



Année 2017

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Margaux GARNIER

Née le 09/03/1990 à Nice (06)

TITRE

Mesure quantitative par échographie cutanée de la radiodermite aiguë : étude pilote de patientes traitées par radiothérapie pour un cancer du sein.

Présentée et soutenue publiquement le **16/06/2017** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Loïc VAILLANT, Dermatologie - Vénérologie, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Laurent MACHET, Dermatologie - Vénérologie, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Loïc VAILLANT, Dermatologie - Vénérologie, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Frédéric PATAT, Biophysique et Médecine Nucléaire, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Elise CHAMPEAUX ORANGE, Oncologie et Radiothérapie, PH, CHR – Orléans

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr. Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr. Henri MARRET

ASSESSEURS

Pr. Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr. Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr. Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr. Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Pr. François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr. Patrick VOURC'H, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr. Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr. Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Pr. André GOUAZE - 1972-1994
Pr. Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr. Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr. Catherine BARTHELEMY
Pr. Philippe BOUGNOUX
Pr. Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr. Loïc DE LA LANDE DE CALAN
Pr. Noël HUTEN
Pr. Olivier LE FLOCH
Pr. Yvon LEBRANCHU
Pr. Elisabeth LECA
Pr. Gérard LORETTE
Pr. Roland QUENTIN
Pr. Alain ROBIER

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – J. LANSAC – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTRE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – M. ROBERT – J.C. ROLLAND – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – B. TOUMIEUX – J. WEILL

ALISON Daniel	Radiologie et imagerie médicale
ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
ARBEILLE Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BODY Gilles	Gynécologie et obstétrique
BONNARD Christian	Chirurgie infantile
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques	Parasitologie, mycologie
CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
COLOMBAT Philippe	Hématologie, transfusion
CONSTANS Thierry	Médecine interne, gériatrie
CORCIA Philippe	Neurologie
COSNAY Pierre	Cardiologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
COUET Charles	Nutrition
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUDEAU Alain	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier	Urologie
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
QUENTIN Roland	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
ROYERE Dominique	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SALIBA Elie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SIRINELLI Dominique	Radiologie et imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LEBEAU Jean-Pierre
LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs
POTIER Alain Médecine Générale
ROBERT Jean Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BAKHOS David Physiologie
BARBIER Louise Chirurgie digestive
BERNARD-BRUNET Anne Cardiologie
BERTRAND Philippe Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
BLANCHARD Emmanuelle Biologie cellulaire
BLASCO Hélène Biochimie et biologie moléculaire
CAILLE Agnès Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
DESOUBEAUX Guillaume Parasitologie et mycologie
DOMELIER Anne-Sophie Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOR Diane Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et cytologie pathologiques

GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière

GOUILLEUX Valérie	Immunologie
GUILLON Antoine	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille	Immunologie
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
PLANTIER Laurent	Physiologie
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
DIBAO-DINA Clarisse	Médecine Générale
LEMOINE Maël	Philosophie
MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - orthophonie
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
PAGET Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
MONDON Karl	Praticien Hospitalier
PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
------------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Résumé :

Introduction : La radiodermite aiguë est une complication fréquente de la radiothérapie réalisée en traitement du cancer du sein et est habituellement évaluée par des scores cliniques pouvant être soumis à une variabilité inter observateur. L'échographie cutanée haute fréquence peut quantifier de manière fiable l'épaisseur et l'œdème d'une peau malade. Notre but est de comparer l'augmentation relative de l'épaisseur dermique de la zone irradiée chez les patientes traitées par radiothérapie pour un cancer du sein, avec un score sévérité clinique.

Matériel et méthodes : Nous avons évalué sur une période de 6 mois la toxicité clinique et échographique de la radiodermite aiguë sur une série de patientes traitées pour un cancer du sein unilatéral par tumorectomie et radiothérapie.

Résultats : Nous avons inclus 34 patientes, 17 avait une radiodermite aiguë de grade 1 (groupe 1), 17 avait une radiodermite aiguë de grade 2 ou 3 (groupe 2). L'augmentation relative moyenne de l'épaisseur dermique sur zone irradiée (AREDZI) était plus élevée dans le groupe 2 que dans le groupe 1 : 0,53 vs 0,29mm ($p= 0,023$). En analyse univariée, la radiodermite aiguë était associée au phototype clair, au volume du sein élevé et à l'AREDZI. En analyse multi variée, le volume du sein élevé et l'âge étaient des facteurs associés à la radiodermite aiguë.

Conclusion : L'épaisseur dermique est plus importante chez les patientes présentant une toxicité cutanée plus sévère. La mesure de l'épaisseur dermique en échographie cutanée pourrait constituer un outil de mesure quantitatif dans des essais interventionnels testant des traitements préventifs et curatifs de la radiodermite constituée et ainsi améliorer cette toxicité.

Mots clefs : radiothérapie, radiodermite aiguë, cancer du sein, échographie, épaisseur dermique.

Title : High-frequency ultrasound quantification of acute radiation dermatitis : pilot study of patients undergoing radiotherapy for breast cancer.

Abstract :

Background : Acute dermatitis (ARD) is a fréquent complication after breast cancer radiotherapy and is usually assessed by semi quantitative clinical scores, which may be subject to inter-observer variability. High-frequency ultrasound imaging of the skin can reliably quantify thickness and edema in diseased skin. We aimed to compare the relative increase in dermal thickness of the irradiated zone in breast-cancer patients undergoing radiotherapy, with clinical severity.

Methods : A consécutif series of patients undergoing treatment for breast cancer by lumpectomy and radiotherapy in a 6-month period also underwent clinical and ultrasound évaluation of ARD.

Results : We included 34 female patients 17 had grade A (group 1), 17 had grade 2 or 3 ARD (group 2). The mean relative increase in dermal thickness in irradiated skin (RIDTIS) was greater for group 2 than 1 : 0,53 vs 0,29 mm ($p=0,023$). On univariate analysis, ARD was associated with skin phototype, breast volume and RIDTIS, and on multivariate analysis, breast volume and age remained prédictive of the disease.

Conclusion : Patients with more severe dermatitis showed significantly increased dermal thickness. Dermal thickness is a quantitative variable that could help quantify the efficacy of drugs and improve the treatment of this disease in patients undergoing radiotherapy

Key words : radiotherapy, acute radiation dermatitis, breast cancer, ultrasonography, skin thickness.

Remerciements :

A Monsieur le Professeur Laurent Machet pour avoir accepté de diriger ce travail, pour m'avoir guidée, soutenue, et encouragée dans mes choix tout au long de mon internat.

A Monsieur le Professeur Frédéric Patat et à Monsieur le Professeur Loïc Vaillant pour avoir accepté de faire partie du jury et à Monsieur Vaillant d'en être le président. Trouvez ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Madame le Docteur Elise Champeaux Orange pour m'avoir accompagnée et soutenue dans la réalisation de ce projet.

A Monsieur le Docteur Guido Bens pour m'avoir aidé à réaliser cette étude.

Aux Docteurs Azzedine Yaïci, Bertrand Lemaire, Céline Tossier, Hugues Morel, Adrien Dixmier, Natacha Amiot pour m'avoir intégrée avec autant de gentillesse en pneumologie lors de mon premier semestre. Merci de m'avoir appris à être interne.

