identifier sur d'aussi petits prélèvements. La pathologie hypodermique exige des biopsies larges (en fuseau), et surtout emportant un fragment important de tissu graisseux, faute de quoi le patient a une cicatrice mais pas de diagnostic.

De même, le choix de la localisation est fondamental : suivant les dermatoses à analyser, on biopsie plutôt au centre (tumeurs, dermatoses inflammatoires) ou à la périphérie de la lésion (dermatoses bulleuses). En raison des variations topographiques normales de la peau, l'indication de l'origine du prélèvement est très importante : ce qui peut apparaître pathologique sur le visage peut être tout à fait normal sur les paumes par exemple.

Sur le plan technique, les biopsies au bistouri ou au trépan sont les meilleurs garants d'une analyse correcte, les biopsies tangentielles ou les curetages empêchant le plus souvent l'examen de toutes les couches de la peau.

Le prélèvement doit être fixé rapidement pour éviter des phénomènes de nécrose cellulaire.

Lors des diverses étapes de la biopsie (anesthésie, prélèvement, découpe de la partie profonde de la carotte, dépôt de la pièce dans le fixateur), on a toujours intérêt à manipuler les tissus avec le plus grand soin. Tous les traumatismes peuvent être la cause d'artefacts⁽⁵⁾ qui vont gêner l'analyse. Ceci est vrai aussi pour les pièces prélevées au bistouri électrique, qui sont bordées par une zone de brûlure ou par des artefacts électriques, que les pathologistes connaissent en général bien. On conseille aussi d'essuyer délicatement le sang qui couvre la pièce avec une compresse.

En histopathologie cutanée, peut-être plus encore que dans la pathologie des autres tissus, les renseignements cliniques sont indispensables à une analyse correcte du prélèvement : l'âge du malade (élément majeur), le siège de la biopsie, l'âge de la lésion et sa description élémentaire sont en effet des éléments fondamentaux du raisonnement en dermatopathologie. Un ou plusieurs diagnostics sont aussi les bienvenus, de façon à permettre une corrélation anatomo-clinique, qui est la base de la démarche diagnostique en dermatologie.

2. Fixation :

Avant de pouvoir être incluse dans la paraffine puis débitée en coupes fines, la pièce doit être fixée dans un liquide adapté ; le temps de fixation dépend bien entendu de l'épaisseur du prélèvement. Le fixateur le plus couramment utilisé par les laboratoires de pathologie est le formol à 10% dans du chlorure de sodium (NaCl) à 0,9%, tamponné pour obtenir un pH voisin de 7. Cette technique permet de plus une bonne conservation des acides nucléiques, ce qui autorise une réutilisation du matériel, même inclus en paraffine, pour des techniques de biologie moléculaire. La solution de formol à 10% peut toutefois geler et entraîner d'importants artefacts dus à la cristallisation, comme des vacuoles intracellulaires^[5]; on utilise dans les pays froids une solution alcoolique de formol à 10% pour éviter le gel du matériel. Le liquide de Bouin, traditionnellement utilisé en dermatopathologie, est de plus en plus abandonné, car il est plus toxique que le formol et altère les acides nucléiques.

Le formol doit être régulièrement renouvelé, faute de quoi il perd ses qualités de fixation. On donne habituellement un délai de conservation de 3 mois pour les flacons préparés d'avance que l'on donne aux cliniciens.

Enfin, il est fondamental de respecter un rapport d'environ dix à 20 fois entre le volume de formol et le volume de la pièce à fixer.

Très souvent, de grandes pièces d'excision sont placées dans un très faible volume de formol, ce qui entraîne une fixation défectueuse.

La fixation doit être au minimum d'une nuit. Les pièces séjournant pendant de très longues durées dans le formol se conservent, mais s'altèrent sensiblement.

Dans des cas très rares, il ne faut pas fixer la pièce, en particulier pour la dihydroxyphénylalanine (DOPA)-réaction.

Enfin, la mise en œuvre des techniques d'immunofluorescence nécessite la congélation des pièces, ou plus facilement la fixation dans le milieu de Michel, qui donne des résultats excellents aussi bien dans l'analyse des infiltrats lymphocytaires que pour la recherche des dépôts d'immunoglobulines (Ig) ou de complément. ^[6]

En effet, les techniques de fixation classiques au formol altèrent les Ig et le complément. Le liquide de Michel contient 55g de sulfate d'ammonium pour 100ml de tampon (citrate de magnésium, sulfate de magnésium, N-éthyl-maléimide). Ce milieu permet d'acheminer les prélèvements vers les laboratoires (une durée de 2 à 10 jours de conservation est possible), mais n'autorise pas une conservation longue comme la congélation à -80°C.

3. Coloration :

La coloration de routine la plus utilisée est l'hématoxyline-éosine (HE) ^[5,7], qui est rapide et permet le plus souvent de distinguer suffisamment les diverses structures pour faire un diagnostic précis. Les noyaux sont colorés en bleu-violet, et le cytoplasme en rose. L'ensemble du tissu conjonctif a une teinte rouge rosé. Certains laboratoires utilisent une triple coloration, hématoxyline-éosine-safran (HES). (Cette abréviation a une signification différente en anglais

: hematoxylin eosin staining). L'adjonction du safran augmente nettement le confort de lecture, en colorant le collagène en jaune orangé. Certains laboratoires d'histopathologie cutanée ou de pathologie générale utilisent une coloration quadrichromique (hématoxyline-éosine-safran-bleu Astra) qui permet d'avoir d'emblée une coloration des mucines^[8]. Les structures riches en mucines apparaissent ainsi immédiatement colorées en bleu (glandes salivaires, cartilage, stroma des tumeurs, cellules mucipares...). Le contraste de quatre couleurs différentes augmente par ailleurs le confort visuel.

Ces colorations de routine sont parfois insuffisantes pour la mise en évidence de structures particulières de la peau. On a alors recours aux colorations dites «spéciales», qui sont extrêmement nombreuses.

4. Techniques immunologiques⁹¹

Les nouvelles techniques d'immunohistochimie et d'immunofluorescence, apparues depuis les années 1980, ont bouleversé la pratique de l'histopathologie, mais sont venues aussi éclairer les notions d'histogenèse ou même compléter les connaissances en matière de structures normales de la peau. Le principe général de ces techniques appliquées à l'histopathologie est l'incubation des lames, provenant de blocs de paraffine ou de prélèvements congelés, avec un anticorps polyclonal ou monoclonal destiné à reconnaître spécifiquement un antigène.

a- Immunohistochimie :

Pour l'immunohistochimie sur coupes paraffinées, diverses techniques de révélation sont utilisées pour mettre en évidence les anticorps fixés sur la lame.

✓ Technique peroxydase-antiperoxydase (PAP)

L'anticorps primaire (spécifique de l'antigène recherché) est révélé par un anticorps anti-Ig, auquel vient se fixer le complexe PAP. La révélation se fait par un chromogène : la présence de la peroxydase lui donne une coloration facile à identifier au microscope optique.

✓ Technique avidine-biotine :

L'avidine a une très forte affinité pour la biotine. On utilise un anticorps primaire marqué à la biotine et un complexe peroxydase-avidine-biotine. L'avidine permet de lier le complexe à l'anticorps fixé au tissu, et la révélation se fait par un chromogène. Cette méthode est aujourd'hui l'une des plus utilisées en raison de sa relative simplicité et de sa fiabilité. Des kits prêts à l'emploi sont disponibles commercialement.

✓ Technique phosphatase alcaline-antiphosphatase alcaline (APAAP) :

Elle nécessite des anticorps monoclonaux. Le premier se fixe au tissu et il est révélé par un anticorps polyclonal de lapin. Le complexe enzymatique permet de révéler la réaction grâce à de la fuch sine et à un sel de naphthol. La révélation du complexe antigène-anticorps donne une couleur rouge intense. Cette technique est plus sensible que la méthode PAP.

✓ Technique « immunogold silver staining » (IGSS)

L'anticorps primaire est révélé par des particules d'or de 5nm couplées à un anticorps de souris anti-IgG. L'or n'est pas visible directement mais sert à réduire des ions argent en argent métal qui peut ensuite être plus facilement visible. La sensibilité de cette méthode est supérieure à la technique PAP.

Ces techniques peuvent être couplées pour faire des doubles marquages.

b- Immunofluorescence :

On applique ici encore un anticorps spécifique de la structure à révéler, et la révélation se fait par un marqueur fluorescent. Ceci nécessite un microscope à fluorescence. Les techniques d'immunofluorescence sont tout particulièrement appliquées à l'étude des antigènes de la jonction dermoépidermique et des dépôts pathologiques qui peuvent s'y associer^[10].

c- -Anticorps :

Les anticorps utilisés dans ces deux méthodes sont extrêmement nombreux. Chaque année, de nouveaux anticorps sont mis à la disposition des pathologistes, avec des indications nouvelles de plus en plus spécifiques : il s'agit d'une aide très précieuse au diagnostic.

Concernant la peau normale, les immunomarquages permettent de mettre en évidence des cellules difficilement observables en coloration traditionnelle, comme les cellules dendritiques de l'épiderme (cellules de Merkel, cellules de Langerhans). La connaissance des déterminants antigéniques normaux marqués par ces anticorps est extrêmement importante pour l'interprétation des immunomarquages, ne serait-ce que pour disposer d'un témoin positif au sein de la coupe à examiner. Par exemple, lors d'un marquage de la protéine S100, les cellules de Langerhans et les filets nerveux sont colorés et peuvent montrer que la technique a fonctionné. La spécificité de ces marquages est toutefois toujours assez large et il faut interpréter les résultats avec prudence, la positivité d'un marquage isolé ne pouvant faire office de preuve diagnostique dans la majorité des situations.

Parmi les anticorps disponibles, ceux qui sont dirigés contre les cytokératines (CK), et plus généralement contre les filaments intermédiaires du cytosquelette, ont acquis une importance considérable en raison de leur spécificité tissulaire. Les CK ne sont en effet exprimées que par des cellules épithéliales^[11], et les anticorps dirigés contre les 20CK épithéliales (par opposition aux CK pilaires) permettent de reconnaître l'origine épithéliale d'une tumeur indifférenciée par exemple, mais aussi de déterminer des patrons d'expression tout à fait particuliers pour les diverses structures de la peau normale^[12]. Les CK diffèrent selon les couches de l'épiderme, en fonction du stade de maturation des kératinocytes, de même que les glandes sudorales et les follicules pilaires ont aussi un patron d'expression qui leur est propre, différent de celui de l'épiderme interannexiel.

Quelques exemples d'application des immunomarquages à la peau normale et aux tumeurs cutanées :

- Anticorps anti-CK :
 - CK « large spectre » : tout l'épiderme et les annexes ; l'anticorps antikératines KL1 (mmunotech) ne marque pas les cellules basales, contrairement à l'anticorps antikératines large spectre Dako ;
 - CK dites de bas poids moléculaire (CK7,8,17,18,19) : glandes sudorales, glandes sébacées. La cytokératine 7 est le meilleur marqueur des cellules de Paget, mais les cellules de Merkel normales et les cellules de Toker (cf infra) l'expriment aussi^[13] ;
 - CK20 : dans la peau, elle est assez spécifique de la cellule de Merkel. Cette CK est mise en évidence dans les carcinomes neuroendocrines ;

- Autres anticorps dirigés contre des filaments intermédiaires :
 - Vimentine : cellules mésenchymateuses du derme, mélanocytes ;
 - Desmine : cellules musculaires (muscles piloarrecteurs, dartos) ;
alpha-actine musculaire lisse : muscles, parois vasculaires, myofibroblastes ;
 - -Neurofilaments : tissu nerveux ;
- Anticorps divers d'usage très courant :
 - antiantigène carcinoembryonnaire : glandes apocrines et eccrines, tumeurs annexielles ;
 - antiénolase neurone-spécifique : cellules de Merkel, tissu nerveux, carcinome neuroendocrine ;
 - antiprotéine S100 : cellules de Langerhans et cellules dendritiques du derme, cellules eccrines et apocrines sécrétrices, nerfs, mélanocytes, cellules graisseuses ;
 - antifacteur VIII et anti-CD31 : cellules endothéliales ;
 - Anti-CD34 : cellules endothéliales, tumeur de Darier-Ferrand

B. Aspects histologiques de la peau normale (fig. 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32)

1. Epiderme interfolliculaire :

L'épiderme est la couche la plus superficielle de la peau, et est décrit comme un épithélium malpighien pluristratifié kératinisant. La population cellulaire de l'épiderme est hétérogène : la grande majorité des cellules est constituée par les kératinocytes à divers stades de leur maturation, associés à des cellules dendritiques résidentes de l'épiderme et de façon plus occasionnelle à des cellules d'origine sanguine

❖ Architecture générale de l'épiderme :

On peut séparer l'épiderme des couches successives qui se différencient par leur aspect morphologique : le stratum basal (ou couche basale), qui repose sur la membrane basale à la jonction dermo-épidermique, le stratum spinosum (ancien corps muqueux de Malpighi), le stratum granulosum (ou couche granuleuse), le stratum lucidum, et enfin, tout à fait en surface, le stratum corneum (ou couche cornée). La première description de l'épiderme est due à Malpighi, qui l'avait divisé en deux couches : la partie externe faite de cellules sans noyau, et la partie profonde faite de cellules vivantes. Le stratum spinosum a ainsi été baptisé « corps muqueux de Malpighi », en hommage à cette description princeps.

A sa face profonde, l'épiderme n'a pas un aspect rectiligne, mais est au contraire constitué d'une alternance de crêtes épidermiques qui semblent plonger dans le derme sous-jacent, et qui sont séparées les unes des autres par les

papilles dermiques. L'épiderme est en réalité déprimé à sa partie inférieure par les papilles dermiques, sortes de cônes arrondis recouverts par l'épiderme suprapillaire^[23].

L'utilisation de bromure de sodium et l'examen en microscopie électronique à balayage ont permis de montrer des papilles dermiques. Toute cette face inférieure est aussi tapissée de petits prolongements cytoplasmiques qui forment de petites « racines » ou pédicelles d'insertion, permettant ainsi d'augmenter la cohésion dermoépidermique^[14].

Ces prolongements cytoplasmiques sont particulièrement visibles, même en microscopie optique, dans les parties latérales des crêtes épidermiques, alors qu'au sommet de ces crêtes ils sont beaucoup plus rares. Les kératinocytes basaux peuvent ainsi être considérés comme des cellules d'ancrage dans les zones latérales des crêtes.

A la partie superficielle de l'épiderme, on trouve de multiples orifices correspondant aux ostia des follicules pileux et des glandes sudorales eccrines. De plus, il existe dans les zones palmoplantaires des sillons qui constituent les dermatoglyphes. Les couches successives de l'épiderme sont aussi traversées par la partie acroannexielle des follicules pilosébacés et des canaux excréteurs eccrines.

L'épiderme interpapillaire a une épaisseur moyenne de 100µm, mais il peut varier de 50µm aux paupières et aux organes génitaux, à près de 1mm dans les zones palmoplantaires.

❖ **Kératinocytes du stratum basal :**

Les kératinocytes de la couche profonde de l'épiderme ont une forme cubique ou cylindrocubique et sont implantés perpendiculairement sur la membrane basale ; ils y sont étroitement engrenés par les pédicelles d'insertion. Leur largeur moyenne est d'environ 6µm. Ces cellules sont plus basophiles que les kératinocytes des couches supérieures et ont une disposition en «palissade», du fait de leur alignement régulier. Le noyau est dense, ovalaire ou allongé, et le cytoplasme peu abondant ; outre sa coloration basophile, on peut y trouver des grains de mélanine, ainsi que des faisceaux de filaments périnucléaires, parallèles à l'axe de la cellule (filaments spiralés de Herxheim) qui sont en fait des éléments du cytosquelette. Les grains de mélanine se disposent souvent au sommet du cytoplasme, formant une structure en chapeau supranucléaire.

Ce sont les cellules basales qui assurent le renouvellement de l'épiderme : on y trouve ainsi fréquemment des mitoses principalement au sommet des crêtes épidermiques. Les mitoses ne sont toutefois pas exclusivement observées dans la couche basale.

Après division, l'une des cellules filles va entamer son processus de différenciation et migrer vers les couches suprabasales : elle desquame dans un délai moyen de 4 semaines. Les cellules basales expriment une combinaison caractéristique de CK : le couple 5, 14.

❖ **Kératinocytes du stratum spinosum :**

Les cellules sont plus volumineuses (10 à 15 μm) dans cette couche et ont un aspect polyédrique. Le cytoplasme est moins dense que celui des couches basales; le noyau est vésiculeux et renferme habituellement deux nucléoles bien visibles. Au sein du cytoplasme, on peut observer, même en microscopie optique, le réseau de tonofibrilles qui se fixent à proximité de la membrane, dans les zones où l'on trouve les desmosomes; ces tonofibrilles sont constitués de tonofilaments visibles en microscopie électronique.

On trouve habituellement cinq ou six couches de kératinocytes polyédriques dans le stratum spinosum. Cette couche cellulaire est appelée ainsi en raison de l'aspect particulier des espaces intercellulaires, souvent particulièrement bien visibles même en microscopie optique : on y observe des ponts intercellulaires qui semblent hérissier les cellules d'épines. Cet aspect morphologique particulier donne l'impression que des filaments unissent les cellules les unes aux autres en traversant leurs membranes respectives. Les kératinocytes ont en fait de multiples prolongements cytoplasmiques papillaires ou digitiformes qui entrent en contact avec des structures similaires d'une cellule voisine. Les zones de contact étroit sont les desmosomes. On trouve en moyenne trois desmosomes pour 2 μm de membrane. Les espaces intercellulaires sont légèrement colorés par le PAS (periodic acid Schiff) ou le bleu Alcian, témoignant de leur contenu en mucopolysaccharides acides (glycosaminoglycanes) ou neutres.

Sur le plan CK, plus on monte dans le stratum spinosum, plus l'expression des kératines 5, 14 diminue, alors que celle des kératines 1, 10, 11 augmente.

❖ **Kératinocytes du stratum granulosum :**

Les cellules changent de forme et deviennent ici plus aplaties, avec un diamètre horizontal de 25µm. Cette couche cellulaire tire son nom des grains de kératohyaline très caractéristiques présents dans les kératinocytes : ce sont des granulations très denses, basophiles, de 1 à 2 µm de diamètre, dispersées dans tout le cytoplasme^[15]. Les desmosomes sont beaucoup moins visibles, ainsi que l'appareil tonofilamentaire. Ces changements de morphologie traduisent les modifications structurelles et biochimiques qui caractérisent la kératinisation ; les grains de kératohyaline contiennent un précurseur de la filaggrine. La transformation en filaggrine a lieu lors de la transition morphologique de la cellule granuleuse vers la cellule cornée.

Il existe en plus dans ces cellules des grains dits lamellaires ou corps d'Odland, encore appelés kératinosomes, qui vont fusionner avec la membrane et déverser leur contenu dans l'espace intercellulaire. Ils contiennent des hydrolases, des sucres liés à des lipides ou à des protéïnes, et des stérols libres. On trouve dans l'espace intercellulaire du stratum granulosum ces stérols et ces sucres. Les corps d'Odland apparaissent dans le haut du stratum spinosum, dans la région périnucléaire, et ils n'existent plus dans la couche cornée.

La couche granuleuse est faite d'une à cinq couches de cellules, et son épaisseur est proportionnelle à l'épaisseur totale de l'épiderme.

Les CK 1, 10 et 11 sont exprimées dans cette couche.

❖ **Kératinocytes du stratum lucidum :**

Cette couche n'est pas toujours bien visible sur les coupes, mais elle apparaît nettement dans les zones palmoplantaires (une à quelques couches cellulaires). Il s'agit d'une zone de transition entre les cellules granuleuses et les cornéocytes. Les cellules y sont brillantes, très claires et aplaties. Cette couche est éosinophile et homogène, contrairement au stratum corneum qui est plus aéré.

Les cellules peuvent encore contenir un noyau ou un reste nucléaire pycnotique. Pendant cette transformation morphologique et biochimique, la cellule perd une grande partie de son contenu en eau, son noyau, et une grande partie de ses organelles cytoplasmiques. Les filaments de kératine, partie intégrante du cytosquelette, vont persister et constituent près de 80% du contenu de la cellule cornée.

Les cellules du stratum lucidum contiennent des granulations lipidiques correspondant aux lipides contenus dans les corps d'Odland.

❖ **Kératinocytes du stratum corneum : cornéocytes :**

Cette couche comprend quatre à huit couches de cellules lamelleuses anucléées et aux limites cytoplasmiques indistinctes. La taille d'un cornéocyte est de 30 à 35µm et sa forme est grossièrement hexagonale. Les cornéocytes les plus superficiels se détachent du stratum corneum et desquament. On parle parfois de stratum disjunctum pour désigner la partie la plus superficielle de l'épiderme. La couche entière apparaît éosinophile, très contrastée par rapport au stratum granulosum très basophile.

La couche cornée est très épaisse dans les zones palmoplantaires, et on y distingue bien les membranes cytoplasmiques des cornéocytes. Dans les autres zones du tégument, l'aspect est celui d'une structure plus aérée ou tressée, et on distingue mal les contours de chaque cellule. Il s'agit en fait d'artefacts de fixation : les divers composants des cornéocytes disparaissent avec le formol ou l'éthanol lors des multiples bains nécessaires à la préparation technique de la coloration. Les cornéocytes peuvent contenir des grains de mélanine, surtout chez les sujets à peau noire.

❖ **Membrane basale** :[16, 17]

Les connaissances en matière de structure de la membrane basale ont énormément progressé depuis les 20 dernières années, et dépassent de loin la simple observation morphologique. L'étude des maladies bulleuses en particulier a fait apparaître de nombreuses protéines qui en sont des constituants majeurs.

En microscopie optique, la membrane basale est une lame continue intercalée entre les cellules de la couche basale et le derme. Elle est particulièrement bien visible à la coloration au PAS, en raison de sa richesse en mucopolysaccharides neutres. Son épaisseur normale est de 1 à 2µm, ce qui représente environ 20 fois l'épaisseur de la membrane basale réelle. En effet, la coloration au PAS révèle, en plus de la membrane elle-même, la zone fibreuse sous-jacente. On y trouve aussi des fibres de réticuline, qui peuvent être mises en évidence par des techniques d'argentation : elles apparaissent comme une rangée discontinue de virgules situées sous le pôle basal des kératinocytes basaux^[14]. Ces fibres semblent être formées de collagène de type I et III,

nouvellement synthétisé. Cette membrane a une fonction très importante dans l'intégrité de l'épiderme. Quand elle est lésée, on voit apparaître des phénomènes de souffrance des cellules basales, ainsi qu'une incontinence pigmentaire.

❖ **Cellules de Langerhans :**

Il s'agit de cellules dendritiques présentes dans l'épiderme, mais aussi dans le derme. Seuls la microscopie électronique et les immunomarquages permettent de les identifier formellement. On peut toutefois les reconnaître en microscopie optique : elles ont un cytoplasme pâle, moins coloré que celui des kératinocytes adjacents, leur contour nucléaire est découpé et moins régulier, et leur noyau est plus dense. Elles n'ont ni tonofilaments, ni desmosomes qui les unissent aux cellules voisines. Ces cellules expriment la protéine S100, les molécules CD1a, CD1c et CD4, ainsi que les molécules de classe I et II du système majeur d'histocompatibilité. En microscopie électronique, les granules de Birbeck permettent de les reconnaître avec certitude : il s'agit de bâtonnets terminés par une vésicule, réalisant une image en « raquette » ; Ces cellules ont une origine médullaire et sont libres et mobiles.

En pratique courante, l'immunomarquage de la protéine S100 permet de les révéler très facilement, bien que ce marquage ne soit pas spécifique ; le CD1a permet une identification plus précise et surtout la distinction avec les mélanocytes. Leur densité varie de 100 à 1000 /mm² suivant les zones de l'organisme ; la densité maximale est observée dans les muqueuses orales et génitales. Elles représentent environ 2 à 4% de la totalité des cellules de l'épiderme.

Leur fonction principale est la présentation antigénique aux lymphocytes [18].

On trouve dans l'épiderme des cellules dites indéterminées, qui ont les mêmes caractéristiques ultrastructurelles que les cellules de Langerhans mais n'ont pas encore acquis de granules de Birbeck.

❖ **Mélanocytes :**

Les mélanocytes sont aussi des cellules dendritiques de l'épiderme qui n'appartiennent pas au contingent épithélial : ils dérivent de la crête neurale. Ils sont facilement identifiables en microscopie optique par leur cytoplasme très clair et leur petit noyau dense, assez fortement coloré par l'hématoxyline (cellules claires de Masson). Ils sont disposés dans la couche basale, entre deux kératinocytes basaux. Leur nombre moyen observé sur une coupe histologique est d'environ un mélanocyte tous les dix kératinocytes. Ceci n'est pas toujours vérifié car, suivant la fixation et les techniques de coloration, les mélanocytes apparaissent plus ou moins clairs et sont parfois difficiles à reconnaître. La coloration de Fontana permet de les identifier aisément : Ils sont fortement chargés en mélanine et ont des dendrites bien visibles ; la mélanine est en effet argentaffine.

