

Tableau 1 Évolution des bébés collodion dans les deux groupes.

	Groupe 1		Groupe 2		Groupe 1 + Groupe 2	
	n	%	n	%	n	%
Ichtyose lamellaire	8	80	14	61	22	67
EICS	2	20	5	22	7	21
EICB	0	0	0	0	0	0
Ichtyose circonflexe	0	0	2	8	2	6
Ichtyose vulgaire	0	0	0	0	0	0
Indéterminée	0	0	2	8,5	2	6
Total	10	100	23	100	33	100

EICS : érythrodermie ichtyosiforme congénitale sèche ; EICB : érythrodermie ichtyosiforme congénitale bulleuse.

vées bien que les mariages consanguins soient très répandus et contribuent à un nombre élevé d'ichtyoses dans notre pays. En effet, le taux de consanguinité était très élevé parmi nos patients. Par ailleurs, 20% des familles du groupe 1 avaient présenté des cas similaires auparavant. La naissance d'un bébé collodion et l'existence d'antécédents d'ichtyose héréditaire ne semblent pas dissuader les familles de la pratique des mariages consanguins.

Références

- [1] Van Gysel D, Lijnen RL, Moekti SS, de Laat PC, Oranje AP. Collodion baby: a follow-up study of 17 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:436–7.
- [2] Sandler B, Hashimoto K. Collodion baby and lamellar ichthyosis. *J Cutan Pathol* 1998;25:116–21.
- [3] Larrègue M, Ottavy N, Bressieux JM, Lorette J. Bébé collodion: 32 nouvelles observations. *Ann Dermatol Venereol* 1986;113:773–85.
- [4] Pongprasit P. Collodion baby: the outcome of long-term follow-up. *J Med Assoc Thai* 1993;76:17–22.
- [5] Larrègue M, Guillet G. Bébé collodion révélant une trichothiodystrophie confondue avec un syndrome de Netherton: réévaluation d'une erreur de diagnostic. *Ann Dermatol Venereol* 2007;134:245–8.
- [6] Hassar I, Khadir K, Habibeddine S, Lakhdar H. Netherton syndrome: the aim of hair and eyebrow microscopic exam in several sites. *Pediatr Dermatol* 2004;21:360.
- [7] Dereure O. Bébé collodion autorégressif : des mutations à effets variables de la transglutaminase 1. *Ann Dermatol Venereol* 2004;131:311.

K. Khadir, B. Benharbit*, S. Habibeddine,
H. Benchikhi, H. Lakhdar
Service de dermatologie, hôpital Ibn Rochd,
quartiers des hôpitaux, Casablanca, Maroc

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : b.benharbit@yahoo.fr
(B. Benharbit).

Reçu le 20 octobre 2008 ;
accepté le 15 mai 2009

Disponible sur Internet le 9 septembre 2009

Quelle est la toxicité potentielle de l'Efudix® 5% dans la maladie de Darier ?

What is the potential toxicity of Efudix® 5% in Darier disease?

L'Efudix® 5% est un médicament topique utilisé principalement pour le traitement des carcinomes basocellulaires superficiels. Son principe actif est le 5 fluoro-uracile (5-FU). Il s'agit d'un antimétabolite analogue des bases pyrimidiques, qui devient actif après métabolisme intracellulaire et inhibe l'ADN messenger. Une nouvelle indication (hors autorisation de mise sur le marché) a été proposée : la maladie de Darier. Elle a fait l'objet d'une publication dans les *Annales de dermatologie et de vénéréologie* [1]. Dans cette indication, l'application se fait sur une surface importante et sur une peau anormale : dès lors se pose la question d'une éventuelle toxicité systémique de ce traitement.

L'Efudix® 5% contient du 5-FU dans la proportion de 1 g pour 20 g. Le passage systémique, qui dépend de la quantité appliquée et de la surface d'application, a été diversement évalué. Dans une étude in vitro (peau prélevée en post-mortem), la fraction de 5-FU absorbée par la peau représentait environ 2,2% de la quantité appliquée (225 µg sur 0,62 cm²) [2]. Chez cinq patients traités pour kératoses actiniques, le passage systémique du 5-FU marqué a été évalué à 6% de la quantité appliquée [3]. Une étude a mis en évidence une absorption de 5-FU topique 15 à 75 fois plus importante sur peau lésée que sur peau saine [4]. Enfin, chez dix patients ayant reçu 2 g par jour de crème à 5% pendant 28 jours, neuf avaient une quantité mesurable de 5-FU dans les urines et les concentrations plasmatiques de 5-FU étaient comprises entre 2 et 27 ng/ml [5]. En rapportant l'élimination urinaire à la quantité appliquée, les auteurs ont estimé que 0,24% de la quantité administrée passait dans la circulation systémique. Par comparaison, dans une étude sur le cancer colorectal, la concentration plasmatique après perfusion veineuse continue de 5-FU (300 mg/m²/j) était de 94 ng/ml [6].