Aux Docteurs Mélanie Fesneau, Hélène Taste Georges, Olivier Munier, Thierry Wachter et Remi Leloup et à Sylvie Pasquier pour m'avoir accueillie dans le monde parallèle de la radiothérapie, merci pour votre patience sur le plateau technique et votre enseignement. Remerciement particulier à Mélanie pour avoir contribué à ma première (et dernière) réanimation et à Hélène pour nos jeudi matin « visite – cafés – potins ».

A toutes les infirmières aides soignantes et secrétaires qui ont participé à mon apprentissage en tant qu'interne à Orléans, Anaïs, Emeline, Ludivine, Marion, Maureen, Etienne, Jennifer, Hélène, Emmanuelle, Julie, Ingrid, Laetitia, Aurélie.

A toute l'équipe du service de maladies infectieuses d'Orléans pour m'avoir transmis toutes ces connaissances.

A monsieur le Docteur Jérôme Meunier pour m'avoir enseigné l'oncologie médicale et à toute l'équipe de son service, un exemple de courage et d'empathie.

A toute l'équipe du service de monsieur le Professeur Bruno Hoen en maladies infectieuses au CHU de Pointe à Pitre pour m'avoir accueillie, transmis tant de savoir et m'avoir permis de vivre cette expérience personnelle pendant 6 mois.

A ma merveilleuse chef de clinique le Docteur Julia Zaragoza pour avoir partagé son savoir, pour ses fous rires au quotidien, pour son soutien infaillible.

Aux Docteurs Romain Gabeff et Marion Nadal pour leur apprentissage, pour leur gentillesse, et la complicité qu'on a su créer. Aux docteurs Laura Chaput et Marine Durieux pour avoir été des co internes hors pairs pendant mes premiers pas au CHU.

Au Docteur Mahtab Samimi pour nous transmettre sa passion de la dermatologie chaque jour.

Au Docteur Ivana Abdo pour son enseignement et sa bonne humeur.

Au Docteur Emmanuelle Lebidre pour sa patience et sa pédagogie.

A mesdames les Docteurs Valérie Tauveron, Gabriella Gorgescou et Professeur Annabel Maruani pour leur savoir transmis.

Aux infirmières, aides soignantes et secrétaires du service de dermatologie du CHU de Tours pour leur accueil, leur gentillesse, leur humour, leur soutien (et leur potage pour les longues soirées d'hiver).

A mes co internes de dermatologie : Hélène Cornillier et Héloïse Clerc pour avoir fait de notre trio d'interne un trio d'amies.

A mes derniers co internes: Victoire Minaxi Xavier Irène avec qui les dark days se transformaient (presque) en pluie de pétales de roses. Merci pour ces 6 mois de fous rires, d'entraide, de cafés, de lettres à paillettes.

A l'équipe du service de dermatologie de Nice pour avoir créé ma vocation, particulièrement messieurs les Docteurs Henri Montaudie et Damien Giacchero.

A toutes les patientes du service de radiothérapie de l'hôpital de Orléans qui ont accepté de participer à cette étude pendant une étape difficile de leur vie en sachant garder le sourire.

Je dédie cette thèse :

A mes parents et ma sœur que j'aime plus que tout, qui m'ont toujours soutenue, encouragée, aimée.

A ma famille adorée, ma grand mère, Tonton Georges, Claude, Jérôme, Béné, Marc, Fabrice, Marie, Benoit, Eve, Guy, Clara, Clémence, Juliette.

A ceux qui ne sont plus là mais qui auraient été fiers, mon papi, mon grand père, tonton Jean.

A tous mes précieux amis.

A ma plus vieille amie du bac à sable, Giulia.

A ma team Beaumettes, Marie Xénia Cyrine.

A ma plus belle rencontre du collège, Claire.

A ma plus belle rencontre du lycée, Justine.

A mes deux plus belles rencontres de la fac Leslie et Mathilde.

A mes chatons de la Pesket team : Hugo, Réda, Pierre, Pesket, Maxime, Xavier, Loïc, Charly, Pedro, Philippe, Clément, Vivien.

A mes amis chéris rencontrés à la fac, Johanna, Audrey, Julie, Gauthier, Alexis.

A celles rencontrées aux Antilles qui m'ont fait vivre un super semestre, Elène, Aina, Juliette, Laure So, Caro, Charline.

A mes deux premières et inoubliables rencontres de l'internat, Axelle et Marion qui ont contribué à ma survie dans le Grand Nord et plus encore.

A Lise, Romain, Camille, Julie, Alice pour notre précieuse amitié.

A mes co internes et amis rencontrés sur ces quatre années, Anaïs, Hortense, Nico, Ophélie, Camille, Théo, Pierre, Victor, Mathieu, Carl, Baptou, Kamel, Guillaume B, Guillaume H, Maud, Mada, François.

Table des matières :

Chapitre 1 pages 1 – 7

a. La radiodermite pages 1 – 2

b. L'échographie cutanée pages 3 – 7

Chapitre 2 pages 8 – 18

High-frequency ultrasound quantification of acute radiation dermatitis : pilot study of patients undergoing radiotherapy for breast cancer.

Article soumis et accepté à publication dans la revue Skin Research and Technology

Chapitre 3 page 19

Conclusion

a. La radiodermite aiguë

La radiodermite est un effet secondaire cutané de la radiothérapie (1). Les rayonnements ionisants entraînent une toxicité aiguë qui se manifeste pendant la phase de traitement, ou plus retardée, des années après le traitement. Dans ce travail nous nous intéressons à la radiodermite aiguë des femmes traitées pour un cancer du sein.

Les rayonnements ionisants agissent principalement sur les cellules en renouvellement rapide (1-4). Dans l'épiderme, les kératinocytes de l'assise basale sont responsables du renouvellement cellulaire. Ces kératinocytes après la division cellulaire se différencient dans le corps muqueux de Malpighi jusqu'aux cornéocytes en surface. Ces cellules différenciées sont plus radio résistantes que les cellules basales. Les kératinocytes irradiés produisent des radicaux libres qui altèrent l'ADN et provoquent une inflammation locale. Le remplacement des kératinocytes différenciés de la couche superficielle de l'épiderme n'est plus assuré ce qui explique le caractère retardé des symptômes entre la 5^{ème} et la 10^{ème} séance de radiothérapie. En règle générale la guérison est complète quelques jours à semaines après la fin de la radiothérapie.

La toxicité cutanée aiguë au cours du traitement peut être gradée par différents scores cliniques. Le score le plus utilisé (Common Terminology Criteria for Adverse Events V4.0) est un score visuel semi-quantitatif s'échelonnant de 1 à 5 (tableau 1): 1-un érythème léger ou desquamation sèche ; 2- un érythème modéré, desquamation humide non confluyente limitée aux plis, œdème modéré ; 3- une desquamation avec des décollements exsudatifs confluant et saignement aux traumatismes mineurs ; 4-des lésions menaçantes avec nécrose cutanée, ulcération avec mise à nu du derme profond ou de l'hypoderme, saignement spontané ; 5- un décès (5).