Les grains de mélanine sont aussi visibles en coloration conventionnelle, soit dans les mélanocytes, soit dans les kératinocytes voisins, et ceci d'autant plus facilement que le sujet a une peau foncée. La DOPA-réaction permet aussi une révélation des mélanocytes, mais doit être réalisée sans fixation préalable de la pièce. Il s'agit d'une réaction enzymatique calquée sur la formation

physiologique de mélanine : la DOPA est transformée en DOPA-mélanine colorée en noir aux endroits où la tyrosine est présente. Cette réaction permet de distinguer les formes tyrosinase positive et tyrosinase négative de l'albinisme. En raison de la distribution spatiale relativement régulière de ces mélanocytes, chacune de ces cellules prend en charge une « unité de mélanisation » composée de 36 kératinocytes voisins auxquels le mélanocyte transfère sa mélanine, sous forme d'organites cytoplasmiques appelés mélanosomes. Le transfert se fait principalement vers les kératinocytes basaux, mais aussi vers ceux du stratum spinosum. Plus la peau est foncée, plus on trouve de mélanosomes haut situés dans l'épiderme.

Le mélanocyte subit de nombreuses transformations morphologiques et biochimiques lors de l'exposition solaire : la taille de la cellule et son activité métabolique augmentent. La densité de mélanocytes varie de 2000 / mm² sur la face à 800 / mm² sur le tronc.

Les mélanocytes expriment la protéine S100 et la vimentine, mais pas les CK.

❖ Cellules de Merkel ^[19] :

Elles sont présentes le plus souvent dans la couche basale et sont impossibles à distinguer des mélanocytes, puisqu'elles apparaissent aussi avec un cytoplasme clair en coloration conventionnelle. Elles sont irrégulièrement distribuées dans l'épiderme et la muqueuse orale, et sont parfois groupées dans les zones sus-jacentes au disque pileux ou « Haarscheibe »^[20]. On peut les reconnaître en microscopie électronique par la présence de granules ronds très

denses aux électrons. Elles ont des filaments cytoplasmiques et quelques desmosomes qui les unissent aux kératinocytes voisins. Elles entretiennent des rapports étroits avec des terminaisons nerveuses intraépidermiques et constituent ainsi de probables mécanorécepteurs^[21]. Leur pôle basal peut être révélé par une coloration argentique et a été appelé « disque merkélien ».

Ces cellules sont de nature épithéliale, ainsi qu'en témoigne l'expression très spécifique de la CK-20, et qui permet de les révéler en immunomarquage. Elles expriment aussi l'énolase neuronale spécifique et ont une fonction neurosécrétoire.

❖ Cellules claires du mamelon :

En 1970, Toker a observé la présence de grandes cellules claires dans près de 10% des mamelons⁽¹⁷⁾, sans qu'aucun lien ne puisse être établi avec une maladie cancéreuse associée. Ces cellules forment parfois des ébauches de structures canalaire au sein de l'épiderme mais ne sont pas en continuité avec les canaux galactophores ou les structures sudorales. Leur nature précise est inconnue. La découverte de ces cellules ne doit pas faire poser par excès le diagnostic de la maladie de Paget^[22, 23].



Figure 9 : Vue d'ensemble de la peau du front visualisant l'épiderme, le derme et l'hypoderme, surmontant le muscle peaucier (hématoxyline-éosine-safran x 4)

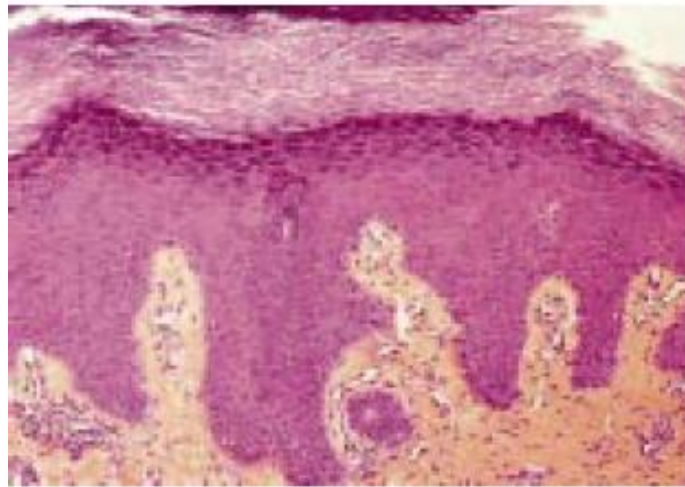


Figure 10 : Vue d'ensemble de l'épiderme visualisant la couche granuleuse (hématoxyline-éosine-safran, x 25)

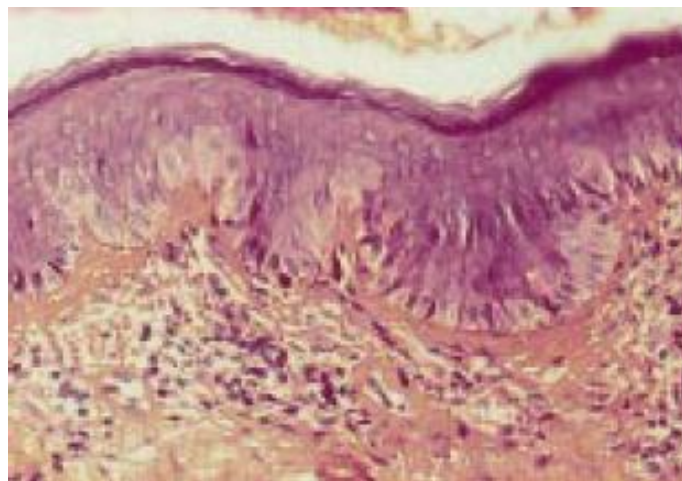


Figure 11 : Cellules basales claires (hématoxyline-éosine-safran, x 64)

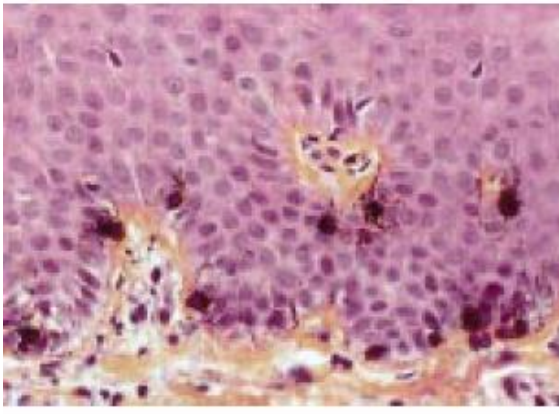


Figure 12 : Visualisation des mélanocytes de la couche basale (DOPA-réaction, X 160)

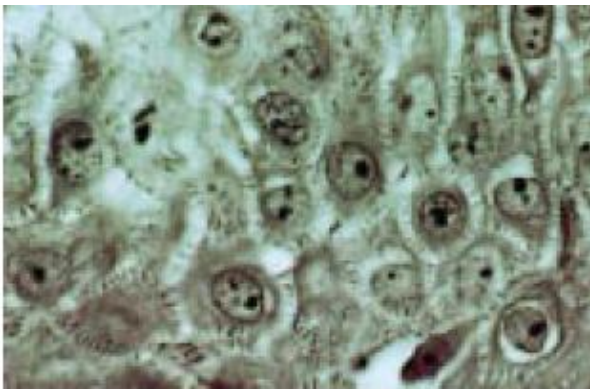


Figure 13 : « Filaments intercellulaires » du stratum spinosum (hématoxyline de Heidenhain, X 400)

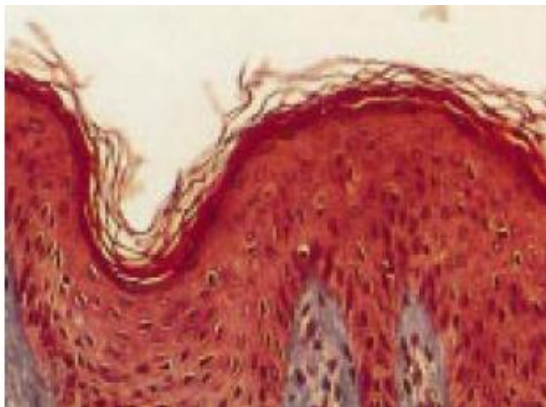


Figure 14 : Stratum corneum et stratum disjunctum, aspect en filet (trichome de Masson, x 64)

2. Annexes épithéliales de la peau :

On en distingue trois types : les follicules pilosébacés auxquels sont annexés les muscles lisses pilomoteurs, les glandes sudorales eccrines et apocrines, et enfin les ongles.

❖ Follicules pilosébacés :

Il existe différents types de poils.

- Les *poils terminaux* longs et solides sont pigmentés et parfois pourvus d'une médulla : ce sont les poils de la barbe, les cheveux et les poils génitaux et axillaires.
- On y oppose les *duvets*, plus fins, moins durs, moins pigmentés et dépourvus de médulla.
- Il existe aussi des *poils intermédiaires*.

Sur le tronc et les membres, les follicules sont groupés en triades.

Les poils sont implantés obliquement, et on appelle la face qui forme un angle obtus avec l'épiderme, le versant postérieur. A sa phase de croissance (phase anagène), le follicule est implanté dans la graisse ou à la jonction dermo-hypodermique. La partie visible du follicule est en fait la tige pileuse. Plus en profondeur, celle-ci est entourée de ses gaines auxquelles est annexée la glande sébacée.

A sa partie profonde, le follicule comporte une partie renflée, le bulbe, qui est surmonté d'un léger rétrécissement appelé collet inférieur. Le muscle pilomoteur s'insère immédiatement au dessus, sur le versant postérieur du

follicule et sur un renflement épithélial appelé bulge. Entre le bulge et la confluence du follicule avec le canal sébacé, s'étend l'isthme, partie cylindrique centrale du follicule. Le confluent avec la glande sébacée est marqué par un second rétrécissement ou collet supérieur. Le segment supérieur du follicule est l'infundibulum, terminé par l'ostium folliculaire qui en constitue l'embouchure à la surface épidermique. Le follicule traverse l'épiderme, et est constitué dans cette zone (canal pileaire) de ses propres cellules annexielles.

Dans le follicule, on trouve deux types de kératinisation : dans l'infundibulum, la gaine folliculaire externe kératinise sur un mode épidermique, alors que dans l'isthme, la kératinisation est de type trichilemmal ^[24]. Elle se fait sans passage par une couche granuleuse, mais elle se traduit au contraire par l'apparition de grandes cellules homogènes qui ne contiennent pas de grains de kératohyaline. En effet, dans l'isthme, la gaine folliculaire interne a pratiquement disparu. On retrouve ce type de kératinisation dans les kystes trichilemmaux.

✓ Bulbe :

Il est constitué de la matrice pileaire, creusée à sa partie inférieure par la papille pileaire. Celle-ci contient du tissu conjonctif, des vaisseaux et des fibroblastes particuliers dits fibroblastes papillaires.

L'interaction entre ces deux zones est d'une importance majeure pour la croissance du poil ^[25, 26]. La matrice est constituée de trois zones superposées : la zone féconde profonde, la zone des mélanocytes et la zone kératogène.

✓ Gaine folliculaire :

Le follicule est un cylindre formé de l'emboîtement de multiples couches cellulaires concentriques.

- Gaine folliculaire externe ou trichilemme :

Elle est entourée à sa partie externe d'une épaisse gaine conjonctive, richement vascularisée et innervée, et est séparée de celle-ci par une membrane basale colorable au PAS. Les cellules de la gaine externe sont claires, de grande taille et riches en glycogène. Cette gaine est en continuité avec l'épiderme et s'amenuise du haut vers le bas, pour disparaître dans la région suprabulbaire.

- Gaine folliculaire interne :

Elle est composée de trois couches concentriques :

- La couche de Henlé, faite d'une couche de cellules covoïdales riches en granules de trichohyaline, bien visibles en coloration à la rhodamine B, kératinisant précocément le collet inférieur ;
- La couche d'Huxley, faite d'une ou deux couches de cellules plus volumineuses et se kératinisant plus haut ;
- La cuticule de gaine, faite d'une couche de cellules aplaties. Elle est hyalinisée dès le début de l'isthme.

La gaine interne s'amenuise de bas en haut, contrairement à la gaine folliculaire externe. Dès le milieu de l'isthme, les diverses couches sont confondues en une seule couche hyaline, fuchsinophile, qui disparaît à la hauteur de l'isthme.

La gaine folliculaire externe exprime les CK 5, 6, 14 et 15, ainsi que les kératines 16 et 17 dans toute la partie située sous l'infundibulum.

A partir de celui-ci, le profil d'expression est comparable à celui de l'épiderme (kératines 1, 5, 10 et 11). La partie inférieure de la gaine interne exprime les kératines 8, 18 et 19, en particulier dans les zones de grande prolifération cellulaire de la matrice.

On distingue de plus une couche particulière, appelée *companion layer*, et située entre les cellules covoïdales de la gaine externe et celles de la gaine interne, sur une hauteur allant du bulbe à l'isthme. Cette couche peut être révélée spécifiquement en hybridation de la cytokératine K6hf^[27].

✓ Tige pileuse :

Elle a trois couches : une cuticule superficielle faite de lamelles cornées qui se recouvrent comme des tuiles plates, un cortex ou écorce composé de cellules nucléées, et une moelle ou médulla centrale constituée de grandes cellules plus lâches souvent disjointes par de petites bulles d'air. La tige est étroitement liée à la gaine folliculaire interne dans la partie inférieure du follicule et ne s'en détache qu'à la hauteur de l'isthme. La tige pileuse exprime des CK pileuses, avec un patron d'expression tout à fait spécifique. Ces kératines sont numérotées de hHa1 à hHa8 (au total 9 human hair keratin acid 1 à 8, avec hHa3I et II) et de hHb1 à hHb6 (au total six human hair keratin basic 1 à 6)^[28].

✓ Glande sébacée :

C'est une glande multilobée à sécrétion holocrine. Tous les poils sont pourvus d'une glande sébacée à leur partie postérieure. On peut trouver des glandes sébacées isolées sous forme de grains de Fordyce sur la lèvre vermillon, sur le gland, sur la partie interne du prépuce, sur les petites lèvres et sur la marge anale.

Les glandes de Meibomius des paupières en sont un équivalent. Le plus souvent, la glande est constituée de plusieurs lobules qui convergent vers un canal excréteur unique, lequel rejoint les gaines folliculaires à la hauteur du collet supérieur, entre l'isthme et l'infundibulum. Chaque lobule sébacé a une couche externe de cellules cuboïdales très basophiles dans lesquelles on ne trouve pas de vacuoles lipidiques. Plus au centre, les cellules sont très volumineuses, claires, et ont un noyau central entouré de vacuoles claires. Cet aspect en microscopie optique est dû à la disparition des lipides. Les cellules se désintègrent progressivement au voisinage du canal excréteur et y libèrent leur contenu, ce qui définit la sécrétion holocrine. On peut parfois observer des amas de gouttelettes lipidiques dans le canal excréteur. Les glandes sébacées ont un patron d'expression de kératines particulier : on y trouve les kératines 4, 5, 6, 14, 15, 16, 17 pour la partie sécrétrice, et un patron d'expression « épidermique » pour le canal excréteur (kératines 1, 5, 10, 11).

La taille de la glande sébacée est tout à fait indépendante de celle du follicule. On distingue ainsi trois types de follicules :

- Les *follicules terminaux* à poils épais et ronds, pourvus d'une glande sébacée rudimentaire ;
- Les *follicules lanugineux* qui produisent le duvet. Ils sont les principaux producteurs de sébum de la peau. Certains follicules lanugineux du visage sont appelés « poils à manteaux », car ils ont des glandes sébacées rudimentaires disposées tout autour du collet ;
- Les follicules sébacés, caractérisés par un infundibulum profond traversé par un poil rudimentaire. Leurs glandes sébacées sont très larges et débouchent par plusieurs canaux dans la partie basse de l'infundibulum. On les trouve sur le visage et sur le haut du tronc. Ils sont le siège des lésions élémentaires de l'acné.

✓ Muscle pilomoteur ou piloecteur (ou encore horripilateur) :

C'est un muscle lisse qui s'insère sur le follicule à la hauteur du bulge par un petit tendon élastique, et d'autre part dans le derme papillaire en arrière de l'ostium folliculaire. Il semble souvent isolé dans le derme en raison des artefacts de la coupe. Il est coloré en rouge vif en HES.

✓ Disque pileux ou « Haarscheibe » :

Il est situé en arrière du poil et constitue un organe tactile particulièrement riche en cellules de Merkel. On le trouve habituellement dans l'épiderme entre l'achrotrichium et l'insertion dermique du muscle pilomoteur. La kératine 17 est exprimée dans toute la zone du disque pileux ^[29].

✓ Cycle du follicule :

La morphologie du follicule pileux change en fonction des étapes du cycle pileux (phase catagène ou phase d'involution et phase télogène ou phase terminale). Un nouveau follicule se forme lors du cycle suivant à partir des cellules souches situées dans le *bulge*, qui permettent de reconstituer une nouvelle matrice. Il ne faut pas confondre ces cellules souches avec les cellules germinatives du bulbe qui permettent la croissance du follicule reconstitué.

❖ **Appareils sudoraux :**

On distingue les glandes sudorales eccrines, présentes sur tout le revêtement cutané, et les glandes sudorales apocrines, que l'on trouve uniquement dans certains territoires et dont la sécrétion est sous contrôle hormonal.

✓ Glandes sudorales eccrines^[30]:

Leur densité est de 100 à 200 glandes / cm² et est maximale sur les paumes et les plantes (300 /cm²). Leur partie sécrétrice, ou glomérule sudoripare, se trouve profondément située dans la partie haute de l'hypoderme ou à la jonction dermohypodermique comme le follicule pileux. Le glomérule sudoral est un acinus pelotonné : la partie sécrétrice proprement dite est une glande tubuleuse à extrémité borgne, constituée de deux types cellulaires. Les cellules périphériques sont claires, riches en glycogène et implantées sur une membrane basale épaisse, doublée à l'extérieur de quelques cellules myoépithéliales. On trouve ensuite des cellules sombres orientées vers la lumière de la glande et riche en mucopolysaccharides acides. La sueur s'élimine par de petits canalicules intercellulaires vers la lumière. Le tiers terminal du peloton sudoral

fait partie du canal excréteur, connecté à la partie sécrétante par une petite dilatation, l'ampoule sudorale de Loewenthal. La partie excrétrice est composée d'une double rangée de cellules sombres, bordées à leur partie interne par une cuticule PAS positive. Il n'y a pas de membrane basale en périphérie du conduit sudorifère. La partie sécrétrice exprime les kératines 7, 8, 18 et 19, comme toutes les structures glandulaires, alors que le canal excréteur dermique exprime les kératines 1, 10, 11 et 19, profil intermédiaire entre celui de l'épiderme et le profil glandulaire.

La partie haute de ce conduit traverse le derme verticalement. Sa structure histologique reste identique jusqu'à l'épiderme. Lors de sa traversée épidermique, le canal prend le nom d'acrosyringium et forme alors une hélice dont les spires augmentent progressivement de diamètre. Ceci est bien visible dans l'épaisse couche cornée des zones palmoplantaires. Ce tube se termine dans les dernières lamelles cornées. Il garde son individualité au sein de l'épiderme, ainsi qu'en témoigne l'expression des CK 1, 10, 11, et 9. Le conduit se termine par le pore sudoral, habituellement situé à l'aplomb d'une crête épidermique.

Enfin, tout autour des glomérules sudoraux, on trouve des filets nerveux amyéliniques qui assurent la régulation de la sécrétion. Les colorations à l'orcéine permettent aussi de distinguer des fibres élastiques en périphérie des glomérules et de la partie initiale du canal excréteur.

✓ Glandes apocrines :

Elles sont situées dans les zones périnéales et génitales, dans les creux axillaires, sur les aréoles mammaires et autour de l'ombilic.

On en trouve parfois sur la face ou le tronc, mais de façon isolée.

Les glandes cérumineuses et les glandes de Moll sont des formes particulières de glandes apocrines.

Elles ont une partie sécrétrice profonde, le glomérule, constitué de grandes cavités à lumière très bien visible (beaucoup plus importante que celle des glomérules eccrines) et bordées par une seule couche de grandes cellules cylindriques. Leur sécrétion se fait par décapitation de la partie centrale du cytoplasme, ce qui définit la sécrétion apocrine ; le produit ainsi libéré est visible en coloration standard sous forme d'un matériel éosinophile. On y observe aussi parfois du pigment ferrique. La sueur est éliminée par un conduit sudorifère à double couche cellulaire qui va s'aboucher à la partie infundibulaire d'un follicule pileux axillaire ou génital. La partie sécrétrice de la glande exprime les kératines de bas poids moléculaire 7, 8, 18 et 19 et la kératine 5. On y trouve aussi les kératines 4, 13 et 17.

❖ Ongles :

La tablette unguéale est composée de cellules kératinisées originaires de la matrice unguéale. Celle-ci est en fait un repli épidermique de la peau qui déborde sur la partie proximale de la tablette où elle forme la cuticule^[31]. La matrice a une structure histologique en partie identique à celle de l'épiderme : on y trouve une couche basale, puis l'équivalent du stratum spinosum. Plus en superficie, il n'y a pas de couche granuleuse, mais de grandes cellules polygonales. Les mélanocytes y sont moins nombreux que dans l'épiderme et sont situés dans la couche basale, mais aussi au sein du stratum spinosum. La région matricielle est entourée d'une gaine conjonctive dense qui adhère au périoste des bords de la phalange. Le lit de l'ongle est aussi dépourvu de couche

granuleuse. On trouve dans le derme sous-jacent, des papilles dermiques très accentuées et une vascularisation très abondante, avec de nombreux shunts anastomotiques. Il n'y a quasiment pas d'hypoderme et le derme du lit de l'ongle est rattaché au périoste sous-jacent par des travées conjonctives^[31]. L'épiderme du lit adhère beaucoup plus à la tablette unguéale que celui de la matrice.

Quand on examine la tablette en coupe perpendiculaire, on y distingue trois zones :

- La table externe (ou couche dorsale), faite de cellules polyédriques très aplaties issues du fond de la matrice (partie proximale). La kératinisation se fait sans formation de grains de kératohyaline. Cette partie est colorée par le bleu de toluidine et le PAS.
- La table interne, qui est la couche intermédiaire, constituée de cellules cornées moins denses et plus volumineuses. Elle naît de la partie distale de la matrice et n'est pas colorée par le PAS et le bleu de toluidine ;
- La kératine hyponychiale, qui est la partie ventrale. La corne en est de type épidermique et elle naît de l'épithélium du lit unguéal. Elle est aussi colorée par le bleu de toluidine et le PAS.

La matrice proximale fournit le tiers supérieur ou dorsal de la tablette, alors que les deux tiers inférieurs de celle-ci naissent de la partie distale de la matrice.

Le repli sous-unguéal ne se distingue de la peau normale que par l'absence de poils et de papilles dermiques. Sa partie postéro-inférieure correspond à la matrice (partie proximale).

3. Derme :

Le derme est un tissu conjonctif fait de collagène et de fibres élastiques entourés d'une substance fondamentale dite « amorphe ».

❖ Collagène :

Les fibres de collagène représentent près de 98% de la masse totale du derme. Elles apparaissent comme de gros faisceaux éosinophiles en coloration HE, mais jaune orangé en HES. Elles sont nettement biréfringentes en lumière polarisée. Ces faisceaux sont entrecroisés dans les plans horizontaux à tous les étages du derme. Leur diamètre est variable de 2 à 15µm.

Dans la partie superficielle du derme papillaire, les fibres de collagène sont fines. Cette partie du derme comprend les espaces situés entre les crêtes épidermiques, mais aussi la portion horizontale sous-jacente qui va jusqu'aux plexus vasculaires sous-papillaires. Ce type de fines fibres de collagène est aussi observé autour des annexes pilaires et sudorales. On parle de derme « adventiciel ».

Dans le derme réticulaire, les fibres de collagène sont groupées en faisceaux épais, qui apparaissent plus ou moins compacts selon les techniques de fixation. L'épaisseur de cette partie du derme est très variable selon la localisation anatomique (très importante dans le dos, et très faible sur les

paupières par exemple). Le collagène semble un peu ondulé, et on y trouve quelques fibrocytes très allongés et aux limites cytoplasmiques mal définies en microscopie optique.