Si l'on retient un passage systémique entre 2 et 6% sur peau saine (sans doute beaucoup plus sur peau pathologique), l'application d'un tube de 20 g (soit 1 g de 5-FU) pourrait se traduire par un passage systémique

de 20 à 60 mg de 5-FU, soit entre 1/30 et 1/10 des doses utilisées par voie intraveineuse en cancérologie. Les effets indésirables systémiques possibles sont : une toxicité hématologique, une atteinte digestive (mucite, stomatite, nausées, vomissements, diarrhée, iléite), une atteinte cutanée (alopécie, desquamation palmoplantaire, une hyperpigmentation, photosensibilisation), une atteinte cardiaque (angor, infarctus du myocarde) neurologique ou oculaire (conjonctivite, hypersécrétion lacrymale).

Certains patients semblent plus à risque de développer un effet indésirable. Ainsi, un patient traité pendant deux semaines par du 5-FU en pommade (deux fois par jour) pour un carcinome basocellulaire du cuir chevelu a-t-il développé après une semaine une stomatite, une éruption cutanée érythémateuse, des douleurs abdominales, une neutropénie, une thrombopénie et une colite inflammatoire, ce qui évoquait un surdosage en 5-FU. Ce patient avait un déficit en dihydropyrimidine déhydrogénase (DPD) [7]. Cette enzyme métabolise normalement 80 à 90 % du 5-FU administré. Un déficit en DPD, même partiel, diminue la clairance du 5-FU et majore sa toxicité. Ce déficit touche 3 à 5 % de la population. Une autre patiente a développé une ischémie myocardique après utilisation d'une préparation topique du 5-FU pour traiter un carcinome basocellulaire. Cela est survenu une heure et demie après la première application et il y a eu une récurrence après une deuxième application. Elle avait un angor ancien stable et traité [8].

Ces différentes constatations nous incitent à formuler plusieurs remarques :

- l'Efudix® 5 % appliqué même sur une surface limitée peut entraîner des accidents aigus graves. La fréquence exacte de ces accidents est peut-être sous-estimée par méconnaissance de leur existence. La question peut se poser de rechercher systématiquement un déficit en DPD avant d'utiliser ce médicament, comme cela a été proposé pour les traitements généraux par 5-FU [9]. Cette recherche devrait au moins être réalisée en cas de traitement sur une surface importante comme dans la maladie de Darier ;
- il faut certainement être particulièrement prudent en cas d'antécédents cardiaques, digestifs, hématologiques ;
- il est difficile de prédire le risque de toxicité d'une quantité importante de 5-FU sur une peau pathologique. Si un traitement est décidé en cas de maladie de Darier, une surveillance rapprochée s'impose ; un registre des malades traités serait utile.

Conflits d'intérêts

Aucun.

Références

- [1] Velasco S, Guillet G. Amélioration d'une maladie de Darier traitée par 5-fluorouracil topique. *Ann Dermatol Venerol* 2006;133:366–8.
- [2] Levy S, Furst K, Chern W. A comparison of the skin permeation of three topical 0.5% fluorouracil formulations with that of 5% formulations. *Clin Ther* 2001;23:901–7.
- [3] Dillaha CJ, Jansen GT, Honeycutt WM, Holt GA. Further studies with topical 5-fluorouracil. *Arch Dermatol* 1965;92:410–7.
- [4] Erlanger M, Martz G, Ott F, Storck H, Rieder J, Kessler S. Cutaneous absorption and urinary excretion of 6-14C-5-fluorouracil ointment applied in an ointment to healthy and diseased human skin. *Dermatologica* 1970;140(Suppl. 1):7–14.
- [5] Levy S, Furst K, Chern W. A pharmacokinetic evaluation of 0.5% and 5% fluorouracil topical cream in patients with actinic keratosis. *Clin Ther* 2001;23:908–20.
- [6] Jodrell DI, Stewart M, Aird R, Knowles G, Bowman A, Wall L, et al. 5-fluorouracil steady state pharmacokinetics and outcome in patients receiving protracted venous infusion for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2001;84:600–3.
- [7] Johnson MR, Hageboutros A, Wang K, High L, Smith JB, Diasio RB. Life-threatening toxicity in a dihydropyrimidine dehydrogenase-deficient patient after treatment with topical 5-fluorouracil. *Clin Cancer Res* 1999;5:2006–11.
- [8] Rozenman Y, Gurewich J, Gotsman MS. Myocardial ischemia induced by topical use of 5-fluorouracil. *Int J Cardiol* 1995;49:282–3.
- [9] Coriat R, Chaussade S. Pour ou contre le phénotype/génotype des patients traités par 5-fluoro-uracile pour prévenir les effets indésirables? *Thérapie* 2007;62:105–9.

A.-P. Jonville-Béra^{a,*}, G. Lorette^b

^a Service de pharmacologie clinique, CHRU Bretonneau, 37044 Tours cedex 9, France

^b Service de dermatologie, CHRU Trousseau, université François-Rabelais, 37044 Tours cedex 9, France

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jonville-bera@chu-tours.fr
(A.-P. Jonville-Béra).

Reçu le 5 janvier 2009 ; accepté le 4 mai 2009

Disponible sur Internet le 11 juin 2009

doi:10.1016/j.annder.2009.05.003