Un certain nombre de consignes de prévention et de soins sont données aux patients avant et pendant les séances de radiothérapie (6-8): pas d'exposition au soleil, le port de vêtements non serrés en coton, le port de soutiens gorges sans armatures pour les femmes, pas de rasage ou d'épilation, la limitation des produits irritants tels que les parfums, les anti-transpirants ou déodorants alcoolisés, le sparadrap, le talc.

Il existe des facteurs qui probablement majorent la toxicité cutanée aiguë (3,9,10). Les facteurs intrinsèques sont : l'altération préalable de l'intégrité du revêtement cutané irradié, certaines zones telles que les plis, les zones de peau fine (tête et cou), la consommation de tabac, un phototype clair, un volume mammaire élevé. Les facteurs extrinsèques sont l'utilisation concomitante ou préalable de chimiothérapies cytotoxiques et/ou de thérapies ciblées, la prise de médicaments photosensibilisants, et les modalités de l'irradiation (la dose totale, le fractionnement, la nature du rayonnement et de son énergie).

La survenue de radiodermite aiguë est quasi constante et mal vécue par les patientes. Elle doit être anticipée avant le début du traitement afin d'expliquer aux patient les règles hygiéno-diététiques à adopter et doit faire l'objet d'une prise en charge précoce par les radiothérapeutes et dermatologues. Des essais thérapeutiques récents ont montré l'efficacité des dermocorticoïdes topiques appliqués précocement dès la constatation de la radiodermite aiguë (10) ou même dès le début de la radiothérapie dans le but d'empêcher son apparition, ou de réduire sa sévérité (11).

Références :

1. Benomar S, Boutayeb S , X Lalya I, . Errihani H, Hassam B, El Gueddari BK. Traitement et prévention des radiodermes aiguës. Cancer/Radiothérapie 2010 ;14 :213-216.
2. Mateus C. Thomas M. Radiodermes. Thérapeutiques Dermatologiques 7 novembre 2013. <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1287>.
3. Hymes SR, Strom EA, Fife C. Radiation dermatitis: clinical presentation, pathophysiology, and treatment 2006. J Am Acad Dermatol 2006;54:28-46.
4. Wong RK, Bensadoun RJ, Boers-Doets CB, Bryce J, Chan A, Epstein JB, Eaby-Sandy B, Lacouture ME. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of acute and late radiation reactions from the MASCC Skin Toxicity Study Group. Support Care Cancer 2013;21:2933-48.
5. Huang CJ, Hou MF, Luo KH, Wei SY, Huang MY, Su SJ, Kuo HY, Yuan SS, Chen GS, Hu SC, Chuang HY. RTOG, CTCAE and WHO criteria for acute radiation dermatitis correlate with cutaneous blood flow measurements. Breast 2015;24:230-236.
6. Wong RK, Bensadoun RJ, Boers-Doets CB, Bryce J, Chan A, Epstein JB, Eaby-Sandy B, Lacouture ME. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of acute and late radiation reactions from the MASCC Skin Toxicity Study Group. Support Care Cancer 2013;21:2933-48.
7. Chan RJ, Webster J, Chung B, Marquart L, Ahmed M, Garantziotis S. Prevention and treatment of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Cancer 2014;14:53.
8. Fromantin I, Lesport G, Le Mée M. [How to maximize skin care during radiotherapy?]. Cancer Radiother. 2015;19:543-7.
9. Chen MF, Chen WC, Lai CH, Hung CH, Liu KC, Cheng YH. Predictive factors of radiation-induced skin toxicity in breast cancer patients. BMC Cancer 2010;10:508.
10. Ulf E, Maroti M, Serup J, Falkmer U. A potent steroid cream is superior to emollients in reducing acute radiation dermatitis in breast cancer patients treated with adjuvant radiotherapy. A randomised study of betamethasone versus two moisturizing creams. Radiother Oncol 2013; 108:287–292.
11. Ulf E, Maroti M, Serup J, Nilsson M, Falkmer U. Prophylactic treatment with a potent corticosteroid cream ameliorates radiodermatitis, independent of radiation schedule: A randomized double blinded study. Radiother Oncol 2017;122:50-53.

Tableau 1: Appendix. Common Terminology Criteria for Adverse Events, v4.0 (US National Cancer Institute; <http://ctep.cancer.gov>) used for grading acute-radiation dermatitis

Grade	Clinical findings
0	Non-change over baseline, no symptoms
1	Faint erythema or dry desquamation
2	Moderate to brisk erythema, patchy moist desquamation, mostly confined to skin folds and creases, moderate edema
3	Moist desquamation other than skin folds and creases, bleeding induced by minor trauma or abrasion
4	Life-threatening consequences, skin necrosis or ulceration of full thickness dermis, spontaneous bleeding from involved site, skin graft indicate
5	Death

b. Echographie cutanée

L'échographie cutanée haute résolution est une technique non invasive qui, sans avoir la précision d'une analyse histologique, apporte des éléments d'information complémentaire à l'examen dermatologique (1-3).

Dans des situations variées les images échographiques sont corrélées aux aspects cliniques : tumeurs, œdèmes, infiltrats cutanés, états scléreux, hyperlaxité, vieillissement cutané. (Figures 1, 2, 3).

Les échographes traditionnels sont équipés de sondes de 7 à 13 MHz, l'échographie haute résolution, dans des gammes de fréquence allant de 20 à 50 MHz, permettent de visualiser la partie superficielle de la peau (épiderme et derme) qui est le siège de la majorité des lésions et tumeurs cutanés.

L'échographie cutanée est utilisée en pratique quotidienne dans certains centres par des dermatologues et des radiologues. Les principales indications sont 1) l'aide au diagnostic et à la détection des récurrences dans des pathologies tumorales (4), 2) l'aide au diagnostic dans la sclérodermie cutanée (5), les hyperlaxités cutanées (syndromes d'Ehlers-Danlos) (6), les œdèmes (7), 3) la mesure de paramètres cutanés quantifiables utiles à l'étude du vieillissement cutané (8) et de son traitement (9,10), ou de l'efficacité de thérapeutiques dans le psoriasis (11), la sclérodermie (12) ou le traitement du lymphoedème (13).

La mesure de l'épaississement dermique est utilisée comme critère diagnostique de la sclérodermie (5).

L'échographie cutanée contribue à établir de façon non invasive le diagnostic en montrant et en quantifiant cette modification. Le derme est globalement épaissi mais aussi moins échogène que le derme sain dans les fibroses récentes. Ces données peuvent être suivies longitudinalement, et ainsi constituer un critère quantifiable d'efficacité thérapeutique.

Cliniquement et histologiquement, la radiodermite aiguë s'apparente à une brûlure thermique avec principalement des lésions épithéliales (nécroses kératinocytaires isolées, au pire nécrolyse épidermique complète), et une réaction inflammatoire dermique responsable d'un œdème dermique, qui est quantifiable histologiquement chez l'animal mais aussi par la mesure de l'épaisseur dermique en imagerie ultrasonore haute résolution, chez l'animal et l'homme (14-16).