Les fibres de réticuline ne sont pas visibles en coloration de routine, mais peuvent être visualisées par argentation. Il s'agit d'une variété particulière de collagène, fait de fibres très fines (de 0,2 à 1 μm de diamètre). Leur argyrophilie les distingue des autres fibres de collagène ; elles sont composées de collagène de type III, alors que le reste du derme contient principalement du collagène de type I.

Ces fibres de réticuline ne sont présentes qu'en faible quantité dans la peau normale, mais sont très nombreuses dans certains processus pathologiques comme les granulomes. Elles constituent principalement l'armature des membranes basales.

❖ Fibres élastiques :

Elles ne sont pratiquement pas visibles en coloration de routine, mais apparaissent en noir après coloration à l'orcéine. Elles s'intercalent entre les fibres de collagène, mais sont beaucoup plus fines. On en distingue plusieurs types : les plus épaisses sont les fibres d'élastine situées dans la partie profonde du derme, où elles ont une disposition parallèle à la surface cutanée comme les fibres de collagène. Plus on monte vers l'épiderme, plus les fibres de taille intermédiaire, les fibres d'élaunine, sous la jonction dermoépidermique. De ce plexus naissent de très petites fibres verticales arborisées, qui vont occuper les papilles dermiques : ce sont les fibres oxytalanes.

❖ **Substance fondamentale amorphe :**

Elle est constituée de mucopolysaccharides (MPS) acides, en particulier d'acide hyaluronique (MPS non sulfatés). Les MPS sulfatés sont principalement représentés par la chondroïtine sulfate.

Ces glycosaminoglycanes du derme sont liés de façon covalente à des protéines et forment ainsi des protéoglycanes. En coloration de routine, cette substance n'est pas colorée et apparaît comme un vide entre les faisceaux de collagène. En quadrichromie (HESA) ou avec des colorations des mucines comme le bleu Alcian, on peut visualiser cette substance fondamentale colorée en bleu. Pour faire la distinction entre les MPS, on peut utiliser le bleu de toluidine ; il existe une métachromasie pour l'acide hyaluronique à pH 3, mais pas à pH 0,5 et à pH 0,5 et 3 pour la chondroïtine sulfate. La substance fondamentale est plus abondante dans les processus de cicatrisation.

❖ **Cellules dermiques :**

On y trouve surtout des *fibroblastes*. Ce sont eux qui donnent naissance aux fibres de collagène et d'élastine, ainsi qu'à la substance fondamentale. Ils sont plus volumineux dans le derme papillaire, souvent polyédriques ou triangulaires avec un noyau dense ; dans le derme réticulaire ils sont plus allongés, mêlés aux faisceaux de collagène, et on voit surtout leur noyau allongé. Le cytoplasme est très riche en organites, témoignant de leur activité de synthèse importante.

On appelle *fibrocyte* un fibroblaste ancien situé au sein du tissu conjonctif mature. Son activité est réduite et il a une forme moins ramifiée que le fibroblaste. Il est bien séparé de l'interstitium du collagène. Le fibrocyte est un fibrocyte qui contient des fibres ou des fibrilles de collagène dans une vacuole cytoplasmique ; on ne peut le reconnaître qu'en microscopie électronique.

Il existe aussi des cellules intermédiaires entre les fibrocytes et les cellules musculaires lisses qui sont des *myofibroblastes*, riches en myofilaments disposés en faisceaux parallèles à l'axe de la cellule^[32].

Ils ont un noyau indenté et des desmosomes. Ces cellules sont trouvées en plus grand nombre dans les cicatrices et certaines proliférations fibreuses.

Le fibroblaste de la papille du poil est particulier par ses larges expansions cytoplasmiques qui peuvent toucher les cellules matricielles^[25]. Il possède de nombreux organites cytoplasmiques, ainsi que des structures d'ancrage ressemblant à des jonctions *gap* et à des desmosomes. Son rôle dans l'induction de la trichogenèse est fondamental^[25].

On trouve enfin des macrophages dans le derme. Il s'agit de cellules volumineuses à cytoplasme abondant et pourvues d'un grand noyau central. Les macrophages peuvent être identifiés en immunohistochimie par certains marqueurs comme le MAC 387 ou l'anticorps anti-CD68. Certaines de ces cellules à activité macrophagique sont dendritiques : il s'agit des cellules de Langerhans dermiques. Enfin, il existe une population de cellules dendritiques exprimant le facteur XIIIa qui sont les dendrocytes dermiques. Ces cellules^[33] sont d'origine médullaire et peuvent avoir une fonction de présentation d'antigènes. On les trouve surtout dans le derme papillaire, mais aussi plus en profondeur dans le derme réticulaire et autour des vaisseaux.

Les mastocytes font partie des cellules normales du derme. Ils sont principalement situés autour des capillaires du derme papillaire. Ce sont de grandes cellules polyédriques remplies de granulations bien visibles au bleu de toluidine (métachromasie) ou à la coloration de Giemsa, qui leur donne une teinte fuschia.

❖ **Vaisseaux du derme :**

✓ Artères :

Elles sont formées de trois couches :

- L'intima, composée de cellules endothéliales et d'une limitante élastique interne ondulée facilement reconnaissable en coloration à l'orcéine ;
- La média, faite d'une ou plusieurs couches musculaires ;
- L'adventice, qui en constitue la partie la plus externe, faite de tissu conjonctif.

Plus on monte dans le derme, moins la couche musculaire est épaisse : dans le derme superficiel, les artérioles n'ont qu'une couche discontinue de cellules musculaires lisses.

✓ Capillaires :

On les trouve dans tout le derme, mais ils sont particulièrement bien visibles dans les papillaires dermiques. Ils ont une membrane basale visible en coloration au PAS, une couche de cellules endothéliales, et en périphérie, une couche de péricytes.

✓ Veines :

Les parois veineuses sont en général plus minces que celles des artères qui les accompagnent, mais elles ont une lumière plus aplatie et sont souvent coupées longitudinalement. La distinction entre artère et veine n'est pas toujours

facile à faire : la lumière de l'artère est plus ronde et c'est la limitante élastique interne ondulée qui permet en général de la reconnaître. Les veinules post-capillaires ressemblent à des capillaires. Quand elles deviennent plus volumineuses, leur paroi devient musculaire. Les grosses veines sont pourvues de valves.

✓ Vaisseaux lymphatiques :

Ils débutent par des sinus borgnes dans le derme papillaire. On ne les distingue que difficilement en situation normale, mais ils sont bien visibles quand ils sont dilatés : ce sont des cavités optiquement vides, limitées par une simple couche de cellules endothéliales, et ils n'ont ni membrane basale, ni péricytes à leur périphérie. Les lymphatiques du derme profond sont plus volumineux et leur paroi est faite de tissu conjonctif et de quelques cellules endothéliales.

Les cellules endothéliales peuvent être mises en évidence par certains immunomarquages : elles expriment le facteur VIII, ainsi que la lectine *Ulex europaeus*. On utilise plus couramment le CD34, bon marqueur, mais qui n'est pas spécifique des cellules endothéliales, et de plus en plus le CD31 qui a une meilleure spécificité.

✓ Nerfs cutanés :

On ne les voit habituellement pas sur les colorations de routine jusqu'à leurs terminaisons motrices et sensitives. On reconnaît toutefois facilement les gros troncs nerveux. Pour mettre en évidence l'innervation cutanée, il faut user de techniques d'imprégnation argentique. Les cellules nerveuses apparaissent bien en immunomarquage, avec des anticorps antiprotéine S100 par exemple. La présence de neurofilaments démontre qu'il s'agit bien de filets nerveux.

L'innervation centrifuge de la peau assure la vasomotricité, le contrôle des sécrétions sudorales et la piloarrection. L'innervation centripète est sensitive. Les nerfs sensitifs ont des terminaisons libres isolées ou au contact de cellules de Merkel ; elles peuvent aussi être annexées aux poils ou aux corpuscules tactiles de Wagner-Meissner ou de Vater-Pacini.

-Les *corpuscules de Wagner-Meissner* occupent la hauteur d'une papille. Ils sont ovalaires, constitués de l'empilement horizontal de cellules de Schwann entre lesquelles un axone passe en spirale.

-Les *corpuscules de Vater-Pacini* siègent dans l'hypoderme des régions palmo-plantaires et génitales. Ils sont facilement reconnaissables grâce à leur structure en lamelles concentriques en « bulbe d'oignon ».

-Les *corpuscules génitaux* ou *organes terminaux cutanéomuqueux* sont observés dans les zones de transition cutanéomuqueuses (lèvres, gland, petites lèvres, clitoris, région périanale). On les trouve dans le derme papillaire. Contrairement aux corpuscules de Meissner, on les voit mal en coloration de routine. Avec une imprégnation argentique, on observe quelques fibres nerveuses qui forment des boucles enchevêtrées.

-Les nerfs cutanés sont constitués d'un axone entouré de cellules de Schwann, avec ou sans gaine de myéline. On a longtemps douté de l'existence de terminaisons nerveuses dans l'épiderme. Elles existent bien, ainsi qu'en témoignent les marquages avec les anticorps monoclonaux. Les nerfs intra-épidermiques sont particulièrement nombreux dans la peau fœtale. Les nerfs sont visibles dans le derme au voisinage des artères et des veines, sous forme de petits amas de cellules ondulées colorées en jaune HES, ce qui les distingue des fibres de collagène.

4. Hypoderme :

On y distingue trois composants : le tissu graisseux formé d'adipocytes groupés en lobules, les septa interlobulaires qui sont des tractus conjonctifs qui séparent les lobules graisseux, et enfin, les vaisseaux et les nerfs. Les auteurs français tendent à associer l'hypoderme ou tissu graisseux à la peau, qui est de ce fait un tissu à trois couches^[34].

❖ Lobules graisseux

Ils sont composés par les adipocytes. Ce sont de volumineuses cellules dont le cytoplasme est optiquement vide, puisque leur contenu lipidique a disparu. On voit bien leur contour cellulaire : ce sont des cellules arrondies, possédant un noyau vacuolaire allongé refoulé contre la membrane. Entre les adipocytes, on trouve de petits capillaires.

Les adipocytes sont groupés en lobules primaires dont la vascularisation artérielle est de type terminal. Ces lobules primaires sont à leur tour organisés en superstructures qui sont les lobules secondaires, visibles à l'œil nu, et d'une taille d'environ 1cm. Ces lobules sont séparés les uns des autres par les septums. La distribution architecturale de ces éléments est différente chez l'homme et chez la femme : les lobules graisseux sont plus allongés dans le sexe féminin, séparés par des septums très verticaux, alors que la graisse masculine est organisée en lobules plus arrondis, avec des septums plus irréguliers.

❖ **Septa interlobulaires**

Ils sont constitués de lames plus ou moins larges faites de tissu conjonctif avec quelques fibrocytes. On y trouve des artères, des veines et des nerfs dont la structure a été développée plus haut. Ils servent en fait de lieu de passage aux vaisseaux qui vont assurer la vascularisation de la peau.

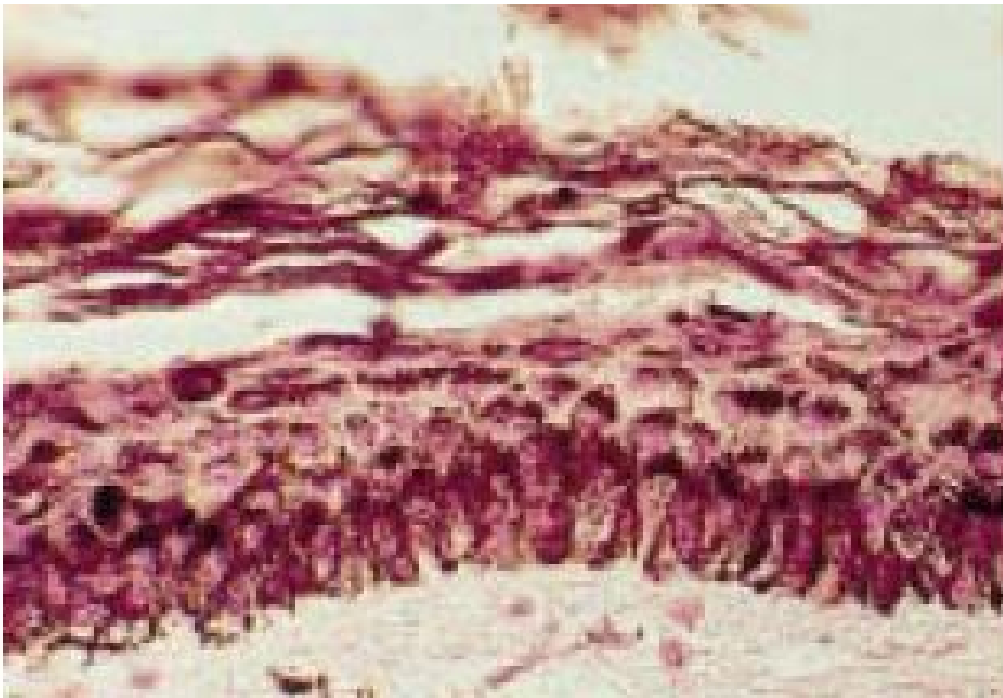


Figure 15 : Peau normale et pigmentation solaire
(coloration de Fontana x 64)

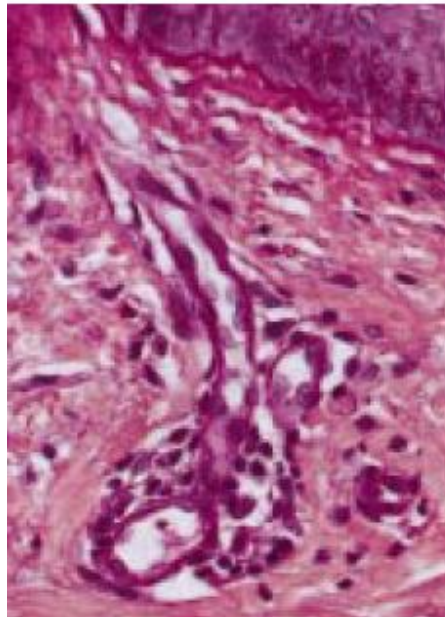


Figure 16 : Membrane basale dermoépidermique et capillaire du derme papillaire
(« periodic acid Schiff », x 160)

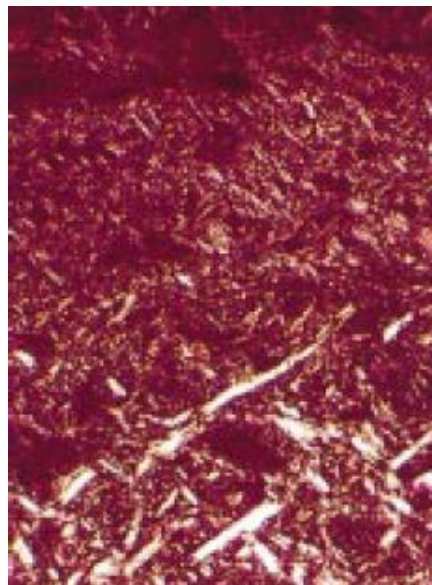


Figure 17 : Collagène dermique en lumière polarisée (x25).

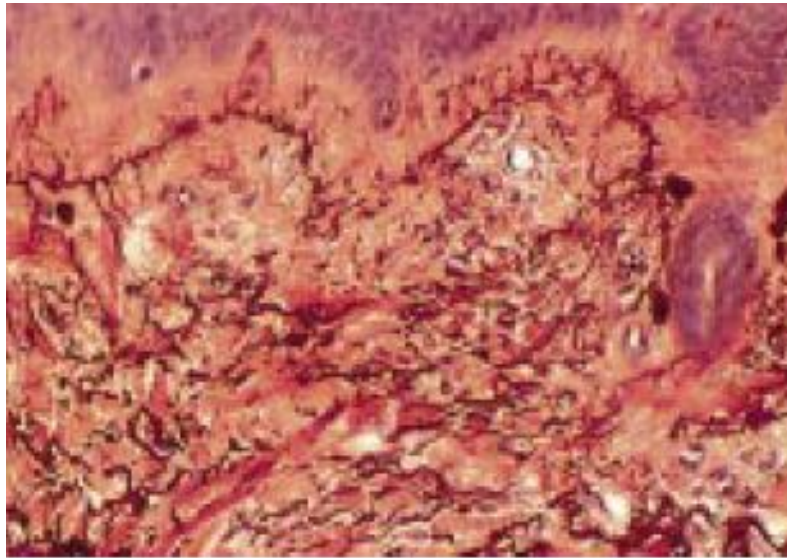


Figure 18 : Réseau élastique du derme superficiel
(orceïne, x 64)

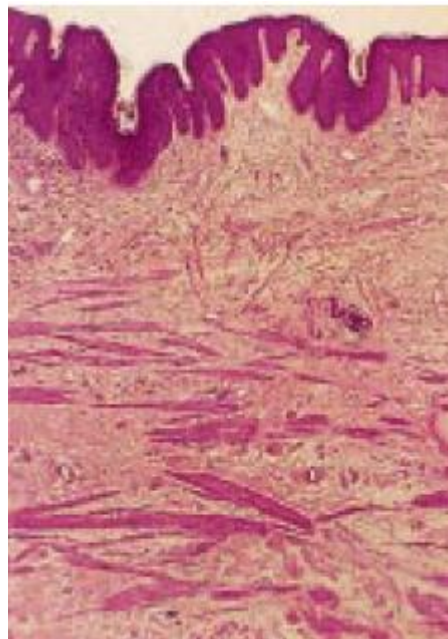


Figure 19 : Muscles lisses du scrotum ou dartos
(hématoxyline-éosine-safran)

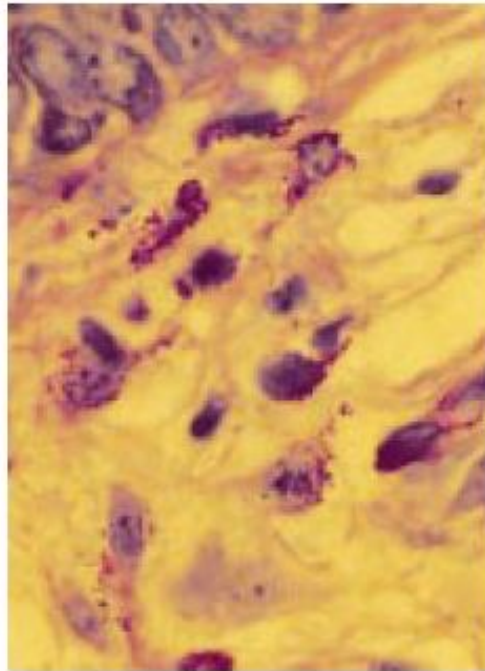


Figure 20 : Mastocytes du derme superficiel
(Giemsa, x 40)

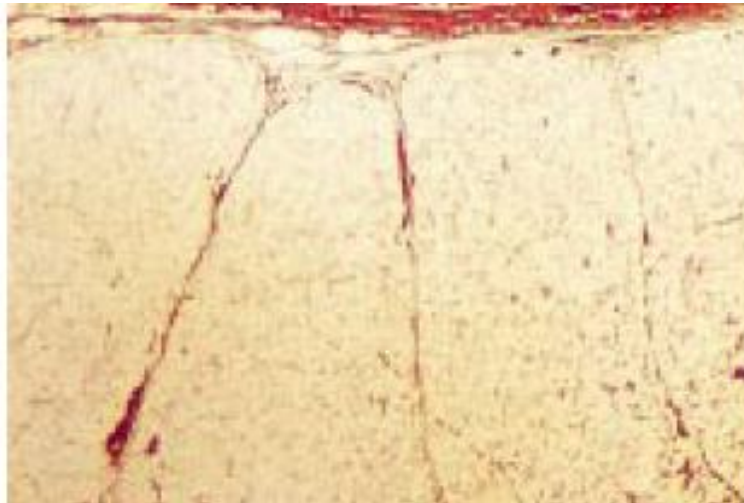


Figure 21 : Hypoderme féminin. Noter les septa interlobulaires verticaux
(hématoxiline-éosine-safran, x 4)

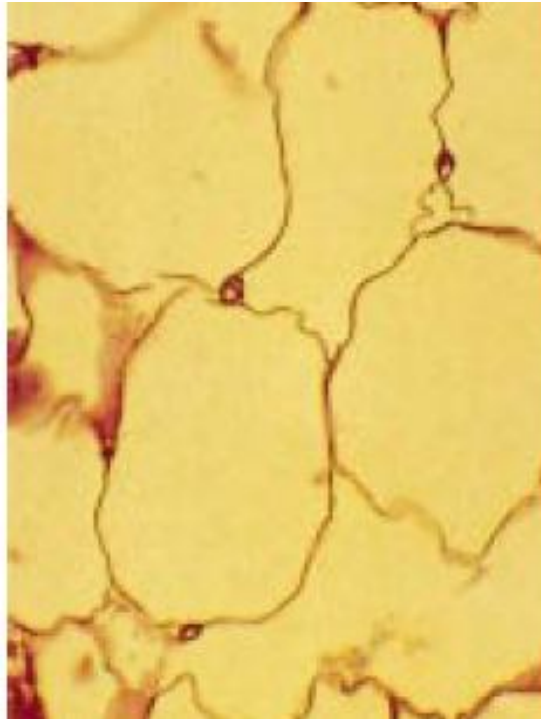


Figure 22 : Adipocytes (hématoxyline-éosine-safran, x 160)

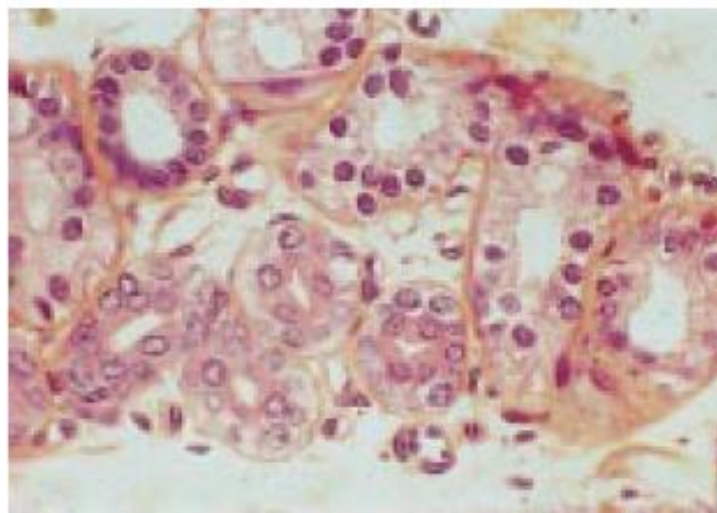


Figure 23 : Glande sudorale eccrine : glomérule sudoripare et début de la partie excrétrice
(hématoxyline-éosine-safran, x 160)

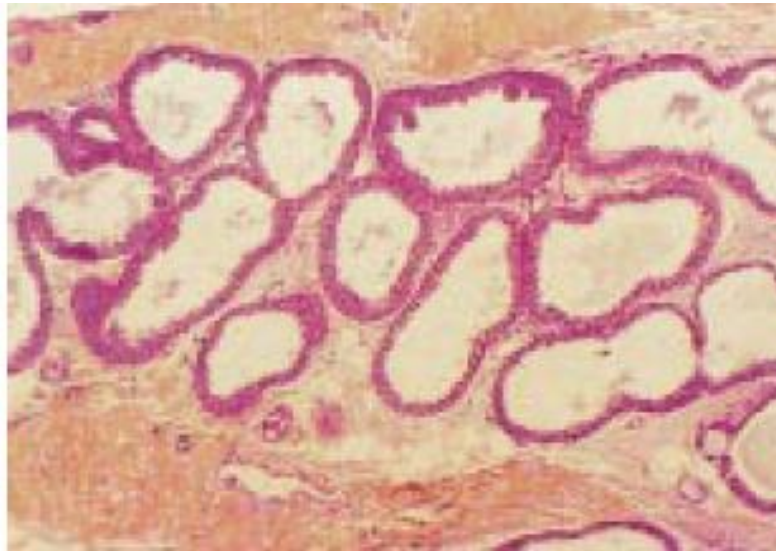


Figure 24 : Peloton sudoral d'une glande apocrine
(hématoxyline-éosine-safran, x 64)



Figure 25 : Bulbe pileaire
(hématoxyline-éosine-safran, x 64)



Figure 26 : Section transversale d'un follicule pileux
(hématoxyline-éosine-safran, x 100)