Dans l'étude pilote dont la publication est insérée ci-dessous, nous avons utilisé l'échographie cutanée haute résolution avec des fréquences de 18 et 20MHz pour quantifier la radiodermite en mesurant l'épaisseur dermique. Nous avons comparé l'augmentation de l'épaisseur dermique chez chaque patiente avec son score clinique de sévérité. Notre hypothèse principale était qu'une corrélation existait entre ces 2 paramètres l'un quantitatif l'épaisseur cutanée, l'autre semi-quantitatif avec 5 catégories possibles allant de l'absence de radiodermite à la nécrose cutanée. Ce score semi-quantitatif est probablement plus sujet à des variations intra et inter-observateurs. L'étape suivante était qu'après avoir montré la faisabilité de cette mesure de l'épaisseur dermique et sa corrélation au score clinique, elle pourrait être utilisée pour quantifier l'efficacité des traitements préventifs des radiodermes aiguës dans des essais interventionnels.

Références :

1. Berson M, Grégoire JM, Gens F, Rateau J, Jamet F, Vaillant L, Tranquart F, Pourcelot L. High frequency (20 MHz) ultrasonic devices: advantages and applications. *Eur J Ultrasound*. 1999;10:53-63.
2. Machet L, Ossant F, Bleuzen A, Grégoire JM, Machet MC, Vaillant L. [High-resolution ultrasonography: utility in diagnosis, treatment, and monitoring dermatologic diseases]. *J Radiol*. 2006 Dec;87(12 Pt 2):1946-61.
3. Wortsman X. Ultrasound in dermatology: why, how, and when? *Semin Ultrasound CT MR*. 2013;34:177-95.
4. Samimi M, Perrinaud A, Naouri M, Maruani A, Perrodeau E, Vaillant L, Machet L. High-resolution ultrasonography assists the differential diagnosis of blue naevi and cutaneous metastases of melanoma. *Br J Dermatol* 2010;163:550-6.
5. Hesselstrand R, Carlestam J, Wildt M, Sandqvist G, Andréasson K. High frequency ultrasound of skin involvement in systemic sclerosis - a follow-up study. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:329.
6. Catala-Pétavy C, Machet L, Georgesco G, Pétavy F, Maruani A, Vaillant L. Contribution of skin biometrology to the diagnosis of the Ehlers-Danlos syndrome in a prospective series of 41 patients. *Skin Res Technol*. 2009;15:412-7.
7. Naouri M, Samimi M, Atlan M, Perrodeau E, Vallin C, Zakine G, Vaillant L, Machet L. High-resolution cutaneous ultrasonography to differentiate lipoedema from lymphoedema. *Br J Dermatol*. 2010;163:296-301.
8. Querleux B, Baldeweck T, Diridollou S, de Rigal J, Huguet E, Leroy F, Holloway Barbosa V. Skin from various ethnic origins and aging: an in vivo cross-sectional multimodality imaging study. *Skin Res Technol*. 2009;15:306-13.
9. Diridollou S, Vienne MP, Alibert M, Aquilina C, Briant A, Dahan S, Denis P, Launais B, Turlier V, Dupuy P. Efficacy of topical 0.05% retinaldehyde in skin aging by ultrasound and rheological techniques. *Dermatology*. 1999;199 Suppl 1:37-41.
10. Naouri M, Atlan M, Perrodeau E, Georgesco G, Khallouf R, Martin L, Machet L. High-resolution ultrasound imaging to demonstrate and predict efficacy of carbon dioxide fractional resurfacing laser treatment. *Dermatol Surg*. 2011;37:596-603.
11. Ch'ng SS, Roddy J, Keen HI. A systematic review of ultrasonography as an outcome measure of skin involvement in systemic sclerosis. *Int J Rheum Dis*. 2013;16:264-72.
12. Vaillant L, Berson M, Machet L, Callens A, Pourcelot L, Lorette G. Ultrasound imaging of psoriatic skin: a noninvasive technique to evaluate treatment of psoriasis. *Int J Dermatol* 1994;33:786-90.
13. Hacard F, Machet L, Caille A, Tauveron V, Georgescou G, Rapeneau I, Samimi M, Patat F, Vaillant L. Measurement of skin thickness and skin elasticity to evaluate the effectiveness of intensive decongestive treatment in patients with lymphoedema: a prospective study. *Skin Res Technol*. 2014;20:274-81.
14. Brink JA, Sheets PW, Dines KA, Etchison MR, Hanke CW, Sadove AM. Quantitative assessment of burn injury in porcine skin with high-frequency ultrasonic imaging. *Invest Radiol* 1986;21:645-51.
15. Warszawski A, Röttinger EM, Vogel R, Warszawski N. 20 MHz ultrasonic imaging for quantitative assessment and documentation of early and late postradiation skin reactions in breast cancer patients. *Radiother Oncol* 1998;47:241-7.
16. Yoshida EJ, Chen H, Torres M, Andic F, Liu HY, Chen Z, Sun X, Curran WJ, Liu T. Reliability of quantitative ultrasonic assessment of normal-tissue toxicity in breast cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:724-31.

Figure 1

Machet L, Ossant F, Bleuzen A, Grégoire JM, Machet MC, Vaillant L. [High-resolution ultrasonography: utility in diagnosis, treatment, and monitoring dermatologic diseases]. J Radiol. 2006 Dec;87(12 Pt 2):1946-61.

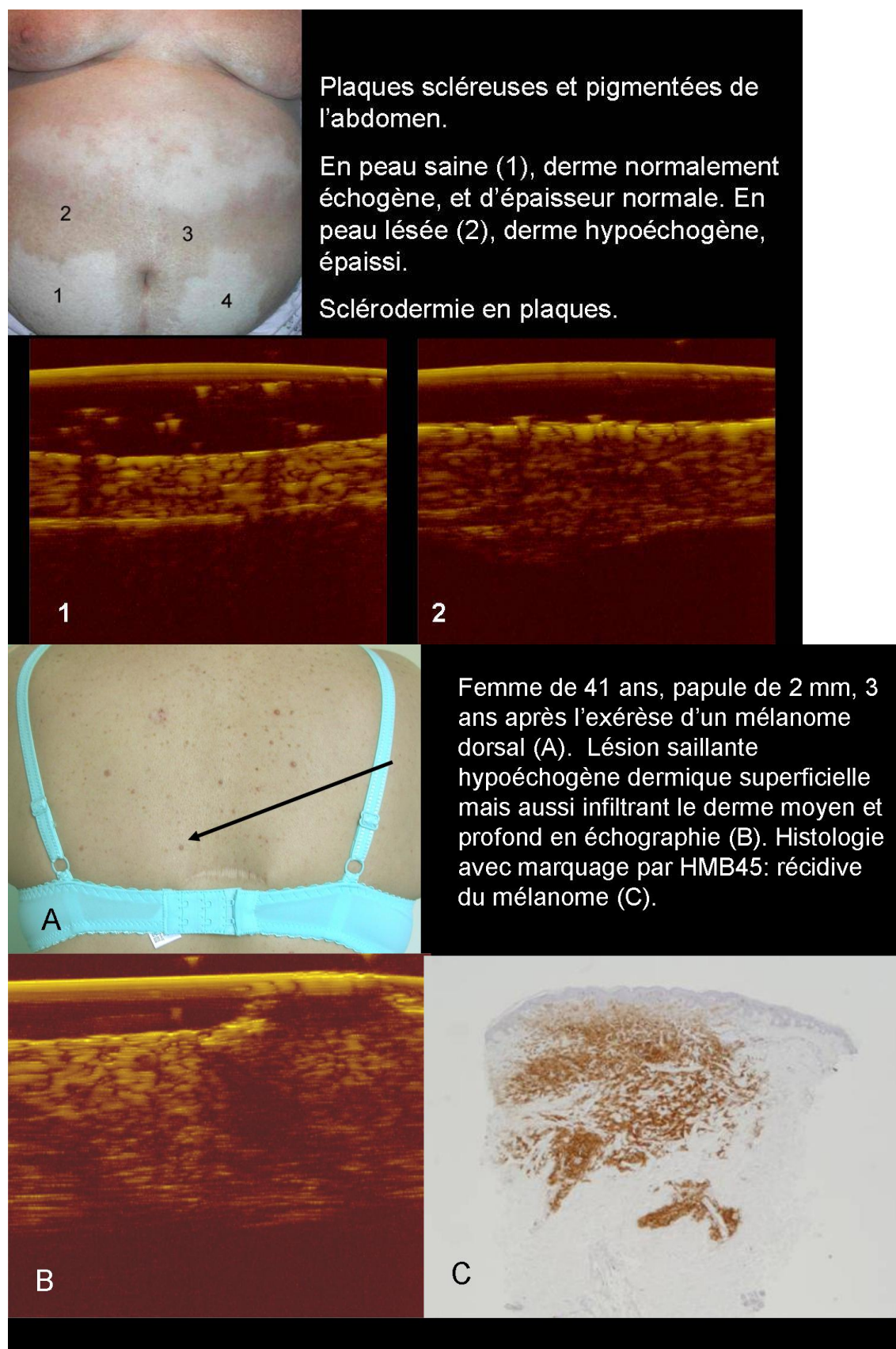
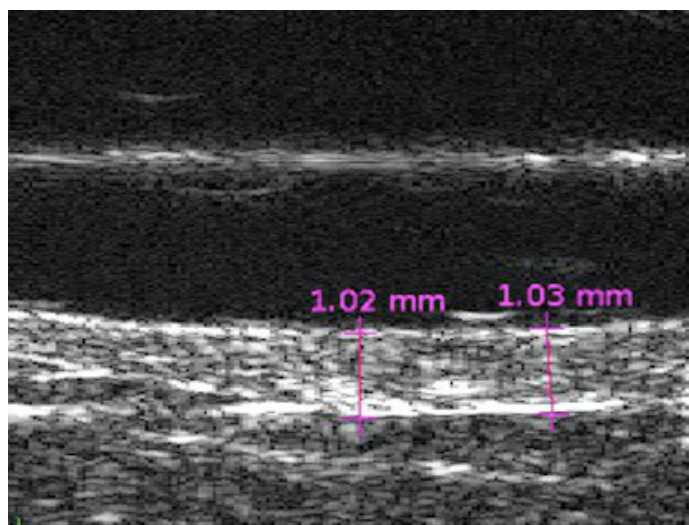


Figure 2

Mesure échographique 25MHz du derme du sein non irradié



Mesure échographique 25MHz du derme du sein irradié

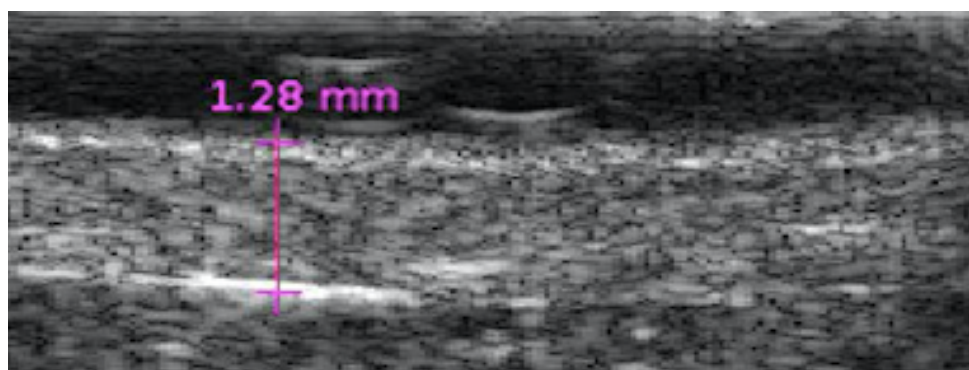
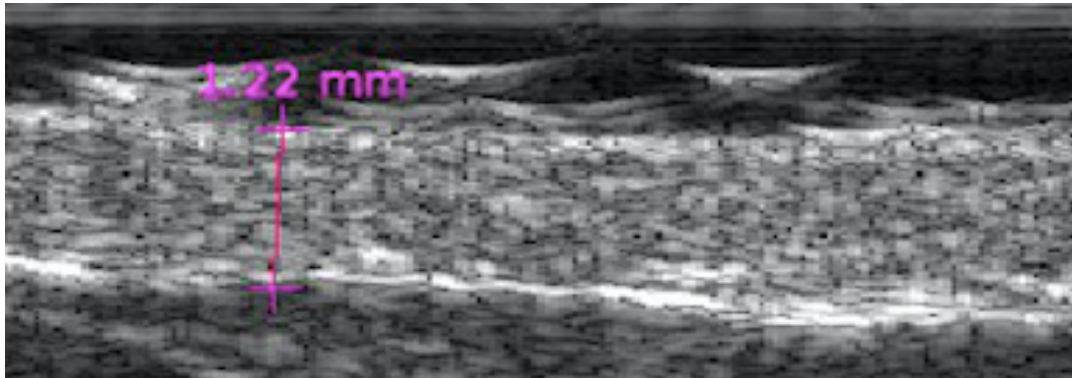


Image clinique correspondante, phototype 1, toxicité de grade 1



Figure 3

Mesure échographique 25MHz du derme du sein non irradié



Mesure échographique 25MHz du derme du sein irradié

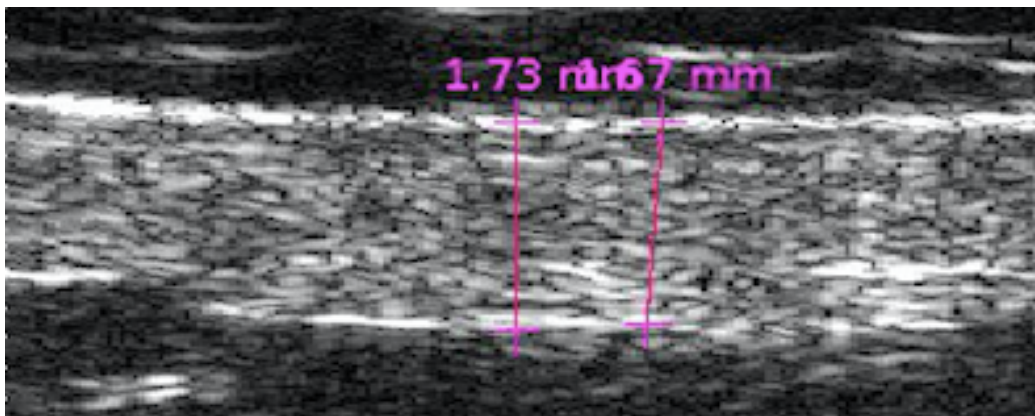


Image clinique correspondante, phototype 4, toxicité de grade 2



High-frequency ultrasound quantification of acute radiation dermatitis : pilot study of patients undergoing radiotherapy for breast cancer.**Introduction**

The treatment of localized breast cancer is standardized and combines surgical treatment (lumpectomy or mastectomy) with radiotherapy and, depending on certain criteria, is supplemented with chemotherapy and/or hormone therapy and/or targeted therapy.¹ The overlying skin is not the target of radiation therapy but is concerned by the irradiation field.