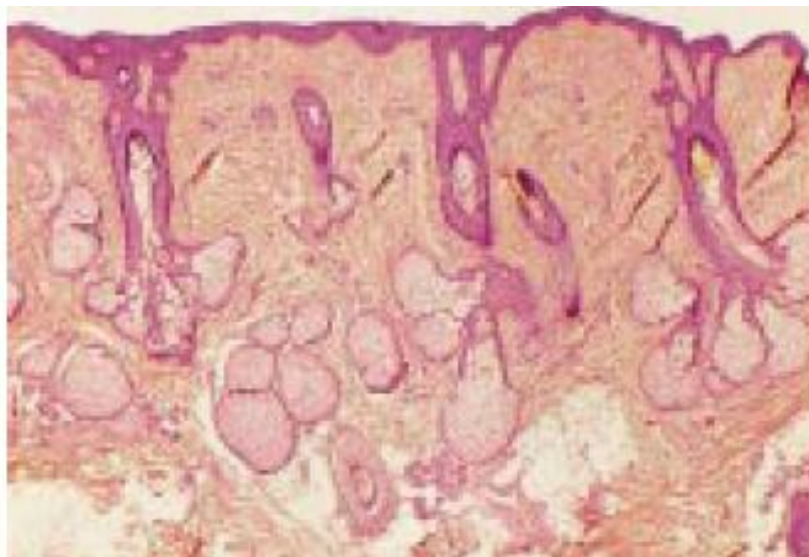


Figure 27 : Follicules sébacés du visage
(hématoxyline-éosine-safran, x 10)

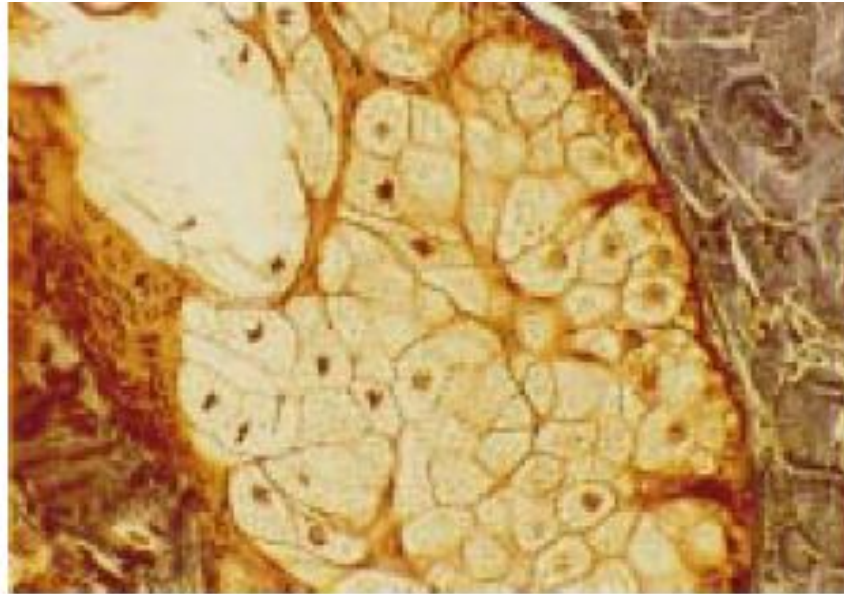


Figure 28 : Glande sébacée, partie sécrétrice
(trichome de Masson, x 200)

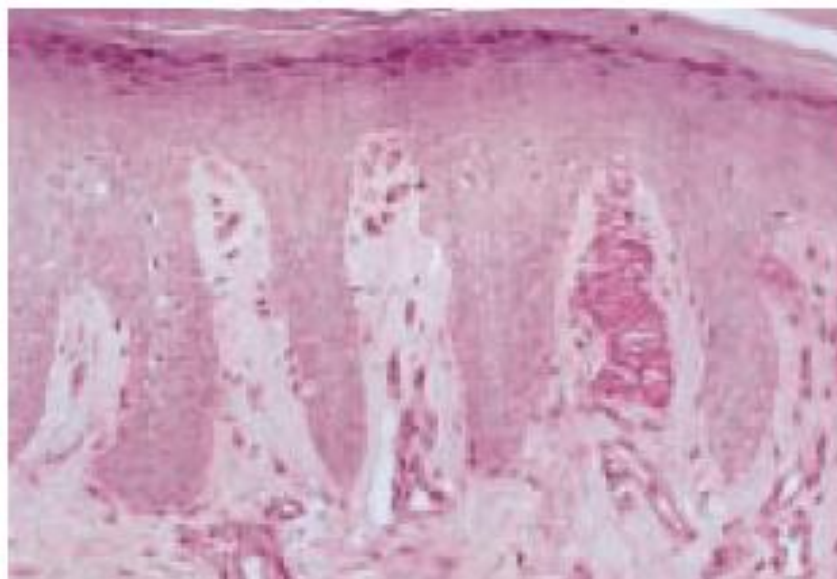


Figure 29 : Corpuscule de Meissner
(periodic acid Schiff, x 64)

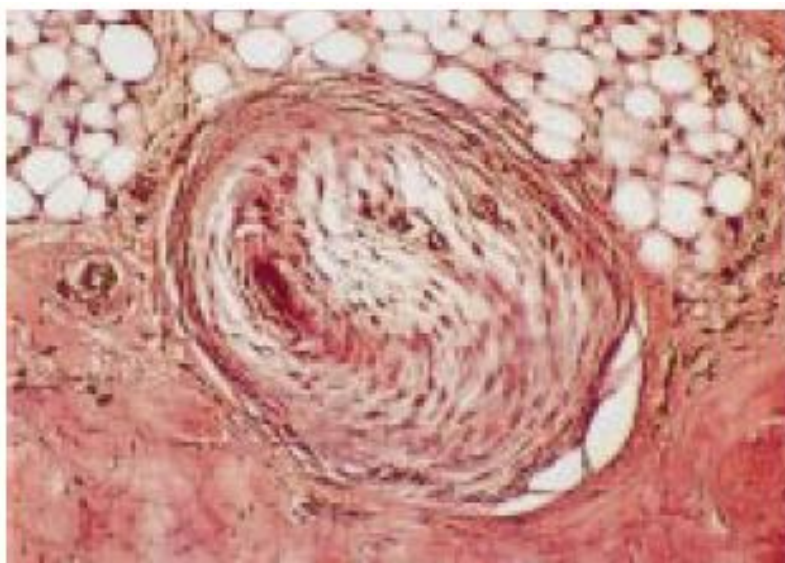


Figure 30 : Corpuscule de Vater Pacini
(coloration de von Campenhout, x 160)

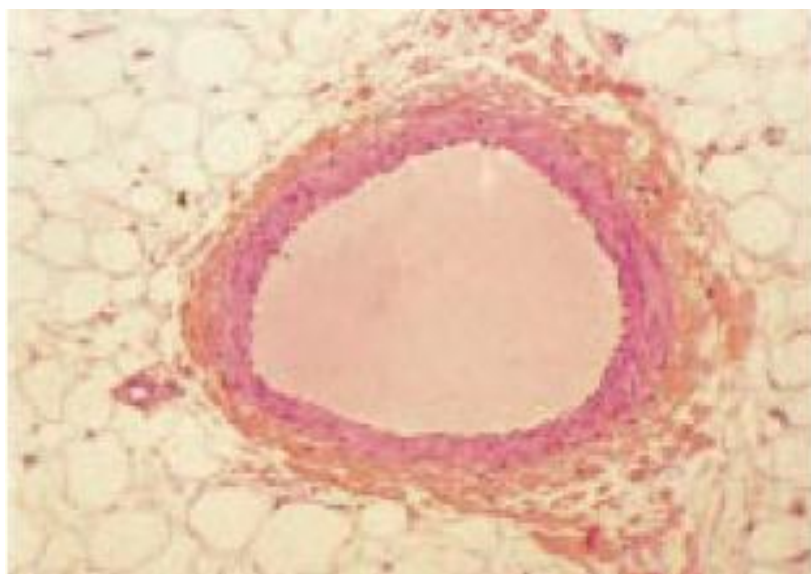


Figure 31 : Veine sous-cutanée
(hématoxyline-éosine-safran, x 64)

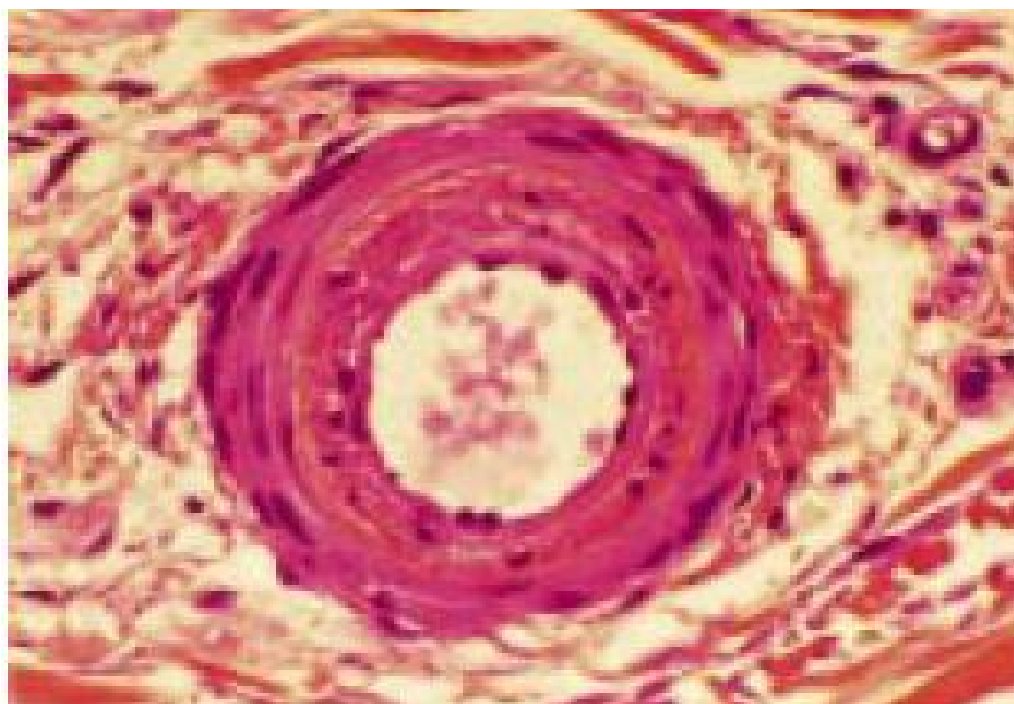


Figure 32 : Artériole dermique profonde
(hématoxyline-éosine-safran, x 160)

II. PRINCIPAUX ANTICANCEREUX UTILISES EN CHIMIOTHERAPIE CHEZ L'ENFANT ^[35]

La chimiothérapie anticancéreuse est une arme majeure du traitement des cancers de l'enfant.

Elle a transformé le pronostic de la plupart des tumeurs malignes. En effet, ces cancers sont habituellement chimiosensibles et chimio-curables.

La relative bonne tolérance de la chimiothérapie chez l'enfant comparée à l'adulte participe également aux bons résultats.

Outre les antimitotiques, la pharmacopée anticancéreuse moderne comporte de nouveaux agents agissant de manière plus ciblée sur des cellules tumorales.

L'administration de la chimiothérapie obéit à des protocoles précis dont l'application nécessite une équipe de soins spécialisée. Elle s'intègre dans une approche globale de prise en charge des patients dans laquelle le diagnostic devrait être définitivement établi avant d'entreprendre ce traitement.

Une information adéquate doit être donnée au patient et/ou ses parents sur la maladie, son traitement et ses complications. Un suivi du patient doit être assuré pour évaluer l'évolution de la maladie mais aussi la toxicité immédiate et tardive du traitement.

A. Classification des Anticancéreux :

La classification des agents anticancéreux est basée sur leur mécanisme d'action sur le cycle cellulaire et leur appartenance à des familles chimiques.

Les agents anticancéreux entrent dans la composition des médicaments altérant l'ADN^[34]

1. Agents alkylants

- Moutardes à l'azote : *cyclophosphamide, chlorambucil, chlorméthine, melphalan*
- *Nitroso-urées* : *carmustine, lomustine*
- *Organoplatines* : *carboplatine, cisplatine*
- Autres : *busulfan, procarbazine*

Les alkylants (moutardes à l'azote comme le cyclophosphamide) possèdent un ou plusieurs groupements alkyles ou alcoyles très nucléophiles pouvant réagir avec les bases azotées de l'ADN.

En établissant des liaisons covalentes avec certaines bases de l'ADN, ils créent des ponts intra- ou intercaténaux, ce qui inhibe sa transcription et sa réplication, entraînant des lésions cellulaires létales.

Par ailleurs, ils sont responsables de la libération de radicaux libres entraînant des cassures de la chaîne d'ADN.

Les sels de platine (cisplatine, carboplatine) sont des intermédiaires électrophiles fonctionnant comme des alkylants.

En effet, ils peuvent se lier à l'ADN, à l'acide ribonucléique (ARN) ou aux protéines.

2. Agents intercalants

Les agents intercalants (anthracyclines comme la doxorubicine, l'idarubicine), dont la plupart sont des antibiotiques, sont des molécules caractérisées par plusieurs noyaux aromatiques condensés, de dimension et structure telles qu'elles provoquent une détorsion de la molécule d'ADN, ce qui empêche la progression des ARN et ADN polymérases et inhibe donc la réplication et la transcription. Mais ces molécules induisent également la génération de radicaux libres et une liaison non dissociable aux ADN topoisomérases II, et donc des cassures mono- et bicaténares.

3. Agents scindants

Les agents scindants (bléomycine) se comportent comme une endonucléase, réalisant de multiples cassures de la molécule d'ADN.

4. Inhibiteurs des topoisomérases

Les inhibiteurs des topoisomérases I (irinotécan, topotécan) et II (étoposide) stabilisent le complexe topoisomérase-ADN et ainsi inhibent la religation.

Ils interfèrent non seulement dans l'élaboration de la molécule d'ADN, mais aussi avec la tubuline.

5. Antimétabolites

Les antimétabolites sont des molécules qui inhibent la synthèse des acides nucléiques, première étape nécessaire à toute multiplication cellulaire, en inhibant les enzymes clés ou en jouant le rôle de substrat piège.

- ✓ Les inhibiteurs enzymatiques sont ceux de : la thymidylate synthase (raltitrexed) ; la ribonucléide diphosphate réductase (hydroxyurée) ; la dihydrofolate réductase, formant de l'acide folinique qui est un cofacteur de la thymidilate synthétase (méthotrexate, analogue de l'acide folique ou vitamine B9).
- ✓ Les analogues structuraux des bases puriques et pyrimidiques sont des molécules leurres inhibant la synthèse de l'ADN.
 - Antipurines : analogue de l'adénine (fludarabine) ; analogue de la guanine (6-thioguanine) ; analogue de l'hypoxanthine (6-mercaptopurine).
 - Antipyrimidines : analogue de la cytosine (cytarabine); analogue de la cytidine (gemcitabine) ; analogue de l'uracile, précurseur de la thymine via la thymidilate synthétase (5-fluoro-uracile – FU). Prodrogue de 5-FU :capacitabine.
 - Agents ciblant le fuseau mitotique : En se liant à la tubuline, les agents ciblant le fuseau mitotique empêchent sa formation et le maintien du cytosquelette : poisons du fuseau (alcaloïdes de la pervenche comme vinblastine, vincristine, vindésine, navelbine) ; stabilisateurs du fuseau (taxanes comme le paclitaxel).^[34]

Tableau I : Principaux anticancéreux utilisés chez l'enfant

Type	DCI	Nom commercial	Présentation
Alkylants	Busulfan	Busilvex® Myléran®	-6 mg / ml solution à diluer pour perfusion IV (boîte de 8 flacons de 10 ml) -Cp pel 2 mg
	Chlorambucil	Chloraminophène®	-Gel 2 mg
	Cyclophosphamide	Endoxan®	-Cp 50mg -Endoxan 500 mg : Poudre pour solution injectable -Endoxan 1000mg : poudre pour solution injectable
	cisplatine	Cisplatine téva®	Solution à diluer pour perfusion IV (Usage hospitalier) Flacons de 10, 25, 50 et 100 ml
	Melphalan	Alkéran®	Cp pel 2 mg
Antimétabolites	5 fluoro-uracile	Fluorouracile Téva®	Solution pour perfusion (flacons de 5ml, de 10 ml, de 20 ml et de 100 ml)
	6-Mercaptopurine	Purinéthol®	Cp séc. 50 mg
	Méthotrexate	Méthotrexate bellon®	-Cp 2,5 mg -Seringue préremplie 7,5-→ 25 mg
	6-Thioguanine		Cp séc. 40 mg
Inhibiteurs de topo-isomérases	Etoposide	Celltop® Etoposide P.Fabre®	-Caps. 25, 50 ou 100 mg -100 mg /5 ml 20 mg / ml solution injectable pour perfusion IV
	Topotécan	Hycamtin®	Gél. 0,25 ou 1 mg
Agents intercalants	Doxorubicine	Adriblastine®	Solution injectable pour perfusion (Flacon de 50 mg)
Agents scindants	Bléomycine	Bléomycine Bellon®	Bléomycine bellon 15 mg poudre pour solution injectable (boîte de 10 flacons)
Poisons du fuseau	Vincristine	Oncovin®	Oncovin 1mg solution injectable flacon de 1ml
	Vinblastine	Velbé®	Velbé 10 mg poudre pour solution injectable IV boîte de 1 flacon de 10 mg

B. Cytokines :

1. Interférons :

Les interférons (IFN) sont des glycoprotéines appartenant au groupe des cytokines et dotées de propriétés antivirales, antitumorales et immunomodulatrices. Leur production par génie génétique, sous la forme d'interférons recombinants, hautement purifiés, a permis leur utilisation thérapeutique au cours de diverses pathologies tumorales, infectieuses et dysimmunitaires.

Actuellement, seul l'INF alpha est utilisé en pratique courante oncologique^[34]

Tableau II : Classification : interféron α

Type	Nom commercial	Posologies	Demi-vie	Indications
Interféron alpha	-INF α 2a : ROFERON -INF α 2b : INTRONA	Les doses requises varient d'une indication à l'autre et s'échelonnent entre 3 et 18 millions d'unités	2h après injection sous-cutanée et 3h après injection intramusculaire	Leucémie myéloïde chronique, myélome multiple, lymphome cutané, mélanome, Sarcome de Kaposi associé au sida, cancer du rein métastatique

2. Interleukine 2 : PROLEUKIN®

- Va être capable de générer des cellules lymphocytaires cytotoxiques : LAK (lymphokine Activated killer), TIL (tumor infiltrating lymphocyte) qui vont avoir une action antitumorale à partir du sang périphérique (LAK) ou du stroma tumoral (TIL)
- L'IL2 peut aussi activer des cascades de production de cytokines antitumorales type interféron Gamma mais aussi leTNF (Tumor Necrosis Factor)
- Indications : adénomes métastatiques du rein, mélanomes métastatiques

VI. PRINCIPALES MANIFESTATIONS CLINIQUES : ^[2]

A. Manifestations cliniques secondaires aux anticancéreux :

1. Toxicité sur les phanères et les annexes cutanés :

Elle peut concerner le follicule pileux, les ongles ou les glandes sudorales

a. Alopécie : (fig 33)

Elle est très probablement le plus fréquent des effets secondaires cutanéomuqueux des traitements cytotoxiques ^[36, 37, 38, 39, 40]. Il s'agit le plus souvent d'un mécanisme de type effluvium anagène avec interruption brutale de la phase de croissance du cheveu et production d'une tige pileuse amincie et fragile, qui peut se casser pour des traumatismes minimes. Cet effluvium anagène est une conséquence directe et non spécifique de l'action cytotoxique des produits utilisés en chimiothérapie et est donc difficile à prévenir. Il peut s'y associer un effluvium télogène, c'est-à-dire un passage prématuré du follicule pileux dans une phase de repos, avec perte, là aussi prématurée, d'un cheveu structurellement normal. Cet effluvium télogène n'est pas directement lié à l'effet cytotoxique des produits utilisés, mais est plutôt en relation avec certains états pathologiques pouvant accompagner la néoplasie, tels que la malnutrition, les interventions chirurgicales lourdes, l'hyperthermie, notamment infectieuse, le stress psychologique ou la toxicité d'autres médicaments.

L'effluvium anagène apparaît typiquement dans les 2 semaines qui suivent l'introduction du traitement cytotoxique, et aboutit à une alopécie diffuse dans les 2 mois. Celle-ci concerne le cuir chevelu, mais également d'autres régions pileuses, tels les sourcils, les cils, la barbe, la pilosité corporelle, notamment

axillaire et pubienne, en fonction du nombre de follicules en phase lors du traitement. Toutefois, ces autres zones corporelles sont en général moins sensibles que le cuir chevelu, probablement parce que le pourcentage de follicules en phase anagène y est inférieur.

L'alopécie induite par les agents cytotoxiques n'est pas uniforme, et un certain nombre d'agents sont connus pour être particulièrement alopeciant : agents alkylants (*cyclophosphamide*, *ifosfamide*), *anthracycline* (*doxorubicine*, *idarubicine*), *alcaloïdes de la pervenche ou apparentés* (*vincristine*, *étoposide*), *taxanes* (*paclitaxel*), *paraplatine* et *inhibiteurs des topo-isomérases* (*irinotécan*, *topotécan*). D'autres agents, tels que la *bléomycine*, la *dacarbazine*, , le *l'hydroxyurée*, le *5-fluorouracil (5-FU)*, le *méthotrexate* *melfhalan*, la *vinblastine*, le *cisplatine* et les *nitroso-urées* peuvent également entraîner une alopecie, mais celle-ci est généralement moins intense. Pour un produit donné, la sévérité de l'alopécie dépend de la dose, du nombre de cures et de la durée d'administration. Elle est plus sévère au cours des polychimiothérapies.

L'évolution de cette alopecie est très généralement favorable avec repousse après la fin du traitement cytotoxique. Toutefois, une alopecie définitive a été signalée avec certains agents, tels que le *cyclophosphamide* et le *busulfan*, notamment quand ils sont utilisés avant transplantation médullaire. Dans certains cas, la couleur des cheveux en repousse est différente de la couleur initiale, avec notamment l'apparition de cheveux plus clairs, voire d'une alternance de zones claires et de zones foncées comme avec le méthotrexate (signe du « drapeau »).

L'alopécie chimio-induite est difficile à prévenir puisqu'il faudrait en principe éviter le contact des agents cytotoxiques avec les follicules du cuir chevelu, ce qui peut se réaliser par des casques réfrigérants ou de compression. Toutefois, la mise hors d'atteinte par les agents cytotoxiques du cuir chevelu peut être dangereuse puisque le traitement ne peut agir sur d'éventuelles cellules néoplasiques présentes dans cette région, ce qui peut favoriser l'apparition de métastases du cuir chevelu, particulièrement fréquentes dans certaines formes de néoplasie (hémopathies malignes). Ces mesures sont donc en principe contre-indiquées dans les tumeurs à haut risque de métastases du cuir chevelu. L'utilisation préventive de traitements locaux, notamment par minoxidil est très généralement inefficace^[41], en dehors de quelques études qui ont montré plus une diminution de la durée de cette alopécie que de son intensité^[42]. Enfin, des lésions cutanées du scalp de type folliculite aseptique ont été rapportées avec la doxorubicine liposomale, le 5-FU et le méthotrexate.

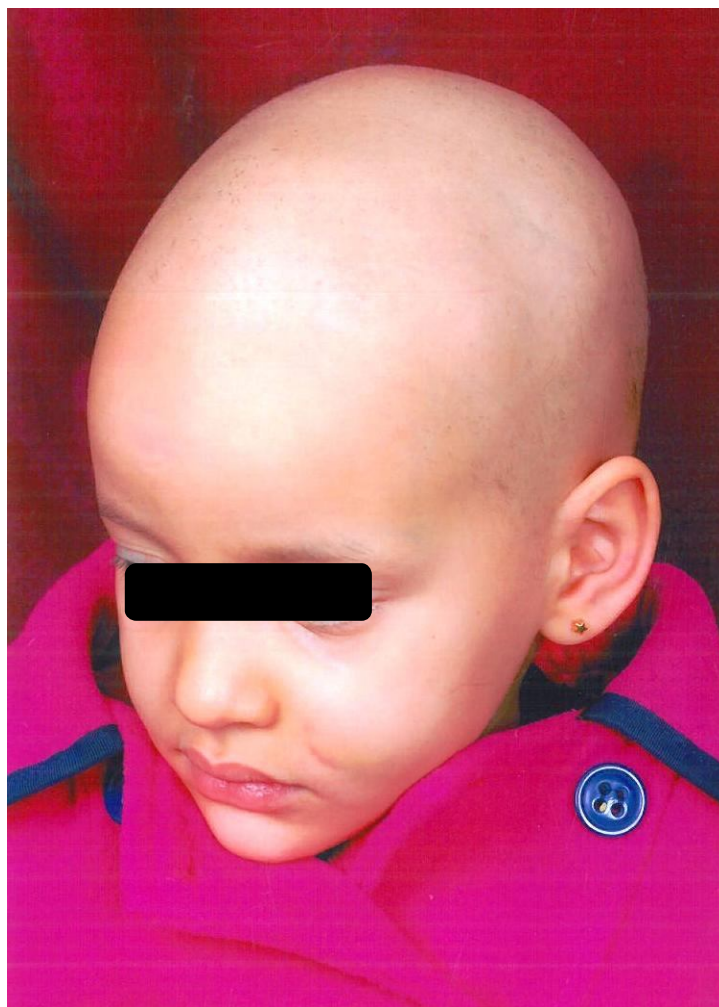


Figure 33 : Alopécie chez une enfant de 3 ans sous chimiothérapie antileucémique

b. Atteintes unguéales :

Les ongles peuvent être modifiés de diverses façons par les traitements cytotoxiques. L'effet secondaire le plus fréquent est probablement une diminution de la croissance unguéale, accompagnée d'une fragilité vis-à-vis des traumatismes. Il peut apparaître des dépressions unguéales transversales par atteinte aigue de la matrice lors de chaque cure (ligne de Beau), voire des lignes de Mee.(fig 34). A l'extrême, on peut voir apparaître une onycholyse, voire une perte unguéale, notamment avec la *bléomycine*, le *cyclophosphamide*, les *anthracyclines*, le *5-FU* et les *taxanes*.

Quelques aspects plus spécifiques ont été décrits avec certains agents : paronychie (*méthotrexate*, *cyclophosphamide*, *5-FU*), hyperpigmentation, ou, au contraire, leuconychie

(*vincristine*, *5-FU*, *cyclophosphamide* associé à l'*étoposide* (VP 16), *doxorubicine* et *vincristine*), onycholyse avec hémorragie sous-unguéale, probablement par photosensibilisation, la plaque unguéale jouant le rôle de loupe (*taxanes*) ce qui peut aboutir à un décollement unguéal très douloureux, et enfin des abcès aseptiques sous-unguéaux (*taxanes*)



Figure 34 : Lignes de Mee se présentant comme une bande transversale unique correspondant à une décoloration de la tablette unguéale chez un garçon de 5 ans sous chimiothérapie antileucémique



Figure 35 : Chromonychie transversale se présentant comme une bande transversale correspondant à une décoloration rougeâtre de la tablette unguéale chez un garçon de 8 ans sous chimiothérapie antileucémique

c. Atteinte des glandes sudorales :

Deux aspects cliniques principaux sont décrits : la syringométaplasie mucineuse et l'hydradénite neutrophilique eccrine. Leur mécanisme est probablement assez proche, puisqu'on incrimine dans les deux cas un mécanisme toxique local lié à la concentration et à l'excrétion de la molécule cytotoxique dans la sueur, avec atteinte toxique directe des cellules canaliculaires bordantes et/ou libération de cytokines à effet chimiotactique local entraînant l'apparition de l'infiltrat neutrophilique. En fait, il est possible qu'il s'agisse des deux extrémités d'un même spectre physiologique.

✓ Syringométaplasie mucineuse

Il s'agit d'une complication rare des traitements cytostatiques ^[41, 42].

Elle n'est pas spécifique puisque des aspects histologiques similaires peuvent être observés dans d'autres circonstances, notamment au cours de certaines tumeurs cutanées, des ulcères de jambe, des processus inflammatoires divers et des expositions à des médicaments ou à des agents toxiques exogènes. Sur le plan clinique, l'aspect est également peu spécifique, avec des macules isolées ou groupées en plaques érythémateuses (fig 36), des vésicules qui peuvent être localisées ou généralisées. Il peut s'y associer une atteinte inflammatoire érosive et secondairement pigmentée des grands plis, plus évocatrice. Les lésions apparaissent dans les semaines qui suivent le traitement cytostatique, et évoluent spontanément vers la disparition ou vers une pigmentation séquellaire quand le traitement est interrompu. L'analyse histologique révèle une métaplasie épidermoïde du canal excréteur des glandes eccrines dans le derme papillaire. Il peut s'y associer une nécrose focale de l'épithélium du canal excréteur sudoral, une prolifération fibroblastique, et un œdème péricanalaire.

Contrairement à l'hidradénite neutrophilique ecchrine, il n'existe en principe pas d'infiltrat neutrophilique.

L'apparition de la syringométaplasie ecchrine ne semble pas liée à un agent cytostatique particulier, puisque des molécules très diverses ont été impliquées tels *la citarabine, la mitoxantrone, le 5-FU, le cyclophosphamide, le cisplatine, le méthotrexate, le melphalan, le thiotépa et la doxorubicine.*



Figure 36 : Syringométaplasie mucineuse

✓ *Hidradénite neutrophilique eccrine*

Initialement décrite en 1982 chez des patients traités par cytarabine pour une leucémie aigue myéloblastique, cette dermatose neutrophilique rare a ensuite été rapportée avec de nombreux autres agents cytostatiques (notamment associés sous forme de polychimiothérapie) et dans une large variété de néoplasies^[43, 44].

Les lésions surviennent dans un contexte fébrile, prédominant le plus souvent aux extrémités, notamment les membres supérieurs, la tête et le cou. Les aspects cliniques sont très variables, parfois polymorphes à type de macules ou de papules rouge violacé, de nodules ou de pustules pouvant confluer en larges plaques évoluant parfois vers des aspects de cellulite locale. Ces lésions peuvent être uniques ou multiples, et peuvent en imposer pour une cellulite infectieuse, notamment en cas d'atteinte de l'extrémité céphalique, d'autant qu'elles sont parfois sensibles, voire douloureuses.

L'éruption apparaît en général dans les 3 semaines qui suivent le traitement inducteur, et disparaît spontanément dans les semaines qui suivent son arrêt. La récurrence en cas de réintroduction de la molécule responsable n'est pas systématique, mais apparaît dans plus de la moitié des cas.

Sur le plan histologique, l'image typique est celle d'un infiltrat neutrophilique dense dans et autour des glandes eccrines du derme, avec des foyers de nécrose des cellules épithéliales eccrines. Une atteinte des glandes apocrines est également signalée mais semble nettement plus rare. Il peut s'y associer une syringométoplasie épidermoïde. Dans certains cas, chez des patients profondément neutropéniques, l'infiltrat neutrophilique n'est pas présent, mais d'autres éléments évocateurs tels les nécroses parcellaires des glandes eccrines permettent toutefois d'évoquer le diagnostic devant des lésions cliniques compatibles.

Le diagnostic différentiel est délicat chez des patients immunodéprimés, et inclut notamment des processus infectieux tels que des métastases septiques, des septicémies bactériennes ou fongiques, les cellulites notamment de l'oreille et de l'orbite, les infections fongiques locales, les localisations spécifiques de l'hémopathie sous-jacente, des lésions de vascularite ou encore d'hypersensibilité médicamenteuse, notamment de type urticaire ou érythème polymorphe. D'autres dermatoses neutrophiliques tels le syndrome de Sweet ou le pyoderma gangrenosum peuvent également se discuter.

L'évolution se faisant souvent vers la disparition spontanée des lésions après interruption du traitement cytotatique, il n'est pas forcément indispensable d'engager un traitement particulier quand le diagnostic a été affirmé par la biopsie cutanée, qui est par ailleurs obligatoire devant toute éruption fébrile chez un patient immunodéprimé. La possibilité d'une récurrence après reprise du traitement a conduit certains auteurs à proposer un traitement préventif lors de la cure suivante par corticoïdes systémiques, dapsons ou même anti-inflammatoires non stéroïdiens. L'efficacité de ces mesures reste malheureusement incomplète.

La liste des médicaments cytotatiques associés à l'apparition des lésions d'hidradénite neutrophilique eccrine s'allonge régulièrement, mais les principales molécules en cause sont la cytarabine, la *bléomycine*, la *doxorubicine*, le *métoxanthrone*, le *chlorambucil*, le *cyclophosphamide*. Le plus souvent, il s'agit d'une polychimiothérapie incluant une ou plusieurs de ces molécules.

2. Troubles pigmentaires :

L'hyperpigmentation est un effet indésirable très répandu des agents cytotoxiques utilisés en cancérologie ^[45]. Elle peut toucher l'ensemble du revêtement cutanéomuqueux, y compris les cheveux, les ongles et les muqueuses. Elle peut être diffuse ou localisée avec parfois un profil un peu particulier, variable selon la molécule utilisée.

L'étiopathogénie de ces hyperpigmentations est probablement variable en fonction de la molécule en cause, et peut impliquer des mécanismes aussi différents qu'un effet toxique sur le mélanocyte avec stimulation secondaire de la synthèse de mélanine, une hypersécrétion de certaines hormones telles l'*adrenocorticotrophic hormone* (ACTH) et surtout l'*alpha-melanocyte stimulating hormone* (MSH), en réponse à une toxicité sur les surrénales, un déficit inhibiteur de la tyrosinase, la formation de complexes stables entre la mélanine et la molécule cytotoxique ou encore une pigmentation post-inflammatoire « banale ». Celle-ci peut succéder à une toxicité sur les kératinocytes, avec ou sans photosensibilité, les kératinocytes représentant effectivement une cible non négligeable des agents cytotoxiques en raison de leur activité mitotique importante au niveau de la couche basale. Dans beaucoup de cas, la pigmentation semble apparaître, en tout cas prédominer, sur les régions de traumatisme aigu ou chronique, peut être par une augmentation de débit sanguin local et donc de la concentration locale en cytotoxique.

En fait, les mécanismes en cause restent mal connus dans beaucoup de cas.

Sur le plan chronologique, les lésions hyperpigmentées peuvent apparaître à intervalles très variables après administration du traitement, avec un intervalle libre qui peut aller de 1 semaine à plusieurs mois. Cette hyperpigmentation peut se présenter sous différentes formes topographiques qui ne sont d'ailleurs pas mutuellement exclusives :

- Forme diffuse : *busulfan, cyclophosphamide, méthotrexate, hydroxyurée, procarbazine* ;
- Atteinte des faces dorsales des extrémités : *cisplatine, doxorubicine, 5-FU, daunorubicine, mitoxantrone* ;
- Atteinte des zones de flexion des régions palmoplantaires : *ifosfamide, 5-FU, tegafur, bléomycine, doxorubicine* ;
- Atteinte en plaques pigmentées éparses : *cisplatine* ;
- Localisation sur les zones de traumatisme ou de friction (site d'application d'électrodes d'électrocardiogramme [ECG], pansements occlusifs...) : *cyclophosphamides, 5-FU, ifosfamide, carmustine (Bicnu®) topique, cisplatine, thiotépa, hydroxyurée, bléomycine, docétaxel* ;
- Atteintes serpigneuses surmontant les trajets veineux des zones de perfusion : *fotémustine, 5-FU, vinorelbine, cisplatine, docétaxel, polychimiothérapie associant aracytine, asparaginase, 6-mercaptopurine et cyclophosphamide* ;
- Atteintes réticulées : *5-FU* ;

- Atteintes flagellées : 5-FU, bléomycine (figure 37), peut-être liée au prurit survenant lors de l'utilisation de cette dernière avec apparition de lésions pigmentées post-inflammatoires^[46] ;
- Avec photosensibilité : doxorubicine, 5-FU ;
- Atteinte des plis : polychimiothérapie par ifosfamide, cisplatine et étoposide.

De même, les phanères, et notamment les ongles, voire les muqueuses, peuvent être touchés par ces lésions hyperpigmentées avec parfois des aspects un peu particuliers telles les dyschromies du gland (*tegafur*), de la langue et de la muqueuse orale (5-FU, *doxorubicine*, *cisplatine*, *hydroxyurée*), ou des cheveux (*cisplatine*, *méthotrexate*). Une hyperpigmentation des ongles a été observée avec une grande variété d'agents cytotoxiques, tels le *cisplatine*, la *doxorubicine*, *l'idarubicine*, le 5-FU, la *bléomycine*, le *docétaxel*, la *dacarbazine*, *l'hydroxyurée*, avec des profils variables en fonction des molécules en cause (pigmentation en bandes longitudinales ou transverses, diffuses, coexistant parfois avec des zones de *leuconychies*, voire avec une onycholyse, notamment avec les *taxanes*).

Sur le plan évolutif, l'hyperpigmentation s'atténue habituellement, au moins partiellement, après interruption du traitement cytotoxique, mais des lésions peuvent en fait persister pendant longtemps, notamment les lésions flagellées induites par la *bléomycine*. Dans certains cas, les lésions sont définitives.



Figure 37 : Pigmentation flagellée à la bléomycine

3. Syndrome sclérodermique induit :

Un certain nombre de publications isolées ont rapporté l'apparition de lésions cutanées de type syndrome sclérodermique (au sens large du terme) avec ou sans inflammation profonde préalable. Cet effet indésirable semble en fait rare et inclut diverses entités cliniques :

- *Fasciite-panniculite* des membres avec une phase inflammatoire initiale ressemblant cliniquement à une fasciite à éosinophiles de *Schulmann* et évoluant secondairement vers des lésions fibreuses plus ou moins importantes, parfois engainantes. L'aspect histologique est peu spécifique avec infiltrat inflammatoire de l'hypoderme, voire du fascia, puis évolution vers une fibrose profonde avec notamment épaissement des fascias. Cet effet indésirable a été observé avec les *taxanes* (*paclitaxel*) et la *gemcitabine* (figure 38)^[47]. On peut en rapprocher un tableau de pseudocellulite des membres inférieurs liée au *raltitrexed* qui représente peut-être une forme abortive de ce type de complication ^[48] ;

-*sclérodémie systémique type syndrome CREST* (calcinose sous-cutanée, syndrome de Raynaud, dysfonction de l'œsophage, sclérodactylie, télangiectasie), morphées multiples ou acrosclérose associées à la *bléomycine* (seule ou en association à la radiothérapie)^[49] et au *tégafur*, *prodrogue* du 5-FU ;

-*fibrose réticulée des membres* soumis à une thermochimiothérapie par perfusion d'un alkylant, notamment le *melphalan*.



Figure 38 : Syndrome sclérodermiiforme (phase aigüe), induit par la *gemcitabine*

4. Erythème acral ^{:[50, 51, 52, 53]}

L'érythème acral des chimiothérapies, ou érythrodysesthésie palmoplantaire, ou érythème de Burgdorf, a été décrit pour la première fois en 1974. Son incidence est difficile à déterminer puisque la plupart des observations publiées apparaissent comme des cas isolés ou en petite séries, mais il est possible que son incidence réelle soit en fait sous-évaluée, la plupart des cas n'étant pas publiés. L'aspect clinique est assez stéréotypé quel que soit l'agent inducteur avec les prodromes de type dysesthésie ou sensation de chatouillements des paumes et des plantes, suivis de l'apparition en quelques jours d'un érythème rouge vif (ou orangé avec les *taxanes*) accompagné d'un œdème bien délimité, prédominant aux paumes et aux plantes. Il s'y associe des sensations de brûlure. Les mains sont en général plus touchées que les pieds et peuvent être atteintes de façon isolée. Les lésions peuvent être limitées aux régions en regard des articulations, voire se résumer à un érythème péri-unguéal. Plus rarement, les éléments érythémato-oedémateux débordent les extrémités et peuvent atteindre d'autres régions de téguments. Dans certains cas, les lésions peuvent devenir bulleuses, notamment avec certains agents inducteurs tels que la *cytarabine*, le *méthotrexate*, le *5-FU* ou la *doxorubicine*. En cas de prolongation de l'exposition à la molécule responsable, l'érythème s'aggrave, devient violacé, s'étend et les douleurs s'accroissent. En revanche, l'arrêt du traitement responsable est suivi d'une atténuation graduelle des symptômes sur une période de 2 semaines environ, avec souvent une desquamation superficielle terminale. Parfois, les lésions évoluent vers des séquelles de type kératodermie palmoplantaire ou dysesthésies prolongées.

L'érythème acral semble être dose-dépendant, apparaissant en fonction du pic de concentration sérique, mais aussi de la dose cumulative totale. Il apparaît plus rapidement en cas de perfusion brève, mais peut également survenir lors de traitement au long cours. La réexposition à l'agent inducteur utilisé selon les mêmes modalités aboutit en général à une récurrence des lésions, qui n'est toutefois pas systématique.

Sur le plan histologique, il s'agit à l'évidence d'une réaction cytotoxique directe affectant les kératinocytes, avec des lésions de nécrose épidermique accompagnées le plus souvent d'un infiltrat inflammatoire du derme prenant parfois l'aspect d'une dermatite inflammatoire d'interface. En dehors de cet infiltrat, le derme est le siège d'une dilatation vasculaire souvent intense d'un œdème papillaire, parfois d'une atteinte des glandes eccrines qui peut-être de type syringométaplasie eccrine épidermoïde.

La physiopathologie exacte de l'érythème acral n'est pas connue de façon précise, mais un effet toxique direct de la ou des molécules en cause, dirigé avant tout contre les cellules épidermiques, est l'hypothèse actuellement retenue par la plupart des auteurs, notamment en raison du caractère dose-dépendant de cette complication. En revanche, sa limitation ou au moins sa prédominance sur les régions palmoplantaires n'a pas reçu d'explication bien convaincante, mais peut être liée à des facteurs locaux (épaisseur importante de la couche cornée, gradient de température, anatomie vasculaire, renouvellement épidermique particulièrement rapide, absence de follicules pilo-sébacés, concentration importante en glandes eccrines).

Le diagnostic différentiel ne pose en général que peu de problèmes en raison du caractère assez évocateur des lésions cliniques.

Toutefois, quelques difficultés peuvent être rencontrées avec la réaction aigüe du greffon contre l'hôte (GVH : *Graft versus Host*) chez les patients transplantés médullaires, d'autant que les deux complications peuvent apparaître simultanément. Cependant, l'aspect clinique est un petit peu différent avec un érythème maculo-papuleux, en général, sans la sensation de brûlures intenses rencontrée au cours de l'érythème acral, tandis que des lésions cutanées et/ou muqueuses sont généralement présentes sur d'autres régions. Parfois, la GVH peut être localisée uniquement aux paumes et aux plantes ; il s'agit alors d'une situation assez difficile d'autant que l'aspect histologique est assez similaire. Il est important de distinguer les deux entités qui nécessitent un traitement bien différent et ce d'autant que la ciclosporine, qui est un des traitements de la GVH, a aggravé certains cas d'érythème acral des chimiothérapies.

Les molécules en cause sont très diverses, avant tout représentées par le *5-FU* et ses *analogues* (*capecitabine*, *tegafur*), la *cytarabine*, la *doxorubicine*, *liposomale* ou non, et le *docétaxel*. Il n'existe en général pas de lien précis entre une molécule et un tableau clinique particulier, même si l'érythème acral lié à la cytarabine semble particulièrement intense avec notamment un tableau général fébrile, la possibilité d'un œdème facial, voire d'un exanthème maculo-papuleux plus étendu associé à des lésions palmoplantaires particulièrement sévères.

Sur le plan thérapeutique, les lésions peuvent être prévenues lors des cures suivantes par une prémédication par la prednisolone orale (1mg/kg/jr) ou par la dexaméthasone (8mg toutes les 12 heures) 24 heures avant l'administration de la molécule impliquée, traitement à poursuivre dans les 3 à 5 jours qui suivent la chimiothérapie. La vitamine B6 (pyridoxine) a également été proposée pour prévenir cet accident. Le traitement curatif des lésions constituées est nettement plus décevant, et fait appel aux mesures symptomatiques locales (corticoïdes locaux, émoullients, compresses imbibées de sérum physiologique refroidi) et générales (antalgiques, pyridoxine, corticoïdes). Finalement, c'est la réduction posologique de la molécule en cause et/ou l'allongement des intervalles séparant les cures, voire le retrait pur et simple de la drogue qui sont probablement les traitements les plus efficaces.

5. Interactions avec les rayonnements électromagnétiques :

Un certain nombre de molécules cytotoxiques sont responsables d'une photosensibilisation, en général par une réaction phototoxique^[54]. Les molécules en cause sont très diverses, incluant notamment la dacarbazine, la doxorubicine, le 5-FU, l'hydroxyurée, la procarbazine, le tégafur, la thioguanine, la vinblastine, la fotémustine et les taxanes^[55]. Ces réactions phototoxiques peuvent être particulièrement sévères avec apparition de bulles sur les régions photoexposées, suivies parfois d'une hyperpigmentation post-inflammatoire résiduelle. Le diagnostic est en général aisé cliniquement mais peut faire appel dans les cas douteux à une exploration photobiologique avec détermination de la dose érythémale minimale.

La photo-onycholyse est un cas particulier de phototoxicité, la tablette unguéale jouant le rôle de loupe et concentrant apparemment les rayons ultraviolets sur le lit de l'ongle. Les lésions peuvent se présenter sous la forme de flammèches hémorragiques sous-unguéales pouvant confluer et aboutir au décollement de l'ongle par la collection hématique (figure 39). Une hyperpigmentation résiduelle est souvent observée. Cet effet indésirable est notamment rapporté avec les *taxanes* et la *mercaptopurine*.

Le phénomène de rappel définit la réactivation d'un érythème solaire antérieur ou l'apparition de lésions inflammatoires sur une zone précédemment irradiée, lors de l'utilisation d'une molécule cytotoxique [56, 57, 58]. Ce type de phénomène a été particulièrement rapporté pour le *méthotrexate* en ce qui concerne la réactivation d'un érythème solaire, à condition que l'exposition solaire déclenchante ait lieu dans les trois jours qui précèdent l'administration du cytostatique^[59]. Le phénomène de rappel après irradiation par des rayonnements ionisants est très différent puisque celle-ci a pu avoir lieu plusieurs mois après ou plusieurs années avant l'administration de l'agent inducteur. En général, cette irradiation préalable a été elle-même à l'origine d'une réaction inflammatoire locale, plus ou moins intense, mais ceci n'est pas absolument obligatoire. Les lésions inflammatoires récidivent parfois à chaque réintroduction de la molécule inductrice, mais, là encore, cette évolution n'est pas systématique, et le phénomène de rappel n'est donc pas une contre-indication définitive à la poursuite du traitement. Le mécanisme physiopathologique de cette curieuse réaction est inconnu, et pourrait notamment impliquer une altération des cellules souches cutanées par les irradiations antérieures avec apparition de mutation radio-induite rendant les cellules souches « intolérantes » à l'agression supplémentaire que constitue la

chimiothérapie. Les agents inducteurs de ce phénomène de rappel sont très divers : *bléomycine*, *anthracycline*, taxane, *cytarabine*, *5-FU*, *mercaptopurine*, méthotrexate, agents *alkylants*, alcaloïdes de la pervenche, *hydroxyurée*. Dans la plupart des cas, les lésions inflammatoires disparaissent spontanément après un traitement local souvent limité à une corticothérapie topique. En revanche, il est difficile de prévenir l'apparition de cette réaction.

En dehors de ces phénomènes de rappel de chronologie très particulière, un certain nombre d'agents cytostatiques accroissent les complications cutanées de la radiothérapie, et apparaissent donc comme radiosensibilisants^[60]. Ces agents responsables sont surtout la *bléomycine*, les *anthracyclines*, le *5-FU*, l'*hydroxyurée*, la 6-*mercaptopurine*, le *cisplatine* et le *méthotrexate*.

Cette radiosensibilisation dépend de la chronologie relative des deux traitements, et est maximale si la chimiothérapie et la radiothérapie sont réalisées conjointement ou dans un intervalle n'excédant pas 1 semaine environ. Cliniquement, il s'agit en général d'une exacerbation de la radiodermite habituelle avec érythème intense, sensation de brûlure, œdème, apparition de bulles, voire nécroses et ulcérations. Ces lésions sont en principe localisées au champ d'irradiation, mais peuvent s'étendre au-delà des limites de ce dernier. Elles disparaissent souvent en laissant des cicatrices pigmentaires, hypo- ou hyperpigmentées. Il peut s'agir d'un effet simplement additif, ou d'une authentique synergie entre la toxicité chimio-induite et radio-induite qui peut s'expliquer par des cibles cellulaires communes, le deuxième agent cytotoxique empêchant la réparation des lésions induites par le premier traitement. Le traitement est en général limité à des mesures symptomatiques et à une photoprotection à long terme.



Figure 39 : Photo-onycholyse au cours d'une chimiothérapie par docétaxel

6. Troubles vasomoteurs :

- Il s'agit d'une complication assez fréquente des traitements cytostatiques, de deux types principaux :
- vasospasme responsable d'un livedo, de phénomène de Raynaud, voire de nécroses distales. Cette complication est notamment liée à l'utilisation de *bléomycine* ou de *cisplatine*. La fréquence de cette complication est mal connue. Dans certains cas, le recours à une sympathectomie thoracique a été rendu nécessaire ;
- vasodilatation se traduisant par des phénomènes d'érythrose et/ou bouffées vasomotrices, notamment de l'extrémité céphalique^[61]. Cet effet indésirable peut également être rencontré avec la *bléomycine*, le *cisplatine*, mais aussi l'*asparginase*, la *dacarbazine*, les *taxanes*, le 5-FU, la *doxorubicine*, le *cyclophosphamide*, la *carmustine* et le *flutamide*. Il peut s'agir d'une interaction directe avec les fibres musculaires lisses des parois artériolaires, ou d'un impact sur le système nerveux autonome. Dans le cas d'une action végétative, les bouffées vasomotrices s'accompagnent souvent d'une hypersudation paroxystique.