Acute radiation dermatitis concerns nearly all patients undergoing radiotherapy and requires preventive measures and treatment.²⁻⁵ The disease is responsible for skin erythema, edema, dry or moist desquamation, burning sensation, bleeding and eventually skin necrosis. It is routinely assessed by visual grading of severity, from 0 to 5, by using the US National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) V4.0 (<http://ctep.cancer.gov>). Other visual scores close to the CTCAE are the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and World Health Organization (WHO) criteria.⁶

Acute radiation dermatitis may delay or prematurely stop treatment and thus potentially decrease its efficacy. It also negatively affects the quality of life of patients.^{2,3} Reducing the frequency and severity of this event can be beneficial to patients and result in immediate improvement in comfort but also decrease the risk of certain rare and delayed events such as chronic radiation dermatitis, carcinoma and sarcomas,⁷ although the link between acute and late radiation dermatitis is not fully established.^{3,8,9}

Radiotherapy modalities including total dose, dose per fraction, dose interval, total treatment time, total treated volume and boost on tumor bed may affect the frequency and severity of acute radiation dermatitis.²⁻⁵ Other intrinsic factors are related: obesity, breast volume, skin phototype and smoking.¹⁰⁻¹² Various topical or systemic drugs have been tested to prevent or treat the dermatitis.^{5,13,14} The efficacy of the drugs is usually evaluated by semi-quantitative scales.¹⁻⁵ Although these tools provide criteria for grading skin toxicity and are widely used, reliability and validation data are sparse.³ Moreover, the small number of categories in these toxicity scales, ranging from 0 to 5 or 6, probably prevents quantification of changes that are not visible but may be significant for patients.³ A quantitative, accurate and reproducible measure to quantify acute radiation dermatitis could help in demonstrating the efficacy of drugs to reduce skin toxicity.

High-frequency ultrasound (HFUS) can reliably measure the thickness of normal and diseased skin (*e.g.*, scleroderma, lymphedema and skin tumors) with good inter- and intra-observer reproducibility.¹⁵⁻¹⁷ Moreover, some studies suggested the potential interest of HFUS to quantify the severity of acute radiation dermatitis by measuring the increase in dermal thickness of the irradiated zone.¹⁸⁻²³

Our main objective was to compare the relative increase in dermal thickness of irradiated skin after therapy for breast cancer by the most widely used radiation dermatitis clinical score, the CTCAE V4.0.

Patients and Methods:

Patients

All patients consecutively undergoing radiation therapy for breast cancer for a period of 6 months (from June 1, 2016 to November 30, 2016) in the radiotherapy department at CHR d ' Orleans were invited to participate in a non-interventional study involving HFUS imaging in addition to the usual clinical scoring of acute radiation dermatitis. The characteristics of patients are in Table 1.

Selection criteria

We included all patients with unilateral non-metastatic breast cancer treated with conservative surgery followed by radiotherapy. They had undergone lumpectomy and sentinel lymph node procedure before radiotherapy. Exclusion criteria were positive lymph node, chemotherapy or targeted therapy or hormone therapy for breast cancer before or during radiation therapy.

Ethics

The study involved a non-invasive and painless ultrasound examination in addition to usual care and was approved by local ethics committee (number RNI 2016-056); the study followed the rules of the declaration of Helsinki. Patients gave their informed consent to be in the study.

Radiotherapy

Breast and tumor volume were assessed by CT-scan performed in the same position as for radiotherapy sessions and were manually contoured by using ADW software (GE ADW v4.4). The mammary gland received a dose of 50 Gy, 2 Gy per fraction, 5 sessions per week and the tumor bed received an additional boost dose of 16 Gy, 2 Gy per fraction, by using a 6-MV photon. The ballistics featured two beams tangential to the photons of the 6-MV linear accelerator (Elekta Synergy®).

Skin toxicity assessment

The patient's physician determined the skin phototype²⁴ and the skin toxicity by using the CTCAE V4.0 grading scale (Appendix) at the end of treatment (*i.e.*, between radiotherapy sessions 30 and 33, the last session). Ultrasound imaging was performed on the same day as the clinical evaluation of skin toxicity.

Ultrasound imaging

We used two HFUS devices: Dermcup 2020, Atys Médical, Soucieu-en-Jarrest, France) operating at 20 MHz and LOGIQ7S operating at 18 MHz depending on the availability of the equipment. A standard echographic gel was used as a coupling agent between the skin surface and the probe. Dermal thickness was measured by using electronic caliper on images. Dermal thickness was measured at 4 different sites for each patient: 1) breast site irradiated with 50 Gy, distal to the tumor bed; 2) tumor bed irradiated with an additional boost of 16 Gy; and the same controlateral sites on the untreated breast.

Data analysis

We used Xlstat Biomed 18.06 for data analysis. Continuous data are described with median (interquartile range [IQR]). Categorical data are summarized with number (%). Relative increase in dermal thickness in irradiated skin (RIDTIS) was calculated, with the contralateral site as a control, by the following formula: $[(\text{irradiated breast dermal thickness} - \text{non-irradiated breast dermal thickness}) / \text{irradiated breast dermal thickness}] * 100$. Wilcoxon-Mann-Whitney non-parametric test and chi-square or Fisher exact test as appropriate were used for univariate analysis. Multivariable analysis of factors associated with skin toxicity involved dichotomized variables with $p < 0.20$ on univariate analysis, estimating odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (95% CIs). Area under the receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to choose the cut-off value. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results:

Clinical features of patients

The main characteristics of the 34 patients (median age 61.5 years [IQR 53.0–68.0]) are in Table 1. Ten patients showed comorbidity (cardiovascular disease, n=3; hypothyroidism, n=2; dermatitis, n=2; osteoporosis, n=1, arthritis, n=1; emphysema, n=1). Overall, 26 patients (76%) had a fair skin phototype (score 1 to 3) and 8 (24%) a dark phototype (score 4 or 5). Median breast volume measured before radiation therapy was 425 mL [IQR 307–577].