7. Mucites :^[62, 63, 64, 65]

L'apparition d'une mucite, notamment de la muqueuse orale, est un effet secondaire fréquent, et souvent limitant l'utilisation des cytostatiques. Elle représente une source d'inconfort majeur, ainsi qu'une porte d'entrée infectieuse importante chez ces malades fragilisés par leur maladie et l'effet immunosuppresseur du traitement. L'atteinte de la muqueuse buccale peut atteindre jusqu'à 40 % chez les patients recevant un traitement cytostatique, notamment si celui-ci comporte de la *bléomycine*, des *taxanes*, des *anthracyclines*, ou des *antimétabolites* (*méthotrexate*, *5-FU*). Le mécanisme physiopathologique est représenté avant tout par un effet cytotoxique direct du traitement sur les cellules épithéliales muqueuses, particulièrement exposées en raison de leur forte activité mitotique. L'immunosuppression induite par les cytostatiques peut également intervenir par le biais d'hémorragies et d'infections, mais cet effet est alors plus tardif, situé entre le 10^{ème} et le 15^{ème} jour après le début du traitement, alors que l'effet toxique direct apparaît dans les jours qui suivent la chimiothérapie. Les infections en cause sont plutôt bactériennes, notamment à bacilles gram négatif, mais peuvent également impliquer le *Candida Albicans* ou plus rarement, d'autres espèces fongiques, voire des virus, en particulier du groupe herpès. Un certain nombre de facteurs favorisent l'apparition de ces lésions muqueuses : une radiothérapie précessive ou simultanée, la présence d'une hémopathie maligne, l'âge (moins de 20 ans), une mauvaise hygiène buccodentaire et une insuffisance d'excrétion des cytotoxiques pour des raisons rénales et /ou hépatiques, avec augmentation des concentrations sériques. Enfin, il est possible que la neutropénie elle-même joue un rôle par des mécanismes pour l'instant inconnus, par analogie aux lésions buccales aphtoïdes observées dans la neutropénie cyclique idiopathique.

L'aspect clinique est peu spécifique, avec un œdème inflammatoire de la muqueuse associé rapidement à des ulcérations plus ou moins confluentes (figure 40), à l'origine de douleurs, notamment de brûlures accompagnées d'une xérostomie. En principe, les lésions disparaissent spontanément sans cicatrices en 2 à 3 semaines si le traitement n'est pas repris entre-temps.

Sur le plan thérapeutique, un certain nombre de mesures préventives peuvent être proposées : hygiène buccodentaire rigoureuse, bains de bouche, notamment avec des liquides glacés (prévention de la mucite induite par le *5-FU* ou le *melfhalan*) ; un certain nombre d'autres traitements ont été proposés, mais aucun n'a fait l'objet d'une étude contrôlée. Le traitement curatif ne peut être que symptomatique avec, là encore, une bonne hygiène buccodentaire, l'utilisation d'anesthésiques de contact et d'agents barrières, notamment le sucralfate, l'hydroxyde d'aluminium et de magnésium, et un traitement antalgique général permettant d'éviter la dénutrition. Toute infection doit être vigoureusement combattue après obtention des preuves microbiologiques indispensables, car il peut s'agir de la porte d'entrée d'une infection générale potentiellement très dangereuse chez ces patients souvent sévèrement immunodéprimés. Enfin, la correction de la neutropénie par le *granulocyte-colony stimulatinnng factor* (G-CSF) peut avoir un effet favorable, et un traitement préventif utilisant cette molécule peut être indiqué dans les cas sévères.



Figure 40 : Mucite induite par le cyclophosphamide

8. Autres aspects :

L'utilisation des veines périphériques pour l'administration des agents cytotoxiques expose à un certain nombre d'accidents qui peuvent être liés à la toxicité directe du produit sur les parois veineuses, mais également à l'extravasation de la molécule dans les tissus environnants, entraînant des phénomènes de nécroses parfois difficiles à contrôler^[66].

La toxicité veineuse peut se manifester par des phénomènes douloureux locaux avec inflammation des parois veineuses et apparition d'un cordon dur, inflammatoire, douloureux, s'étendant sur plusieurs centimètres en amont et en aval à partir du point de perfusion. Cette inflammation peut se compliquer d'une thrombose veineuse locale. Dans certains cas, se développent de curieux phénomènes d'inflammation, puis de pigmentation des zones cutanées situées en regard du réseau veineux drainant le point de perfusion, notamment avec les taxanes et le 5-FU. Cette pigmentation peut ensuite persister pendant plusieurs mois.

L'extravasation des agents cytotoxiques en raison d'une effraction veineuse est un accident non exceptionnel quand la perfusion utilise les veines périphériques, notamment des membres, mais est devenu beaucoup plus rare depuis l'utilisation des chambres implantables reliées par un cathéter à une veine profonde. Les conséquences dépendent de la quantité, de la concentration et du type d'agents cytostatiques utilisés. Ainsi, cette extravasation peut être suivie d'un simple effet local irritant avec apparition d'une inflammation périvasculaire n'évoluant pas vers la nécrose, mais pouvant laisser des séquelles hyperpigmentées et/ou scléreuses. En revanche, d'autres molécules telles les

anthracyclines, les alkylants, les alcaloïdes de la pervenche, le 5-FU, la mitoxantrone, les taxanes, sont nettement plus agressives et ont souvent des effets vésicants sur les tissus périphériques avec une action nécrosante prolongée (figure 41).

Dans ce dernier cas, une inflammation, parfois retardée, apparaît, suivie souvent d'une nécrose évoluant vers une ulcération torpide n'ayant que très peu tendance à cicatriser, et nécessitant assez souvent un geste chirurgical de couverture. Des séquelles trophiques sont également possibles avec sclérose locale importante engainant les vaisseaux et les nerfs, dystrophie sympathique avec causalgie résiduelle, contracture, ankylose articulaire. Une surinfection sous forme de cellulite évoluant à bas bruit peut également apparaître, particulièrement dangereuse car peu symptomatique.

Le principal traitement de ces complications par extravasation est préventif, et l'utilisation des cathéters implantables doit être généralisée autant que possible. Si une extravasation est suspectée, la perfusion doit être immédiatement interrompue et le cathéter intraveineux retiré après aspiration. La zone suspecte peut être surélevée, et des applications de poche froide ou chaude ont été conseillées, en fonction des produits, soit pour diluer la molécule, soit pour éviter sa dissémination par une vasoconstriction induite par le froid. En revanche, les effets nécrosants des alcaloïdes de la pervenche sont renforcés par le froid. Un certain nombre d'antidotes ont été proposées, notamment le diméthylsulfoxyde (DMSO) pour les anthracyclines, la hyaluronidase pour les alcaloïdes de la pervenche et l'étoposide et les injections locales de thiosulfate de sodium pour la dacarbazine et le cisplatine. Toutefois, l'utilisation de ces

antidotes reste assez empirique et n'a pas fait l'objet d'études contrôlées, de même que l'emploi de la corticothérapie générale censée limiter les phénomènes inflammatoires locaux. Le traitement des nécroses constituées reste en fait surtout chirurgical, avec exérèse des zones nécrotiques mais également inflammatoires, dont l'évolution vers la nécrose est très probable dans un délai variable (et d'ailleurs controversé) en fonction du produit en cause, permettant d'avoir une idée de l'étendue. Certains auteurs préconisent en effet une intervention rapide avant l'apparition d'une ulcération, mais la plupart privilégient une attitude conservatrice.



Figure 41 : Nécrose cutanée étendue au niveau musculo-aponévrotique après extravasation accidentelle d'adriamycine (collection du docteur A Margulis, Villejuif)

✓ Réactions papulo-pustuleuses :

Ces réactions également appelées “rashes acnéiformes” sont observées chez 50 à 80 % des patients traités. Elles se composent de lésions monomorphes papuleuses ou pustuleuses décrites comme folliculaires, parfois confluentes, sans comédons, (figure 42) ce qui rend inadéquat le terme d’“acné induite”.

La topographie est stéréotypée avec une atteinte de la face et de la face antérieure du thorax. Une atteinte de la nuque ou du cuir chevelu, de la région rétro-auriculaire, du tronc est possible. En revanche, paumes et plantes sont respectées.

✓ Pseudodermatomyosite

Cet effet secondaire électivement rapporté avec l’Hydréa touche avec prédilection le dos des mains sous forme de papules rosées en bande sur les faces des articulations, parfois accompagnées de lésions poïkilodermiques à distance^[67]. Il peut s’associer à un certain nombre d’autres complications particulières, telles, des érosions muqueuses chroniques aphthoïdes. Des ulcères de jambe torpides, douloureux, n’ayant aucune tendance à cicatriser, peuvent apparaître au bout de 3 ou 4 ans de traitement continu par hydroxyurée, notamment au cours du traitement d’hémopathies malignes. La seule thérapeutique efficace est alors l’interruption du traitement cytostatique et son remplacement par une autre molécule.

✓ Syndrome de fuite capillaire :

Il se caractérise par un œdème sous-cutané, un suboedème pulmonaire, une hypoalbuminémie, une hypotension artérielle, voire un collapsus, et a été rapporté avec l’utilisation des taxanes et, à un moindre degré, de la gemcitabine. Il s’agit probablement d’une interaction directe avec les parois vasculaires. Une prévention est systématique avec les taxanes, associant corticoïdes systémiques, anti-H1 et anti-H2.



Figure 42 : Eruption acnéiforme avec lésions papulo-pustuleuses sans comédons
au cours d'une chimiothérapie

✓ Réactions d'hypersensibilité médicamenteuse :

Peu spécifiques, elles peuvent être notées avec les cytostatiques se présentant sous la forme d'un *rash* maculo-papuleux accompagné éventuellement d'autres manifestations de type anaphylactique quand le mécanisme d'hypersensibilité est immunoglobuline E (IgE)-dépendant^[68]. Ces réactions sont toutefois assez rares, sauf pour le paclitaxel, la L-asparaginase et la mitomycine. La plupart des réactions sont de type 1 avec exanthème urticarien, prurit, angioedème, mais d'autres présentations cliniques sont possibles, tels l'érythème polymorphe, la nécrose épidermique toxique, la vascularite cutanée et l'exanthème maculo-papuleux, probablement lié à une hypersensibilité retardée. Les agents cytotoxiques utilisés par voie topique peuvent être responsables de dermites de contact, particulièrement fréquentes avec la caryolysine puisqu'elles peuvent atteindre jusqu'à 40% des patients, ce qui représente une limitation non négligeable à l'utilisation de ce produit dans les lymphomes cutanés épidermotropes. Toutefois, des stratégies de désensibilisation ont été préconisées dans ce cas.^[69]

B. Manifestations cliniques secondaires aux cytokines :

1. Interférons :

La majeure partie des effets cutanés indésirables liés aux IFN qui ont été rapportés sont liés à la forme α . Ils représentent globalement 5 à 12% des effets secondaires ^[70, 71]. Ils peuvent être regroupés en réactions cutanées locales survenant exclusivement ou initialement aux sites d'injection, et générales avec, parmi ces dernières, l'induction ou l'aggravation de maladies cutanées ou systémiques (tableau III).

a. Réactions cutanées locales aux sites d'injection :

a-1) Erythème, induration, sclérose, nodules et bulles

Les réactions cutanées locales communément observées aux sites d'injection sous-cutanée ou intramusculaire des IFN sont un érythème et une induration de survenue précoce, quelques heures après l'injection, et qui sont transitoires. Elles sont présentes dans 65 à 80% des cas après injection d'IFN- β et entre 5 à 12 % avec l'IFN- α . Elles n'ont pas de conséquence clinique ou thérapeutique particulière. La survenue de plaques rouge orangé, surélevées, à bordure mal limitée, d'une infiltration sous-cutanée étendue, d'une sclérose cutanée et de nodules sensibles est rare^[72]. Chacune de ces lésions peut persister plusieurs semaines ou mois. Dans tous les cas, il convient d'être vigilant devant un érythème persistant et sensible qui peut constituer le premier signe cutané d'une nécrose au site d'injection.



Figure 43 : Macules érythémateuses persistantes aux points d'injection d'interféron alpha pégylé

a -2) Eczéma :

L'induction de lésions d'eczéma aux sites d'injection de l'IFN a été documentée^[73].

Les lésions, rythmées par les injections, peuvent diffuser à d'autres sites (figure 44). Elles régressent à l'arrêt du traitement, mais une régression spontanée en 2 semaines, malgré sa poursuite, peut s'observer. Elles sont facilement contrôlées par un traitement par dermocorticoïdes.



Figure 44 : Macules eczématiformes au site d'injection d'interféron alpha

a-3) Nécroses et ulcérations^[74, 75, 76]

La survenue de nécroses et d'ulcérations aux sites d'injection de l'IFN est un effet secondaire rare, mais classique (plus d'une cinquantaine de cas publiés).

Ces nécroses cutanées surviennent sans prédominance d'âge ou de sexe, que le mode d'injection soit sous-cutané ou intramusculaire.

Elles sont rapportées le plus souvent au niveau de la paroi abdominale et des faces antérieures des cuisses, mais peuvent être notées aussi au niveau des triceps ou des deltoïdes. Parmi les diverses affections traitées (leucémie à tricholeucocytes, leucémie myéloïde chronique, carcinome rénal), aucune n'est préférentiellement associée à la survenue de nécroses cutanées. Le délai d'apparition est le plus souvent de 2 à 3 mois après l'instauration du traitement, mais peut varier de quelques semaines à plusieurs années. Il n'est habituellement pas corrélé à la dose ^[77] ni au rythme d'administration. La symptomatologie survient en moyenne 1 ou 2 jours après l'injection, parfois jusqu'à plus de 1 mois après. La présentation clinique est stéréotypée, quel que soit le type d'IFN incriminé ou la pathologie sous-jacente. La lésion débute au site d'injection par une macule ou un nodule érythémateux ou orangé, sensible, qui devient nécrotique en quelques jours. La nécrose, d'extension progressive, est constituée d'une plaque noire escarrotique sèche, de contours irréguliers, souvent anguleux et bien limités (figure 45). La taille de l'ulcération varie de quelques millimètres à 10 cm. La bordure de l'ulcération est constituée d'une large plaque inflammatoire, infiltrée à la palpation, mal limitée, parfois livédoïde ou scléroatrophique. Son ablation met en évidence une ulcération atone. Les lésions peuvent être multiples. L'évolution sous traitement se fait vers une guérison lente en plusieurs mois, laissant place à une cicatrice atrophique et hyperpigmentée. Une surinfection bactérienne à *staphylococcus aureus* ou *pseudomonas aeruginosa* est rarement notée. Le traitement est médical, associant

une antibiothérapie locale et générale pour prévenir un risque infectieux, et l'application de pansements hydrocolloïdes pour hâter la cicatrisation. Le recours à la chirurgie par débridement, excision suivie de suture directe ou de greffe est parfois nécessaire. Plusieurs mécanismes physiopathogéniques ont été proposés :

- Révélation d'un état procoagulant latent tel qu'un déficit congénital en antithrombine III, une hyperagrégabilité plaquettaire ;
- Effet vasospastique local par toxicité directe de l'IFN sur l'endothélium vasculaire, favorisé par une augmentation de la concentration locale en IFN lors de répétition des injections au niveau du même site ;
- Injection intra-artériolaire accidentelle ;

Le traitement préventif d'une récurrence repose sur l'observation de recommandations simples :

- Réaliser un bon apprentissage des auto-injections, en variant autant que possible les sites d'injection ;
- Être vigilant devant un érythème persistant et sensible, premier signe cutané précédant la nécrose ;
- Éviter toute injection au niveau d'une lésion cutanée avant sa guérison complète ;
- Rechercher un facteur de thrombophilie congénitale tel qu'un déficit en facteur III, protéine C, protéine S, résistance à la protéine C activée [78], ou acquis (syndrome des antiphospholipides) ;
- Supprimer autant que possible tout traitement médicamenteux altérant la microcirculation cutanée (bêtabloquant, dihydro-ergotamine...).

La poursuite des injections d'interféron à distance du site de nécrose est possible dans la plupart des cas. Elle se complique parfois de nouvelles nécroses cutanées aux points d'injection, imposant alors l'arrêt définitif du traitement.

a -4) Abcès sous-cutané :

La survenue de complications infectieuses locales au site d'injection à type d'infection sous-cutanée dermohypodermique est peu mentionnée dans la littérature.



Figure 45 : Nécrose cutanée au site d'injection de l'interféron

b. Réactions générales :

Elles sont majoritairement rapportées au cours des traitements par IFN- α .

b-1) Eruptions cutanées :

La survenue de rash lié à l'IFN- α est rapportée avec une fréquence variant entre 5 et 8% ^[79]. La survenue d'éruptions cutanées transitoires, débutant 5 à 14 jours après le début du traitement et disparaissant spontanément en 10 à 14 jours malgré la poursuite du traitement, a pu être notée.

b-2) Prurit :

Il est rapporté dans près de 10% des cas, fréquemment associé à une sécheresse cutanée

b-3) Alopécie :

Il s'agit de l'effet secondaire le plus fréquent, avec une incidence variant de 10 à 30 % des cas au cours des traitements par IFN- α ^[80].

Le mécanisme incriminé est le plus souvent un effluvium télogène, débutant 2 à 6 mois après l'instauration du traitement, et pouvant régresser spontanément malgré la poursuite du traitement. Il ne semble pas exister d'effet dose-dépendant. La cause exacte est inconnue, mais la survenue d'une alopécie sous IFN doit faire rechercher une dysthyroïdie induite

b-4) Hypertrichose des cils et sourcils :

La survenue d'une hypertrichose ciliaire ^[81] ou des sourcils ^[82] induite par l'IFN- α a été rarement mentionnée. Ce phénomène apparaissait en moyenne 4 à 6 mois après le début du traitement, et régressait 6 mois après l'arrêt. Le

mécanisme pathogénique incriminé pourrait faire intervenir une modification des concentrations d'acide adénosine monophosphorique (AMP) cyclique, prolongeant la durée de la phase télogène. L'hypothèse d'une carence métabolique ou d'un processus paranéoplasique n'était pas exclue.

b-5) Exacerbation d'un herpès labial :

L'exacerbation d'un herpès labial est mentionnée dans 5% des cas d'une série de 1300 malades traités par INF- α -2a recombinant au cours de pathologies cancéreuses (tumeurs solides, hémopathies).

b-6) Phénomène de Raynaud et nécrose digitale :

La survenue d'un phénomène de Raynaud induit par l'IFN- α a été rapportée avec une fréquence variant entre 1 et 52 % au cours d'études retrospectives ^[83] sans prédominance d'âge ou de sexe, que le mode d'injection soit sous-cutané ou intra-musculaire. En revanche, elle est mentionnée avec prédilection au cours du traitement de la leucémie myéloïde chronique.

Le délai d'apparition était variable, de quelques semaines à plusieurs années, et la réversibilité habituelle en quelques semaines^[84]. Des complications à type de troubles trophiques, nécroses digitales parfois sévères étaient rarement présentes.

L'atteinte était parfois réversible sans arrêt de l'interféron ni modification posologique, par simple adjonction d'un inhibiteur calcique. Plusieurs mécanismes pathogéniques étaient invoqués : révélation d'un état procoagulant, hypercoagulabilité induite, production d'anticorps anticardiolipides, toxicité directe de l'IFN sur l'endothélium vasculaire.

c. Déclenchement ou exacerbation de maladies cutanées ou systémiques :

De nombreuses affections dysimmunitaires ont été décrites liées au traitement par IFN, que ces affections auto-immunes soient induites ou aggravées. Elles sont essentiellement thyroïdiennes (hypothyroïdie, maladie de Basedow)^[85]. Le déclenchement ou l'exacerbation de maladies systémiques, fait l'objet de nombreuses publications ponctuelles plus ou moins documentées et d'interprétation parfois discutable. Le caractère induit n'est pas toujours aisé à prouver dans la mesure où l'affectation auto-immune, une fois apparue, peut évoluer de façon autonome de nombreux mois, voire années malgré l'arrêt de l'IFN.

c-1) Psoriasis : [86, 87]

Une trentaine d'observations de psoriasis induits ou aggravés (80%) par les IFN- α , β ou γ sont recensés dans la littérature, mais leur fréquence est probablement sous-estimée. Il n'existe pas de prédominance d'âge mais le sexe masculin est touché avec prédilection. Les doses et les rythmes d'administration sont variables mais la posologie est la plupart du temps supérieure à 3 MU trois fois par semaine, le plus souvent au cours du traitement d'affections malignes. Le délai d'apparition est plus long chez les patients jusqu'alors indemnes de cette affection, 5 mois en moyenne, que chez ceux ayant des antécédents connus de psoriasis (2 semaines). Diverses formes de psoriasis ont été décrites : vulgaire, pustuleux, érythrodermique. Les lésions psoriasiques débutent le plus souvent aux sites d'injection, peut-être favorisées par un phénomène de Koebner, puis s'étendent ultérieurement aux localisations habituelles de

psoriasis. Le traitement est symptomatique (dermocorticoïdes, calcipotriol). L'arrêt de l'IFN permet une amélioration constante en quelques semaines avec des rémissions parfois complètes. La réintroduction de l'IFN s'accompagne presque constamment d'une rechute. Les mécanismes physiopathogéniques incriminés restent hypothétiques : induction directe ou indirecte (par le biais de sécrétion d'IL1), d'une hyperprolifération kératinocytaire ; activation des lymphocytes T helper par expression des antigènes majeurs d'histocompatibilité...

c-2) Lupus érythémateux systémique :

Le déclenchement de lupus érythémateux systémique par IFN a été décrit. Les lésions cutanées étaient notées dans plus d'un cas sur deux, à type de lupus aigu du visage, de photosensibilité, d'alopécie, d'érosions muqueuses buccales.

L'arrêt de l'IFN et une corticothérapie générale permettait l'amendement des lésions. Dans un cas, la réintroduction de l'IFN entraînait une récurrence des symptômes.

Tableau III : Effets secondaires dermatologiques liés aux traitements par interféron

Réactions cutanées locales au site d'injection	Réactions générales	Induction, aggravation de maladies cutanées ou auto-immunes
- Erythème persistant - Induration et sclérose cutanée - Bulles - Eczéma, allergie de contact - Alopécie - Nécrose cutanée et ulcération - Abscesses	- Alopécie (10 - 30 %) - Prurit (10 %) - Rash cutané, urticaire (5 – 8 %) - Réactivation herpes (5 %) - Sécheresse cutanée - Eczéma - Hypertrichose ciliaire - Phénomène de Raynaud	- Psoriasis - Lupus érythémateux systémique

2. Interleukine :[88, 89, 90]

Principal facteur d'activation des lymphocytes T et tueurs, l'IL 2 est utilisé dans le traitement de nombreux cancers solides (rein, mélanome, etc).

Sa toxicité générale, directement associée à ce mécanisme de stimulation immune, est liée principalement au risque parfois gravissime de **syndrome de fuite capillaire** (76 à 100 %) lors des administrations intraveineuses (*tableau IV*). Il se caractérise sur le plan cutané par un œdème diffus associé à un érythème maculeux fébrile accompagné de prurit ou de sensations de brûlures. Il débute le plus souvent sur le visage 24 à 72 heures après le début du traitement. Il s'efface 48 heures après l'arrêt du produit, suivi d'une desquamation plus tardive, notamment en « doigt de gant » analogue à celle de la scarlatine et du syndrome de choc toxique.

Des sepsis au niveau des orifices de pénétration des cathéters centraux, révélés par une desquamation péri-orificielle ont pu être notés.

Un prurit isolé est fréquent.

Des stomatites aphtoïdes, des mucites, des glossites ont été rapportées de façon non exceptionnelle.