Skin toxicity (acute radiation dermatitis)

On ultrasonography and grading acute radiation dermatitis with the CTCAE V4.0, 17 patients had grade 1 (group 1), 16 moderate grade 2 and 1 severe grade 3 (grades 2 and 3 combined as group 2). Further analysis involved groups 1 and 2.

Dermal thickness

Dermal thickness values in non-irradiated breast tissue were within the normal range (Table 1; Fig. 1A). The mean relative increase in dermal thickness between the irradiated breast (Fig. 1B) and non-irradiated breast at the end of radiotherapy was greater for group 2 than 1: 0.53 mm (range 0.03-1.57) versus 0.26 mm (range 0-1.82) ($P = 0.023$). In all, 13/17 patients in group 1 and 6/17 in group 2 had less than 30% increase in RIDTIS ($P = 0.038$).

Variables associated with skin toxicity

ROC curves indicated that age ≥ 65 years, breast volume ≥ 500 mL, phototype score ≥ 4 and RIDTIS $\geq 30\%$ were appropriate cut-off values. Grade 2 and 3 acute radiation dermatitis was associated with breast volume, phototype score and RIDTIS on univariate analysis (Table 2). Because no case of grade 1 skin toxicity occurred in the group of patient with phototype ≥ 4 , phototype was not included in the bivariate and multivariate analysis. On bivariate analysis, RIDTIS $\geq 30\%$, age < 65 years and breast volume ≥ 500 mL were significantly associated with more severe skin toxicity (Table 3). On multivariate analyses, using continuous values, breast volume and age remained predictive of the disease ($P=0.028$ and 0.017 , respectively). Using dichotomized variables, age < 65 years and breast volume ≥ 500 mL were not significantly associated with more severe skin toxicity (Table 4).

Discussion

In this series of 34 patients with breast cancer treated with conservative surgery followed by radiotherapy, all patients had grade 1 to 3 acute radiation dermatitis according to the CTCAE V4.0 grading scale. RIDTIS was more pronounced in patients with grade 2 or 3 than grade 1 reactions.

In scleroderma, measurement of dermal thickness by HFUS has been proposed to quantify the severity of the disease and the effectiveness of treatment instead of using the clinical score (Rodnan's score).^{16, 17} Compared to clinical scores, with ultrasonography, one can measure a quantitative variable (*i.e.*, dermal thickness). This technique may improve the accuracy of measurement and reduce inter-observer variability. Acute radiation dermatitis is usually assessed by clinical scores (CTCAE v4.0, RTOG, WHO), which categorize reactions from no reaction to very severe life-threatening reaction. Some studies conducted in the last 25 years showed that ultrasound imaging offers an objective measurement of dermal thickness in irradiated skin and can be used to quantify acute and late radiation dermatitis.¹⁸⁻²³

The main limitation of our study is the small number of patients. The main strength is the homogeneity of this prospective series. All patients were consecutively treated with conservative surgery followed by radiotherapy, they had no involved node and no systemic treatment for breast cancer before and during the study. We used two different ultrasound devices with two different emission frequencies, 18 and 20 MHz, routinely used for ultrasonography of the skin. This choice could have represented a methodological bias. However, we calculated a relative increase in dermal thickness by using as a control untreated breast thickness measured with the same device. Moreover, because 18-MHz devices are widely available, measuring dermal thickness to evaluate acute radiation dermatitis is feasible.

Despite our limited number of patients, our results agree with previous reports of the predisposing factors of acute radiation dermatitis. Increased breast volume^{10, 12, 25-28} young age and dark phototype²⁷ were associated with more severe skin toxicity, as we found on univariate analysis. The phototype was not associated with the severity of the clinical score of acute radiation dermatitis in a recent series, but patients with clear phototypes were overrepresented in this series as 97% had phototypes 1 to 3 and only 3% had phototype 4, with no patients with phototypes 5 or 6, whereas 8/34 patients in our series had phototypes 4 or 5.²⁸

The severity of acute radiation dermatitis has decreased with the progression in radiation technology. However, our study, and others,^{10, 25-27-28} demonstrates that nearly all patients are concerned with mild or more severe acute reactions. Late complications of acute radiation dermatitis are associated with the occurrence and severity of the disease and are chronic and sometimes severe. Interventional trials of topical drugs for treating radiation dermatitis have shown positive results for potent topical corticoids.⁵ Moreover, preventive treatment with a potent corticosteroid cream demonstrated to be clinically effective in reducing radiation dermatitis.²⁸ Clinical assessment is based on visual clinical grading scales (CTCAE, RTOG, WHO). Some other approaches have involved skin color or skin blood flow used to quantify acute radiation

dermatitis.²⁹ However, these techniques are not widely available, and measurements may be altered by temperature and skin vasoconstriction. Ultrasonography of dermal thickness may be a reliable tool to quantify acute radiation dermatitis and also skin atrophy induced by topical corticosteroids³⁰ and may be used in future trails of preventing the disease.

References

1. Breast Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version. 2017 Feb 3 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65744/S>.
2. Hymes SR, Strom EA, Fife C. Radiation dermatitis: clinical presentation, pathophysiology, and treatment 2006. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:28-46.
3. Singh M, Alavi A, Wong R, Akita S. Radiodermatitis: A review of our current understanding. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17:277-292
4. Wong RK, Bensadoun RJ, Boers-Doets CB, Bryce J, Chan A, Epstein JB, Eaby-Sandy B, Lacouture ME. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of acute and late radiation reactions from the MASCC Skin Toxicity Study Group. *Support Care Cancer* 2013;21:2933-48
5. Chan RJ, Webster J, Chung B, Marquart L, Ahmed M, Garantziotis S. Prevention and treatment of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer* 2014;14:53.
6. Huang CJ, Hou MF, Luo KH, Wei SY, Huang MY, Su SJ, Kuo HY, Yuan SS, Chen GS, Hu SC, Chuang HY. RTOG, CTCAE and WHO criteria for acute radiation dermatitis correlate with cutaneous blood flow measurements. *Breast* 2015;24:230-236.
7. Cuperus E, Leguit R, Albregts M, Toonstra J. Post radiation skin tumors: basal cell carcinomas, squamous cell carcinomas and angiosarcomas. A review of this late effect of radiotherapy. *Eur J Dermatol* 2013;23:749-745.
8. Wong S, Kaur A, Back M, Lee KM, Baggarley S, Lu JJ. An ultrasonographic evaluation of skin thickness in breast cancer patients after postmastectomy radiation therapy. *Radiat Oncol* 2011;6:9.
9. Meyer F, Fortin A, Wang CS, Liu G, Bairati I. Predictors of severe acute and late toxicities in patients with localized head and-neck cancer treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1454–1462.
10. De Langhe S, Mulliez T, Veldeman L, Remouchamps V, van Greveling A, Gilsoul M, De Schepper E, De Ruyck K, De Neve W, Thierens H. Factors modifying the risk for developing acute skin toxicity after whole-breast intensity modulated radiotherapy. *BMC Cancer* 2014;14:711
11. Chen MF, Chen WC, Lai CH, Hung CH, Liu KC, Cheng YH. Predictive factors of radiation-induced skin toxicity in breast cancer patients. *BMC Cancer* 2010;10:508.
12. Wright JL, Takita C, Reis IM, Zhao W, Lee E, Hu JJ. Racial variations in radiation-induced skin toxicity severity: data from a prospective cohort receiving postmastectomy radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90:335–343.
13. Boström A, Lindman H, Swartling C, Berne B, Bergh J. Potent corticosteroid cream (mometasone furoate) significantly reduces acute radiation dermatitis: results from a double-blind, randomized study. *Radiother Oncol* 2001;59:257-265.
14. Meghrajani CF, Co HS, Arcillas JG, Maaño CC, Cupino NA. A randomized, double-blind trial on the use of 1% hydrocortisone cream for the prevention of acute radiation dermatitis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016;9:483-491.
15. Machet L, Ossant F, Bleuzen A, Grégoire JM, Machet MC, Vaillant L. [High-resolution ultrasonography: utility in diagnosis, treatment, and monitoring dermatologic diseases]. *J Radiol* 2006;87(12 Pt 2):1946-61.
16. Ch'ng SS, Roddy J, Keen HI. A systematic review of ultrasonography as an outcome measure of skin involvement in systemic sclerosis. *Int J Rheum Dis* 2013;16:264-272.
17. Sedky MM, Fawzy SM, El Baki NA, El Eishi NH, El Bohy Ael M. Systemic sclerosis: an ultrasonographic study of skin and subcutaneous tissue in relation to clinical findings. *Skin Res Technol* 2013;19:e78-84