Enfin, signalons que 25 % des patients recevant l'IL 2 par voie artérielle ont une **sensibilité lors des injections d'iode pour des raisons encore obscures.**

Tableau IV : Effets secondaires dermatologiques liés aux traitements par interleukine 2

Réactions générales	Induction, aggravation de maladies cutanées ou auto-immunes
Syndrome de fuite capillaire (76-100 %) Alopécie (20-30 %) Prurit Xérose Purpura pétéchial Œdème de quinke Erythrodermie Mucite, chéilite, glossite	Psoriasis

TABLEAU V : MEDICAMENTS RESPONSABLES ET MANIFESTATIONS CLINIQUES :

(Tableau récapitulatif)

Anthracyclines (doxorubicine ou adriamycine)	Les accidents cutanéomuqueux les plus fréquents sont l'alopecie souvent diffuse ou totale, les troubles pigmentaires, les onychodystrophies, l'érythème acral, les stomatites, les réactions urticariennes notamment aux points d'injection, les phénomènes de rappel ; les accidents d'extravasation sont générateurs de lésions nécrotiques particulièrement importantes, étendues et douloureuses.
<u>Bléomycine</u> :	Les effets indésirables sont nombreux et fréquents : alopecie, pigmentation cutanéounguéale notamment « flagellée », stomatites, sclérodactylie, phénomène de Raynaud, voire nécroses distales, érythème acral, aggravation des lésions de radiodermite qui peuvent prendre un aspect sclérodermiiforme, phénomène de rappel, nodules indurés, hydradénite neutrophilique ecchrine.
<u>Busulfan</u> :	Les effets secondaires sont rares : alopecie, hypermélanose, anhydrose, porphyrie exceptionnelle
<u>Camptotécine</u> (irinotécan)	Elle peut être à l'origine de <i>rashes</i> inflammatoires peu spécifiques, mais assez fréquents (10% des cas), de lésions muqueuses et d'alopecie.
<u>Chlorambucil</u> :	Il peut provoquer une alopecie (rare), une hidradénite neutrophilique ecchrine, un érythème facial, un œdème périorbitaire.
<u>Cisplatine</u> :	L'alopecie est assez rare, mais on peut observer quelques cas d'hyperpigmentation, notamment sur les zones de friction, de phénomène de Raynaud ou de bouffées vasomotrices. En revanche, les réactions d'hypersensibilité sont plus fréquentes.
<u>Cladribine (2-CdA)</u>	Quelques effets indésirables rares ont été rapportés : inflammation de kératoses actiniques, stomatites, thromboplébites.
<u>Cyclophosphamide</u> <u>et ifosfamide</u> :	L'alopecie est l'effet indésirable essentiel ; les autres complications sont beaucoup plus rares : érythème acral, onychodystrophies, hypermélanoses, carcinomes cutanés après traitements prolongés, éruptions acnéiformes

<u>Cytarabine (ARA-C)</u>	Elle peut être à l'origine de phénomènes de rappel, de syringométaplasie mucineuse, d'hidradénites neutrophiliques eccrines, d'érythèmes acraux particulièrement sévères, d'inflammation des kératoses séborrhéiques, d'anomalies unguéales et d'exanthèmes maculo-papuleux entrant parfois dans le cadre d'un « syndrome d'hypersensibilité » apparaissant au cours des 24 premières heures de traitement.
<u>Etoposide (VP-16)</u>	Il peut entraîner des réactions d'hypersensibilité, des phénomènes de rappel, des acnés induites et de rares alopecies.
<u>Fludarabine (FLU)</u>	Elle peut être responsable d'inflammation, de kératoses, et de rares cas d'alopecie
<u>5-Fluorouracile (5-FU) et tégaful</u>	Le 5-FU est à l'origine de nombreux effets secondaires : érythème acral, photo- et radiosensibilisation, hyperpigmentation, notamment des ongles et onychodystrophies. Sa prodrogue, le tégaful, a été mise en cause dans des syndromes sclérodermiformes, des photo-onycholyses, des cas de photosensibilisation, voire de photoallergie et dans un cas de lupus chronique induit
<u>Hydroxyurée (HU)</u>	Cet antinéoplasique majeur peut être responsable de complications cutanées multiples lors des traitements au long cours, peu spécifiques, notamment une alopecie, des épisodes de <i>flush</i> , des dystrophies unguéales, des stomatites, des hyperpigmentations cutanées ou unguéales et des érythèmes acraux, mais aussi très particulières avec inflammation de kératoses actiniques, aspect de pseudo-ichtyose atrophique et collodionnée, lésions de type pseudodermatomyosite des faces dorsales des mains (pseudopapules de Gottron, ulcères de jambe souvent très douloureux et sans aucune tendance à la guérison, apparition de kératoses pouvant évoluer vers des carcinomes basocellulaires ou épidermoïdes, des lésions aphtoïdes buccales et peut-être quelques cas de lupus induits avec photosensibilisation.
<u>L-asparaginase (L-ASP)</u>	Cette molécule peut donner lieu à des pigmentations sur les trajets des veines où sont réalisés les perfusions, des vasodilatations parfois paroxystiques, des exanthèmes maculopapuleux entrant là aussi parfois dans le cadre de réactions d'hypersensibilité.
<u>Méchloréthamine</u>	Elle peut entraîner alopecie, dermite de contact avec ou sans hyperpigmentation en cas d'usage topique, exanthème urticarien dans le cadre de syndromes d'hypersensibilité

<u>Melphalan</u>	Les effets indésirables sont rares, souvent limités à une alopecie
<u>Mercaptopurine</u> (6-MU)	La toxicité cutanée est assez rare, surtout marquée par des lésions orales érosives, une hyperpigmentation, un phénomène de rappel, des anomalies unguéales et un érythème acral.
<u>Méthotrexate</u>	La mucite est le principal effet indésirable, parfois sévère et imposant l'arrêt du traitement. Les autres effets secondaires sont rares : alopecie, troubles de la pigmentation cutanée ou des cheveux (signe du drapeau), phénomène de rappel, érythème acral parfois bulleux, réactions anaphylactiques, vascularite leucocytoclasique, pseudolymphome cutané, nécrose épithéliale toxique.
<u>Mitomycine C</u>	Elle peut aggraver les effets des radiations ionisantes et entraîner des lésions eczématiformes des extrémités, probablement de nature allergique « vraie » lors des instillations intravésicales.
<u>Nitroso-urées</u> (<u>carmustine</u>, <u>lomustine</u>, <u>fotémustine</u>)	Ces agents sont à l'origine de bouffées vasomotrices, d'alopecies, d'hypermélanoses et de nécroses aux points d'injection
<u>Taxanes</u> (<u>paclitaxel</u>, <u>docétaxel</u>)	Les effets secondaires ne sont pas rares, avec manifestations de type hypersensibilité parfois systémique, photosensibilisation, photo-onycholyse (fig7), pigmentations, stomatites, bouffées vasomotrices, érythème acral, lésions sclérodermiiformes des membres inférieurs, syndrome de fuite capillaire et nécroses en cas d'extravasation
<u>Thiotépa</u>	Cette molécule peut être responsable d'alopecie, d'hypermélanoses, d'oedèmes orbitaires, mais ces effets indésirables sont rarement rapportés.
<u>Vinca-alcaloïdes</u> (<u>vincristine</u>, <u>vinblastine</u>)	Ces agents peuvent entraîner une alopecie fréquente mais réversible, des phénomènes de rappel, des photosensibilisations, des nécroses en cas d'extravasation, des modifications unguéales, des thrombophlébites, des stomatites, des érythèmes acraux et des pigmentations sur le trajet des veines en cas de perfusion périphérique.



Discussion

Les cancers de l'enfant sont rares, puisqu'ils ne représentent que 1 % de l'ensemble des cancers. Cette rareté concourt à leur méconnaissance tant du grand public que des médecins, aboutissant à un important retard diagnostique. La plupart des cancers de l'enfant présente la particularité d'être très rapidement proliférante et chimiosensible. Cette importante chimiosensibilité associée à une bonne tolérance aux traitements, permettent d'obtenir des taux de guérison de l'ordre de 75 %. Cependant, le cancer reste la deuxième cause de décès au-delà de l'âge de un an, après les accidents^[91].

I. EPIDEMIOLOGIE DES CANCERS CHEZ L'ENFANT :

La connaissance de l'épidémiologie des cancers revêt une importance cruciale pour l'identification des facteurs étiologiques et le développement de programmes de préventions, de diagnostics précoces ou de traitements adaptés.

Le cancer de l'enfant représente cependant moins de 3% des cancers humains.

Cette différence n'est pas liée uniquement à la proportion plus importante de la population adulte comparée à celle de l'enfant mais surtout à l'exposition prolongée à des facteurs carcinologiques environnementaux dans la population adulte. Aussi, cette différence des mécanismes de carcinogenèse rend compte des différences des types histopathologiques des cancers entre ces deux populations.

Le cancer est cependant la deuxième cause de mortalité chez l'enfant en occident venant après les décès par accident. L'incidence et la répartition des cancers de l'enfant varie cependant selon les régions et dans le temps reflétant l'impact des facteurs environnementaux et ethniques/génétiques. Cette incidence est globalement en augmentation, en particulier celle des leucémies aiguës lymphoblastiques.

1. Age :

L'incidence des cancers de l'enfant de moins de 15 ans dans les pays développés est de 120 à 140 par millions.

Au Maroc, selon le registre du cancer du grand Casablanca, on estime que 1000 enfants de moins de 15 ans et 1200 enfants de moins de 18 ans sont atteints de cancer chaque année^[91]

2. Sexe :

L'incidence des tumeurs est plus élevée chez les très jeunes enfants et chez les garçons.

En 2003, selon les estimations du réseau national français des registres des cancers, le nombre de nouveaux cas de cancers est plus élevé chez les garçons (192 cas) que chez les filles (135 cas)

3. Facteurs de risque environnementaux et iatrogènes^[91] :

L'identification de facteurs environnementaux revêt une importance majeure du fait surtout du caractère évitable.

Leur causalité est cependant dans beaucoup de cas non démontrée.

Leur association à des facteurs génétiques potentialise significativement la cancérogenèse

➤ Radiations ionisantes

Il y a une très forte augmentation d'incidence du cancer de la thyroïde en Bielorussie suite à l'accident nucléaire de la centrale de Tchernobyl en 1986.

Par ailleurs, une exposition excessive in utero aux rayons X ou dans l'enfance augmente le risque de développement de cancer.

La radiothérapie peut également être à l'origine de cancers secondaires en particulier les leucémies aiguës, les cancers de la thyroïde, les tumeurs cérébrales, les tumeurs osseuses et les cancers du sein.

➤ **La chimiothérapie anticancéreuse**

Les cancers secondaires se voient suite au traitement par les alkylants, les épipodophylotoxines, les nitrosouées et les anthracyclines.

Le risque est plus élevé en cas d'association à la radiothérapie. Les cancers secondaires surviennent habituellement cinq années après le traitement.

➤ **Champs électromagnétiques**

L'exposition aux champs électromagnétiques provenant des lignes de hautes tensions, d'appareils électroménagers ou de transmission de radiofréquence a été incriminée.

Ceci n'a pas été confirmé par des études contrôlées.

➤ **Expositions chimiques**

L'exposition prolongée aux pesticides augmente le risque de survenue de leucémies, de lymphomes, de tumeurs du système nerveux central, de neuroblastome et de tumeur de Wilms.

L'exposition aux solvants augmente également le risque de survenue de leucémie.

L'exposition professionnelle maternelle au charbon, pétrole, colorants ou pigments est associée à une augmentation du risque de survenue d'hépatoblastome.

L'exposition au Benzène et hydrocarbures augmente également le risque de survenue de maladie de Hodgkin, de tumeurs du système nerveux central. Il a été enfin rapporté que le travail agricole des enfants augmente le risque de survenue de sarcome d'Ewing.

➤ **Tabagisme parental**

Le tabagisme parental augmente le risque de survenue de lymphome non hodgkinien, de tumeurs du système nerveux central, de neuroblastome et d'hépatoblastome.

➤ **Alcoolisme parental**

L'alcoolisme maternel durant la grossesse réduit le risque de survenue de leucémie aigue lymphoblastique mais augmente le risque de survenue de neuroblastome.

L'alcoolisme paternel pré-conceptuel semble par ailleurs augmenter le risque de survenue de tumeur du système nerveux central.

➤ **Poids de naissance**

Un poids de naissance élevé semble prédisposer à la leucémie aigue lymphoblastique et à la tumeur de Wilms alors que le faible poids de naissance prédispose à l'hépatoblastome.

➤ **Allaitement au sein**

Certaines études ont montré un effet protecteur de l'allaitement au sein contre le cancer et en particulier en cas de consommation maternelle de protéines végétales dans l'année précédant la grossesse.

L'administration de folates et de fer durant la grossesse semble également avoir un effet protecteur.

➤ **Teinture pour cheveux**

L'utilisation de colorants pour cheveux durant la grossesse semble augmenter le risque de survenue de tumeurs cérébrales chez l'enfant.

➤ **Infections**

L'infection à HIV augmente le risque de survenue de lymphome B et de léiomyosarcome.

Dans ce contexte, le sarcome de Kaposi est le plus fréquent et fait suite à une co-infection au virus HHV8. Le virus EBV est associé à la plupart des cas de lymphome de Burkitt en Afrique subsaharienne.

Il est également associé à la maladie de Hodgkin et au carcinome du nasopharynx en Afrique du nord et en Asie du sud-est.

Les hépatites B et C prédisposent également au carcinome hépatocellulaire.

Par contre, la fréquentation des garderies, la varicelle, la rougeole et la rubéole semblent avoir un effet protecteur.

4. Facteurs de risque génétiques :

La mise en évidence de facteurs de risques génétiques est exceptionnelle.

L'association à un syndrome malformatif peut d'emblée faire évoquer la relation causale.

Un facteur de risque génétique doit également être suspecté lorsqu'on retrouve une notion de cancer dans la famille, dans les formes bilatérales ou multifocales et en cas de localisation ou de survenue à un âge inhabituel pour le type de tumeur diagnostiquée.

Malgré leur rareté, ces situations contribuent significativement à la compréhension des mécanismes physiopathologiques du cancer et conduisent dans beaucoup de cas à des mesures préventives ou un programme de surveillance permettant un diagnostic précoce. Les anomalies génétiques sont variables :

- Trisomie 21
- Syndrome de Li-Fraumeni
- Ataxie Téléangiectasies
- Rétinoblastome héréditaire
- Syndrome de prédisposition rhabdoïde
- Xeroderma pigmentosum
- Phacomatoses
- Maladie de Fanconi

II. PRINCIPAUX CANCERS DE L'ENFANT ^[91]:

➤ Leucémies aiguës

Leur incidence est plus élevée en occident. La leucémie aiguë lymphoblastique est la plus fréquente avec un pic entre 1 et 4 ans et une prédominance masculine. Son incidence augmente avec le développement économique. L'exposition précoce aux infections semble avoir un effet protecteur. L'incidence de la leucémie aiguë non lymphoblastique semble moins fréquente dans la population noire.

➤ Lymphomes

Il s'agit des tumeurs malignes de l'enfant les plus fréquentes dans les pays en voie de développement. Ceci est en rapport avec la fréquence élevée des lymphomes de Burkitt, en particulier en Afrique sub-saharienne. En Afrique du Nord et en Asie, l'incidence est intermédiaire. Une prédominance masculine est également notée. La maladie de Hodgkin semble également survenir à un âge plus précoce avec une prédominance du type à cellularité mixte. L'infection par le virus Epstein-Barr est incriminée dans la genèse de ces lymphomes. Son génome est par ailleurs souvent retrouvé dans le tissu tumoral.

➤ Maladie de Hodgkin :

La maladie de Hodgkin est également une tumeur maligne du tissu lymphoïde. Les formes de l'enfant sont rares, représentant 5 à 10 % des cas ; l'âge moyen est de 10 ans dans cette population. Elle est exceptionnelle avant l'âge de six ans

➤ **Tumeurs cérébrales :**

Les tumeurs cérébrales sont les tumeurs solides les plus fréquentes chez l'enfant, et la deuxième cause de cancers. On distingue les tumeurs de bon pronostic initial (gliomes de bas grade, crâniopharyngiome, papillome des plexus choroïdes, médulloblastomes localisés) dont le taux de guérison est > 70%, et les tumeurs de très mauvais pronostic (gliome malin du tronc cérébral, tumeurs métastatiques) dont le taux de guérison est < 20 %.

Ce sont les tumeurs solides les plus fréquentes en occident. Le taux est intermédiaire en Asie et faible en Afrique. Les difficultés diagnostiques contribuent probablement à l'apparente rareté de ces tumeurs dans les pays en voie de développement.

➤ **Neuroblastome**

Le neuroblastome représente 5 à 10 % de l'ensemble des cancers de l'enfant. C'est la tumeur solide la plus fréquente chez les enfants de moins de 5 ans et la première cause de tumeurs détectées in utero

Cette tumeur est rare en Afrique. Elle est de 5 à 15% dans les populations européennes et nord américaines.

➤ **Rétinoblastome**

Il survient le plus souvent avant l'âge de 2 ans. On distingue les formes unilatérales, les plus fréquentes, rarement héréditaires et les formes bilatérales, toujours héréditaires.

Son incidence est plus fréquente en Afrique où elle représente 10 à 15% des cas de cancers. Elle semble également fréquente en Amérique du sud.

➤ **Tumeurs rénales**

L'incidence de ces tumeurs semble stable entre les différents pays.

➤ **Tumeurs hépatiques**

On distingue deux principaux types histologiques de tumeurs malignes du foie : L'hépatoblastome, tumeur embryonnaire qui représente plus de 80% des cas, et l'hépatocarcinome. De façon exceptionnelle il peut s'agir de sarcomes. L'âge moyen au diagnostic est de 16 mois en cas d'hépatoblastome (inférieur à quatre ans dans 95 % des cas), et de 12 ans en cas d'hépatocarcinome.

Elles sont plus fréquemment rapportées en Chine, Japon et Îles Fidji où elles dépassent 3 par million d'habitants alors que dans les autres régions du monde, cette incidence est de 1 à 2 par million d'habitants.

➤ **Ostéosarcome**

L'ostéosarcome est la tumeur osseuse maligne la plus fréquente ; l'âge moyen est de quatorze ans. L'efficacité de la chimiothérapie a radicalement changé le pronostic tout en diminuant la fréquence de l'amputation (moins de 10% des cas).

Son incidence est faible en Asie (1 à 2 par million), intermédiaire en Europe et en Amérique du Nord (2-3.5 par million d'habitants) et élevé (plus de 3.5 par million d'habitants) dans la population noire américaine et au Brésil.

➤ **Sarcome d'Ewing**

La tumeur d'Ewing est une tumeur à plus fort potentiel métastatique que les ostéosarcomes (poumon, os, moelle osseuse)

Cette pathologie est rare en Asie et en Afrique noire.

➤ **Tumeurs germinales**

L'incidence des tumeurs germinales est plus élevée au Japon et Nouvelle Zélande. Le pic d'incidence est bimodal, entre 0 et 4 ans avec une prédominance masculine et entre 10 et 14 ans avec une prédominance féminine.

➤ **Carcinomes**

Ces tumeurs sont rares chez l'enfant. Le carcinome de la thyroïde a une incidence de 1 par million d'habitants dans les registres occidentaux. Cette incidence atteint 80 par million d'habitants en Biélorussie après l'accident nucléaire de Tchernobyl avec une prédominance féminine. Les carcinomes du nasopharynx sont plus fréquents en Afrique du Nord et en Asie (en dehors du Japon) avec prédominance chez l'adolescent et une prédominance masculine. Le virus Epstein-Barr a été incriminé dans la survenue de cette pathologie.

➤ **Les tumeurs des tissus mous**

Le rhabdomyosarcome, tumeur à différenciation musculaire striée, est la forme la plus fréquente (60 %) des tumeurs malignes des tissus mous chez l'enfant. Dans 70 % des cas, ils surviennent lors de la première décennie

Tableau VI : Différences de répartition des cancers de l'enfant
(en pourcentage de toutes les atteintes néoplasiques)

Pathologie	Pays développés	Pays à ressources faibles
Leucémies	25-50	10
Lymphomes	10-20	30-40
Tumeurs du système nerveux central	20-30	10-15
Neuroblastomes	5-15	1-4
Rétinoblastomes	4-5	10-15
Néphroblastomes	4-10	5-10
Tumeurs osseuses	4-7	2-4
Tumeurs des parties molles	6-11	4-5
Tumeurs germinales malignes	2-7	0,5-3
Tumeurs hépatiques	1-2	2-3
Carcinomes	2-6	1-2

III. CLINIQUE :

1. Signes d'appel

Les cancers de l'enfant ont une croissance extrêmement rapide (quelques semaines voire quelques jours) laissant à l'enfant un état général habituellement bien conservé, mais entraînant un risque vital ou fonctionnel à court terme en fonction de la localisation de la tumeur.

Le cancer peut se révéler :

- Par des signes directs comme une tumeur bombant ou faisant saillie à n'importe quel endroit du corps, une excroissance au pourtour d'une cavité naturelle, ou une masse abdominale découverte par les parents lors d'une toilette ou lors d'un examen médical systématique, ou un gros ventre décrit par la maman
- Par des signes indirects, variables en fonction du site, correspondant à une symptomatologie soit inquiétante d'emblée (céphalées matinales et vomissements, atteinte d'une paire crânienne, parapésie ou paraplégie, dysurie, hématurie, orthopnée, purpuras, ...) ou d'allure banale qui pourra égarer vers d'autres étiologies (douleurs abdominales ou articulaires, boiterie, constipation opiniâtre, prolapsus, otites chroniques ou otorrhées, pertes vulvaires, adénopathie, asthénie, angine...). Le fait que cette symptomatologie s'aggrave malgré un traitement doit alerter le médecin.

2. Affirmation du diagnostic

Les symptômes faisant évoquer un cancer imposent un examen clinique attentif, et des examens complémentaires standards, hiérarchisés, permettant d'orienter le diagnostic.

Le diagnostic définitif doit être fait de manière concertée avec un centre spécialisé dans le cadre de la pluridisciplinarité. Il est rarement, purement clinique (exemple : rétinoblastome dont l'aspect au fond d'œil est caractéristique) et repose le plus souvent sur la pluridisciplinarité qui associe clinique, imagerie et biologie.

C'est seulement la confrontation de l'ensemble des résultats qui permet de poser un diagnostic de certitude. Il peut parfois être évoqué sur une convergence d'arguments cliniques et radiologiques : cas du néphroblastome si l'âge au diagnostic (6 mois-5 ans), le tableau clinique et radiologique (masse intra rénale) sont typiques, alors que la recherche de marqueurs biologiques (catécholamines) est négative. Le diagnostic peut être clinique et biologique : dans la plupart des leucémies, le diagnostic est établi par l'analyse de l'hémogramme et du myélogramme. Il peut être également posé sur la convergence d'arguments cliniques, radiologiques et les marqueurs biologiques dans les tumeurs suivantes : neuroblastome (catécholamines urinaires), tumeur germinale maligne (α -foeto-protéine et β -HCG), hépatoblastome (α -foeto-protéine). Dans le cas du neuroblastome, la convergence d'arguments cliniques, biologiques, et scintigraphique (scintigraphie à la MIBG) permet d'évoquer très fortement le diagnostic qui sera confirmé par l'analyse histologique.

Dans tous les autres cas, le diagnostic doit être posé sur la convergence d'arguments cliniques, radiologiques, et cyto-histologiques, par analyse de la tumeur primitive ou des métastases (le plus souvent moelle osseuse). L'étude en biologie moléculaire des cellules tumorales peut, dans certains cas, permettre un diagnostic de certitude (sarcome d'Ewing, tumeur primitive neurectodermique, synoviosarcome, tumeur desmoplastique, rhabdomyosarcome alvéolaire, leucémie myéloïde chronique). Les modalités et la chronologie des explorations ainsi que l'indication, les abords de ponctions et/ou de biopsies tumorales, doivent être entreprises impérativement en milieu spécialisé, afin d'éviter les retards au diagnostic, des erreurs d'interprétation ou des mesures qui seraient préjudiciables à la prise en charge thérapeutique. Au total, le diagnostic de certitude nécessite le plus souvent la succession d'examens cliniques et surtout paracliniques de plus en plus complexes qui doivent être interprétés par des médecins régulièrement confrontés aux cancers chez l'enfant. Cette démarche comprend quasiment toujours l'analyse cyto- ou histologique de la tumeur primitive et le bilan d'extension local et général. Parallèlement à la démarche du diagnostic, l'analyse des marqueurs de pronostic (caractéristiques biologiques : marqueurs, paramètres antigéniques ou génétiques tumoraux) et le bilan d'extension (local, régional, et à distance) sont indispensables pour prendre les décisions thérapeutiques.

IV. PARTICULARITES THERAPEUTIQUES DES CANCERS DE L'ENFANT

La prise en charge thérapeutique des cancers doit être réalisée dans des équipes hautement spécialisées en hématologie et/ou oncologie pédiatrique en association avec des équipes de radiologie, chirurgie, anatomo-pathologie et de radiothérapie, expérimentées dans cette pathologie.

Les décisions thérapeutiques doivent être prises en comité de concertation pluridisciplinaire. Les trois principales armes thérapeutiques les plus souvent utilisées sont, par ordre croissant de fréquence, la radiothérapie (RT), la chirurgie, et la chimiothérapie.

1 .La chimiothérapie

Elle est administrée dans environ 80% des cas, souvent de façon néoadjuvante, c'est à dire de première intention, afin de diminuer le volume tumoral et de détruire les éventuelles (micro) métastases. Elle est le plus souvent administrée de façon séquentielle avec une intensité de dose supérieure à celle utilisée chez les patients adultes, sur une période généralement inférieure à un an. Les doses sont adaptées en fonction de l'âge de l'enfant, en particulier chez le nourrisson et surtout en période néonatale. Elle peut aussi être délivrée de façon semi-continue, à dose modérée sur une durée plus longue allant jusqu'à 2 ans pour le traitement d'entretien des leucémies aiguës lymphoblastiques. De hautes doses, suivies de la greffe de cellules souches hématopoïétiques sont, dans certains cas, utilisées en consolidation d'une rémission complète ou presque (neuroblastomes et sarcomes d'Ewing métastatiques, rechutes de médulloblastome chez l'enfant de moins de 5 ans).

2. La chirurgie

Elle est réalisée dans la plupart des cas de tumeurs solides en dehors des lymphomes, à titre thérapeutique. Elle doit être réalisée par un chirurgien entraîné à la chirurgie « carcinologique » où le caractère complet de l'exérèse est indispensable pour certains types de tumeurs, alors qu'il peut être modulé dans d'autres types tumoraux (exemples : certains cas de neuroblastome et de tumeurs cérébrales).

3. La radiothérapie

Les indications de la radiothérapie sont restrictives en raison des séquelles qu'elle engendre. Cependant, elle peut être délivrée à titre curateur dans les sarcomes d'Ewing, les tumeurs malignes mésenchymateuses, la maladie de Hodgkin, les médulloblastomes et certaines autres tumeurs cérébrales chez les grands enfants, certaines formes de neuroblastomes et de néphroblastomes. Elle est également réalisée à titre prophylactique dans les médulloblastomes. Les problèmes de contention et d'épargne des tissus sains sont cruciaux chez l'enfant et nécessitent d'être pris en charge par des radiothérapeutes expérimentés.



Conclusion

Les agents chimiothérapeutiques sont utilisés avec une fréquence croissante pour traiter une grande variété de troubles néoplasiques et inflammatoires.

Ces médicaments peuvent affecter la peau, les muqueuses, les cheveux et les ongles, produisant ainsi de nombreuses réactions indésirables et imposant parfois une limitation à l'emploi de la ou des molécules en cause.

Les effets indésirables des cytostatiques antinéoplasiques sont dominés par les complications portant sur les annexes épidermiques, les troubles pigmentaires, les syndromes sclérodermiiformes induits, l'érythème acral, les interactions avec les rayonnements électromagnétiques, les troubles vasomoteurs, les effets secondaires locaux et les mucites.

Les effets cutanés indésirables des cytokines sont principalement rapportés avec les interférons, en particulier la forme alpha.

Ils se regroupent en réactions cutanées locales survenant aux sites d'injection, et générales avec une mention particulière pour l'induction ou l'aggravation de maladies cutanées ou systémiques.

Les risques de syndrome de fuite capillaire et de dermatoses neutrophiliques respectivement associés à l'administration d'interleukine 2 doivent être connus.

Leur connaissance est importante afin de pouvoir les dépister le plus précocément possible et éventuellement de prévenir leur apparition, ou encore d'éviter l'arrêt intempestif du traitement.



Résumés

RÉSUMÉ

Titre : Chimiothérapie et toxicité cutanée chez l'enfant

Auteur : EL MAKRINI Najia Ilham

Mots clés : Chimiothérapie, Toxicité cutanée, Enfant, Aspects cliniques, Traitement

Les complications cutanéomuqueuses des traitements cytostatiques et par cytokines sont nombreuses et fréquentes, imposant parfois une limitation à l'emploi de la ou des molécules en cause.

Les effets indésirables des cytostatiques antinéoplasiques sont dominés par les complications portant sur les annexes épidermiques, les troubles pigmentaires, les syndromes sclérodermiiformes induits, l'érythème acral, les interactions avec les rayonnements électromagnétiques, les troubles vasomoteurs, les effets secondaires locaux et les mucites.

Les effets cutanés indésirables des cytokines sont principalement rapportés avec les interférons, en particulier la forme alpha.

Ils se regroupent en réactions cutanées locales survenant aux sites d'injection, et générales avec une mention particulière pour l'induction ou l'aggravation de maladies cutanées ou systémiques.

Leur connaissance est importante afin de pouvoir les dépister le plus précocément possible et éventuellement de prévenir leur apparition, ou encore d'éviter l'arrêt intempestif du traitement.

SUMMARY

Title: Chemotherapy and cutaneous toxicity

Author: El Makrini Najia Ilham

Key words: chemotherapy, cutaneous toxicity, clinical aspects, child, treatment

Mucocutaneous complications of cytostatic treatment and cytokines are numerous and frequent, imposing sometimes a limitation on the use of the molecule or molecules involved.

Adverse effects of cytostatic antineoplastic are dominated by complications involving epidermal annexes, pigmentary disorders, scleroderma-induced syndrome, acral erythema, interactions with electromagnetic radiation, vasomotor disturbances, local side effects and mucositis.

The adverse skin effects of cytokines are reported with interferons especially the form alpha.

They are grouped into local skin reactions occurring at the injection sites and general reactions with particular reference to the induction or exacerbation of cutaneous and systemic diseases.

Their knowledge is important in order to detect them as early as possible and prevent their occurrence, or to avoid brutal discontinuation.

ملخص

العنوان : المضاعفات الجلدية للعلاج الكيميائي المضاد للسرطان

من طرف: نجية الهام المقريني

الكلمات الرئيسية : العلاج الكيميائي المضاد للسرطان ، المضاعفات الجلدية، الطفل، الجوانب السريرية، العلاج

المضاعفات الجلدية و المخاطية للعلاجات الكيميائية المضادة للسرطان و السيتوكينات متعددة و شائعة توجب في بعض الأحيان الحدّ من استعمال الجزيئات المتهمة أو الحد عن تناولها.

التأثيرات الجانبية للعلاجات المضادة للسرطان تسيطر عليها مضاعفات الملحقات الجلدية، الإضطرابات الصباغية، أعراض تصلب الجلد المحدث، إمرار أطراف الجسم، التفاعل مع الإشعاعات الإلكترونية مغناطيسية، الإضطرابات الشريانية، الآثار الجانبية المحلية والتهاب الغشاء المخاطي.

الآثار الغير مرغوب فيها للسيتوكينات تتواجد أساسيا مع الأنترفيرون وبالخصوص مع الصنف ألفا.

تتلخص هذه الآثار الجانبية في ردود أفعال جلدية محلية و عامة مع تنويه خاص لإحداث أو تفاقم للأمراض الجلدية أو العامة.

تجدر معرفة هذه الأعراض للتمكن من كشفها مبكرا و الوقاية من وقوعها و تجنب التوقف المفاجئ للعلاج.

Bibliographie

- [1] **Guillot B, Bessis D, Dereure O.** Mucocutaneous side effects of antineoplastic chemotherapy. *Expert Opin Drug Saf.* 2004 Nov;3(6): 579-87
- [2] **Dereure O, Bessis D, Guilhou JJ, Guillot B.** Effets cutanés indésirables des chimiothérapies antitumorales et des cytokines. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Dermatologie*, 98-712-A-10, 2002, 17 P.
- [3] **C. Bouillon,** *La Peau, une enveloppe de vie*, coll. Découvertes, Gallimard, Paris, 2002
- [4] Histologie de la peau normale et lésions histopathologiques élémentaires. . *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier, SAS, Paris), Dermatologie* 98-085-A-10, 2002, 16 p.
- [5] **Mehregan AH.** *Pinkus guide to dermatohistopathology.* Norwalk : Appleton Century Crofts, 1986
- [6] **Heid E, Couppie P.** Intérêt du milieu de Michel en histopathologie cutanée. *Ann Dermatol Vénéréol* 1993 ; 120 : 481-484
- [7] **Pearse AG.** *Histochemistry, theoretical and applied.* London : Churchill JA, 1960
- [8] **Cribier B, Grosshans E.** La coloration quadrichromique (hématoxyline, eosine, safran, bleu astra) en histopathologie cutanée. *Ann Dermatol Vénéréol* 1995 ; 122 : 758-763
- [9] **Kanitakis J, Vassieva S, Woodley D.** *Diagnostic immunohistochemistry of the skin.* London : Chapman, 1998

- [10] **Nicolas JF, Machado P, Cozzani E, Schmitt D.** Techniques d'immunofluorescence appliquées au diagnostic des dermatoses bulleuses auto-immunes de la jonction dermoépidermique. *Ann Dermatol Vénéréol* 1993 ; 120 : 715-722
- [11] **Fuchs E.** Keratins and the skin. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1995 ; 11 : 123-153
- [12] **Cribier B, Grosshans E.** Les cytokératines dans la peau et les muqueuses malpighiennes. *Ann Dermatol Vénéréol* 1993 ; 120 : 327-344
- [13] **Lundquist K, Kohler S, Rouse RV.** Intradermal cytokeratin 7 expression is not restricted to Paget's cells but is also seen in Toker's cells and Merkel's cells. *Am J Surg pathol* 1999 ; 23 : 212-219
- [14] **Montagna W, Kligman AM, Carlisle KS.** Atlas of normal human skin. New York : Springer-Verlag, 1992 : 1-384
- [15] **Manabe M, O'Guin WM.** Keratohyalin, trichohyalin and keratohyalin-trichohyalin hybrid granules : an overview. *J Dermatol* 1992 ; 19 : 749-755
- [16] **Burgeson RE, Christiano AM.** The dermo-epidermal junction. *Curr Opin Cell Biol* 1997 ; 9 : 651-658
- [17] **Ortonne JP.** La jonction dermoépidermique et sa pathologie acquise et héréditaire. *Pathol Biol* 1992 ; 40 : 121-132
- [18] **Lappin MB, Kimber I, Norval M.** The role of dendritic cells in cutaneous immunity. *Arch Dermatol Res* 1996 ; 288 : 109-121

- [19] **Tachibana T.** The Merckell cell : Recent findings and unresolved problems. Arch Histol Cytol 1995 ; 58 : 379-396
- [20] **Moll I,** Troyanovsky SM, Moll R. Special program of differentiation expressed in keratinocytes of human Haarscheiben : an analysis of individual cytokeratin poplpeptides. J Invest Dermatol 1993 ; 100 : 69-76
- [21] **Ogawa H.** The Merkel cell as a possible mechanoreceptor cell. Prog Neurobiol 1996 ; 49 : 317-334
- [22] **Lundquist K, Kohler S, Rouse RV.** Intraepidermal cytokeratin 7expression is not restricted to Paget's cells but is also seen in Toker's cells and Merkel's cells. Am J Surg Pathol 1999, 23 : 212-219
- [23] **Toker C.** Clear cells of the nipple epidermis. Cancer 1970 ; 25 : 601-610
- [24] **Jones LN, Steinert PM.** Hair keratinization in health and disease. Dermatol Clin 1996 ; 14 : 633-650
- [25] **Koessler A, Grosshans E, Chartier C.** La papille pilaire, le fibroblaste papillaire et leur pathologie. Ann Dermatol Vénéréol 1993 ; 120 : 489-496
- [26] **Matsuzaki T, Yoshizato K.** Role of hair papilla cells on induction and regeneration processes of hair follicles. Wound Repair Regen 1998 ; 6 : 524-530

- [27] **Winter H, Langbein L, Praetzel S, Jacobs M, Rogers MA, Leigh IM et al.** A novel human type II cytokeratin, K6hf, specifically expressed in the companion layer of the hair follicle. *J invest Dermatol* 1998 ; 111 : 955-962
- [28] **Langbein L, Rogers MA, Winter H, Praetzel S, Beckaus U, Racwick HR et al.** The catalog of human hair keratins.I Expression of the nine members in the hair follicle. *J Biol Chem* 1999 ; 274 : 19874-19884
- [29] **Langbein L, Rogers MA, Winter H, Praetzel S, Schweizer J.** The catalog of human hair Keratins II.Expression of the six type II members in the hair follicle and combined catalog of human type I and type II keratins. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 35123-35132
- [30] **Sato K, Kang WH, Saga K, Sato KT.** Biology of sweat glands and their disorders. I Normal sweat gland function. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 20 : 537-563
- [31] **Baran R, Dawber RP.** Diseases of the nails and their management. Oxford : Blackwell Science, 1994
- [32] **Eyden B.** The myofibroblast : an assessment of controversial issues and a definition useful in diagnosis and research. *Ultrastruct Pathol* 2001 ; 25 : 39-50
- [33] **Hoyo E, kanitakis J, Schmitt D.** Le dendrocyte dermique. *Pathol Biol* 1993 ; 41 : 613-618
- [34] **Grosshans E, Cribier B.** My skin is thicker than yours. *Dermatopathol Pract Concept* 1998 ; 4 : 280-281

- [35] **Sébastien F.** Fiche Pharmacothérapeutique pratique 51-54
- [36] **Trojan A, Borelli S.** Adverse chemotherapy effects on skin and mucous membranes. Praxis (Bern 1994). 2002 Jun 12;91(24):1078-87
- [37] **Hood A.** Cutaneous side effects of cancer chemotherapy. Med Clin North Am 1986, 70 : 187-209
- [38] **Pillans P, Woods D.** Drugs-associated alopecia. Int J Dermatol 1995 ; 34 : 149-158
- [39] **Susser WS, Whitaker-Worth DL, Grant-Kels JM.** Mucocutaneous reactions to chemotherapy. J Am Acad Dermatol 1999 ; 40 : 367-398
- [40] **Tosti A, Misciali C, Piraccini B, Peluso A, Bardazzi F.** Drug induced hair loss and hair growth. Incidence, management and avoidance. Drug Safety 1994 ; 10 : 310-347
- [41] **Rodriguez R, Machiavelli M, Leone B, Romero A, Cuevas M, Langhi M et al.** Minoxidil as prophylaxis of doxorubicin-induced alopecia. ANN Oncolo 1994 ; 5 : 769-770
- [42] **Duvic M, Lemac N, Valero V, Hymes S, Farmer K, Hortobagyi G et al.** A randomized trial of minoxidil in chemotherapy induced alopecia. J Am Acad Dermatol 1996 ; 35 : 74-78
- [43] **Flynn T, Harrist T, Murphy G, Loss R, Moschella S.** Neutrophilic eccrine hidradenitis : a distinctive rash associated with cytarabine therapy and acute leukemia. J Am Acad Dermatol 1984 ; 4 : 584-590

- [44] **Harrist T, Fine J, Berman R, Murphy G, Mihm M.** Neutrophilic eccrine hidradenitis : a distinctive type of neutrophilic dermatosis associated with myelogenous leukemia and chemotherapy. Arch Dermatol 1982; 118 : 163-168
- [45] **Bronner A, Hood A.** Cutaneous complications of chemotherapeutic agents. J Am Acad Dermatol 1983 ; 9 : 645-663
- [46] **Moulin G, Fiere B, Beyvin A.** Cutaneous pigmentation caused by bleomicin. Bull Soc Fr Dermatol Syph 1970 ; 77 : 293-296
- [47] **Bessis D, Guillot B, Legouffe E, Guilhou JJ.** Gemcitabine (Gemzar) associated scleroderma-like changes of the lower extremities. J Am Acad Dermatol 2002 (à paraître)
- [48] **Topard D, Hellier I, Ychou M, Guillot B.** Toxidermie au raltitrexed : 2 cas. Ann Dermatol Vénéréol 2000 ; 127 : 1080-1082
- [49] **Marck Y, Meunier L, Barnéon G, Meynadier J.** Sclérose cutanée en pélerine au décours d'un traitement par l'association bléomycine-radiothérapie. Ann Dermatol Vénéréol 1994 ; 121 : 712-714
- [50] **Baack BR, Burgdorf WH.** Chemotherapy induced acral erythema. J Am Acad Dermatol 1991 ; 24 : 457-461
- [51] **Cohen PR.** Acral erythema : a clinical review. Cutis 1993 ; 51 : 175-179
- [52] **Comandone A, Bretti S, La Grotta G, Manzoni S, Bonardi G, Berardo R et al.** Palmar plantar erythrodesestasia syndrome associated with 5-fluorouracil treatment. Anticancer Res 1993 ; 13 : 1781-1783

- [53] **Cox GJ, Robertson DB.** Toxic erythema of palms and soles associated with high dose mercaptopurine chemotherapy. Arch Dermatol 1986 ; 122 : 1413-1414
- [54] **Allen J.** Drug induced photosensitivity. Clin Pharmacy 1993 ; 12 : 580-587
- [55] **Mermershtain W, Cohen AD, Greffen DB et al.** Cutaneous photosensitivity associated with aberrations in the synthesis pathway induced by taxanes and trastuzumab. Ann Oncol 2000 ; 11 (suppl 4) : 28
- [56] **Kellie S, Plowman P, Malpas J.** Radiation recall and radiosensitisation with alkylating agents. Lancet 1987 ; 1 : 1149-1150
- [57] **Raghavan V, Bloomer W, Merkel D.** Taxol and radiation recall dermatitis. Lancet 1993 ; 341 : 1354
- [58] **Yoshimasu T, Hiroi A, Uede K, Furukawa F.** Discoid lupus erythematosus-like lesion induced by uracil-tegafur (UFT). Eur J Dermatol 2001 ; 11 : 54-57
- [59] **Lang AM, Norland AM, Schuneman RL, Tope WD.** Localized interferon alpha-2b-induced alopecia. Arch Dermatol 1999 ; 135 : 1126-1128
- [60] **Van Houtte P, Danhier S, Mornex F.** Toxicity of combined radiation and chemotherapy in non-small cell lung cancer. Lung Cancer 1994 ; 10 : S271-S280

- [61] **Wolkenstein P, Chosidow O, Wechsler J, Guillaume JC, Lescs MC, Brandley M et al.** Cutaneous side effects associated with interleukin 2 administration
- [62] **Brincker H, Christensen B.** Acute mucocutaneous toxicity following high-dose hydroxyurea. *Cancer Chemother Pharmacol* 1993 ; 32 : 496-497
- [63] **Korstange M.** Drug induced mouth disorders. *Clin Exp Dermatol* 1995 ; 20 : 10-18
- [64] **Peterson D.** Oral toxicity of chemotherapeutic agents. *Semin Oncol* 1992 ; 19 : 478-491
- [65] **Sonis S.** Oral complication of cancer therapy. In : de Vita V, Hellman S, Rosenberg S eds. *Cancer : principles and practice of oncology*. Philadelphia : JB : Lipincott, 1993 : 2385-2394
- [66] **Doll D, Yarbo J.** Vascular toxicity associated with antineoplastic agents. *Semin Oncol* 1992 ; 19 : 580-596
- [67] **Senet P, Aractingi S, Porneuf M, Perrin P, Duterque M.** Hydroxyurea-induced dermatomyositis-like-eruption. *Br J Dermatol* 1995 ; 133 : 455-459
- [68] **Weiss R.** Hypersensitivity reactions. *Semin Oncol* 1992 ; 19 : 458-477
- [69] **Esteve E, Bagot M, Joly P, Souteyrand P, Beylot-Barry M, Vaillant L et al.** A prospective study of cutaneous intolerance to topical mechlorethamine therapy in patients with cutaneous T-cell lymphomas. French study Group of cutaneous lymphomas. *Arch Dermatol* 1999 ; 135 : 1349-1353

- [70] **Asnis LA, Gaspari AA.** Cutaneous reactions to recombinant cytokine therapy. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 5 : 296-299
- [71] **Jones GJ, Itri LM.** Safety and tolerance of recombinant interferon alpha-2a (Roferon A) in cancer patients. *Cancer* 1986 ; 57 (supply 8) : 1709-1715
- [72] **Marck Y, Meunier L, Barnéon G, Meynadier J.** Sclérose cutanée en pélerine au décours d'un traitement par l'association bléomycine-radiothérapie. *Ann Dermatol Vénéréol* 1994 ; 121 : 712-714
- [73] **Berger L, Descamps V, Marck Y, Dehen L, Grossin M, Cricks B et al.** Eczema induit par l'interféron alpha. *Ann Dermatol Vénéréol* 2000 ; 127 : 51-55
- [74] **Elgart GW, Sheremata W, Ahn YS.** Cutaneous reactions to recombinant human interferon beta-1b :The clinical and histologic spectrum. *J Am Dermatol* 1997 ; 37 : 553-558
- [75] **Feldmann R, Löw-Weiser H, Duschet P, Gschnait F.** Necrotizing cutaneous lesions caused by beta interferon injections in a patient with multiple sclerosis. *Dermatology* 1997 ; 195 : 52-53
- [76] **Lampert A, Le Lostec Z, Glaser C, Pauwels C.** Nécrose cutanée après injection d'interféron alpha (IFN- α) révélant deux anomalies de l'hémostase : résistance à la protéine C activée et déficit en méthylène tétrahydrofolate réductase. *Ann Dermatol Vénéréol* 1998 ; 125 (suppl 3) : 217

- [77] **Virgili A, Corazza M, Lombardi AR, Sighinolfi L.** Cutaneous ulcers due to interferon seem not to be related to the dosage. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999 ; 113 : 141-143
- [78] **Plurien F, Le Lostec Z, Pauwels C, Welker Y, Glaser C, de Mazancourt P et al.** Nécrose cutanée après injection d'interféron alpha révélant une résistance à la protéine C activée : Rapport d'un cas. *Rev Med Int* 2000 ; 21 : 791-794
- [79] **Toyofuku K, Imayama S, Yasumoto SI, Kiryu H, Hori Y.** Clinical and immunohistochemical studies of skin eruptions : relationship to administration of interferon- α . *J Dermatol* 1994 ; 21 : 732-737
- [80] **Tosti A, Misciali C, Bardazzi F.** Tellogen effluvium due to recombinant interferon alpha-2b. *Dermatology* 1992 ; 184 : 124-125
- [81] **Foon KA, Dougher G.** Increased growth of eyelashes in a patient given leukocyte interferon. *N Engl J Med* 1984 ; 322 : 1259
- [82] **Ariyoshi K, Shinohara K, Ruirong X.** Growth of eyebrow after alpha interferon administration. *Am J Hematol* 1996 ; 53 : 50-51
- [83] **Creutzig A, Caspary L, Freund M.** The Raynaud phenomenon and interferon therapy. *Ann Intern Med* 1996 ; 125 : 423
- [84] **Reid TJ, Lombardo FA, Redmond J.** Digital vasculitis associated with interferon therapy. *Am J Med* 1992 ; 92 : 702-703

- [85] **Conlon KC, Urba WJ, Smith JW, Steis RG, Longo DL, Clark JW.** Exacerbation of symptoms of autoimmune disease in patients receiving alpha-interferon therapy. *Cancer* 1990 ; 65 : 2237-2242
- [86] **Nguyen C, Misery L, Tigaud JD, Petiot A, Fiere D, Faure M et al.** Psoriasis induit par l'interféron alpha : A propos d'une observation. *Ann Méd interne* 1996 ; 147 : 519-521
- [87] **Quesada JR, Gutterman JU.** Psoriasis and alpha interferon. *Lancet* 1986 ; 1 : 1466-1468
- [88] **Asnis LA, Gaspari AA.** Cutaneous reactions to recombinant cytokine therapy. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 5 : 296-299
- [89] **Larbre B, Nicolas JF, Sarret Y, Tognet E, Mercatello A, Thivolet J.** Immunothérapie par interleukine 2 et manifestations cutanées. *Ann Dermatol Vénéréol* 1993 ; 120 : 528-533
- [90] **Yeo W, Leung S, Johnson P.** Radiation recall dermatitis threshold. *Eur J Cancer* 1996 ; 33 : 698-699
- [91] **Mhamed Harif.** Le cancer chez l'enfant, aspects pratiques.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أبأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
 - وأبأن أأحترم أساتذتي وأأعترف لهم بأجمعهم بالجميل الذي يستحقونه .
 - وأبأن أأمارس مهنتي بأمانة وضمير في شري في جأ علاصحة مريض هدي في الأول .
 - وأبأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
 - وأبأن أأحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
 - وأبأن أأعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
 - وأبأن أقوم بأواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
 - وأبأن أأحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
 - وأبأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .
- والله على ما أقول شهيد .

المضاعفات الجلدية للعلاج الكيميائي المضاد للسرطان عند الطفل

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيدة : نجية إلهام المقريني

المزودة في 21 ماي 1986 بالرباط

طبيبة داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: العلاج الكيميائي المضاد للسرطان – المضاعفات الجلدية – الطفل –
الجوانب السريرية – العلاج.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد العالي بنتهييلة

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيدة: فاطمة جابويريك

أستاذة في طب الأطفال

السيدة: فاطمة منصوري

أعضاء

أستاذة في علم التشريح الدقيق

السيدة: بشرى شكيرات

أستاذة في طب الأطفال