18. Warszawski A, Röttinger EM, Vogel R, Warszawski N. 20 MHz ultrasonic imaging for quantitative assessment and documentation of early and late postradiation skin reactions in breast cancer patients. *Radiother Oncol* 1998;47:241-247.
19. Wratten C, Kilmurray J, Wright S, O'Brien P, Back M, Hamilton C, Denham J. A study of high frequency ultrasound to assess cutaneous oedema in conservatively managed breast. *Front Radiat Ther Oncol* 2002;37:121-127.
20. Liu T, Zhou J, Yoshida EJ, Woodhouse SA, Schiff PB, Wang TJ, Lu ZF, Pile-Spellman E, Zhang P, Kutcher GJ. Quantitative ultrasonic evaluation of radiation-induced late tissue toxicity: pilot study of breast cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78:811-812.
21. Yoshida EJ, Chen H, Torres M, Andic F, Liu HY, Chen Z, Sun X, Curran WJ, Liu T. Reliability of quantitative ultrasonic assessment of normal-tissue toxicity in breast cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:724-731.
22. Gao Y, Tannenbaum A, Chen H, Torres M, Yoshida E, Yang X, Wang Y, Curran W, Liu T. Automated skin segmentation in ultrasonic evaluation of skin toxicity in breast cancer radiotherapy. *Ultrasound Med Biol* 2013;39:2166-2175.
23. Schack LH, Alsner J, Overgaard J, Andreassen CN, Offersen BV. Radiation-induced morbidity evaluated by high-frequency ultrasound. *Acta Oncol* 2016;55:1498-1500.
24. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol*. 1988;124:869-871.
25. Méry B, Vallard A, Trone JC, Pacaut C, Guy JB, Espenel S, Langrand-Escure J, Ollier E, Wang G, Diao P, Bigot L, Mengue Ndong S, Bosacki C, Ben Mrad M, Magné N. Correlation between anthropometric parameters and acute skin toxicity in breast cancer radiotherapy patients: a pilot assessment study. *Br J Radiol*. 2015;88:20150414.
26. Blanchecotte J, Ruffier-Loubière A, Reynaud-Bougnoux A, Barillot I. [Acute skin toxicity in breast intensity modulated radiotherapy using field in field technique]. *Cancer Radiother* 2015;19:82-88.
27. Yamazaki H, Yoshida K, Nishimura T, Kobayashi K, Tsubokura T, Kodani N, Aibe N, Nishimura T. Association between skin phototype and radiation dermatitis in patients with breast-conserving therapy: suntan reaction could be a good predictor for radiation pigmentation. *J. Radiat. Res* 2011; 52:496-501.
28. Ulf E, Maroti M, Serup J, Nilsson M, Falkmer U. Prophylactic treatment with a potent corticosteroid cream ameliorates radiodermatitis, independent of radiation schedule: A randomized double blinded study. *Radiother Oncol*. 2017;122:50-53.
29. González Sanchis A, Brualla González L, Sánchez Carazo JL, Gordo Partearroyo, JC, Esteve Martínez A, Vicedo González A, López Torrecilla JL. Evaluation of acute skin toxicity in breast radiotherapy with a new quantitative approach. *Radiother Oncol* 2017;122:54-55.
30. Josse G, Rouvrais C, Mas A, Haftek M, Delalleau A, Ferraq Y, Ossant F, George J, Lagarde JM, Schmitt AM. A multitechnique evaluation of topical corticosteroid treatment. *Skin Res Technol* 2009;15:35-39.

Table 1. Characteristics of the 34 patients.

Characteristics		
Female		34 (100)
Age (y), median [IQR]		61.5 [53.0–68.0]
Body mass index (kg/m ²), median [IQR]		23.5 [22.3–26.5]
Breast volume (mL), median [IQR]		425 [307-577]
Skin phototype	1	3 (8.8)
	2	13 (38.2)
	3	10 (29.4)
	4	7 (20.6)
	5	1 (2.9)
History of abnormal scarring	Yes	0 (0.0)
	No	34 (100.0)
Current smoking	Yes	2 (5.9)
	No	32 (94.1)
CTCAE grade at week 6	0	0 (0.0)
	1	17 (50.0)
	2	16 (47.1)
	3	1 (2.9)
	4	0 (0.0)
Dermal thickness (mm), median [IQR]	Irradiated skin	1.7 [1.4–2.1]
	Controlateral site	1.3 [1.0–1.5]
	Tumor bed	1.7 [1.4–2.1]
	Controlateral site	1.2 [1.0–1.4]

Data are n (%) unless indicated. IQR= inter-quartile range. Y= year; mL= milliliter; mm= millimeter

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (Appendix)

Table 2. Univariate analysis of characteristics associated with acute radiation dermatitis

Characteristics		CTCAE skin toxicity grade		
		1 n=17	2 and 3 n=17	P-value
Age (y)	<65	9	14	0.067
	≥ 65	8	3	
Body mass index (kg/m ²)	<25	12	8	0.296
	≥ 25	5	9	
Breast volume (mL)	<500	15	6	0.004
	≥ 500	2	11	
Phototype score	<4	17	9	0.003
	≥4	0	8	
RIDTIS	<30%	13	6	0.038
	≥ 30%	4	11	

RIDTIS = relative increase in dermal thickness in irradiated skin.

Table 3. Bivariate analysis of factors associated with acute radiation dermatitis

	OR	95% CI	P-value*
RIDTIS ≥ 30%	5.9	1.33-26.6	0.02
Age <65 y	6.7	1.38-32.3	0.01
Breast volume ≥ 500 mL	13.7	2.3-81.5	<0.01

* chi-square test OR = odds ratio; 95% CI = 95% confidence interval

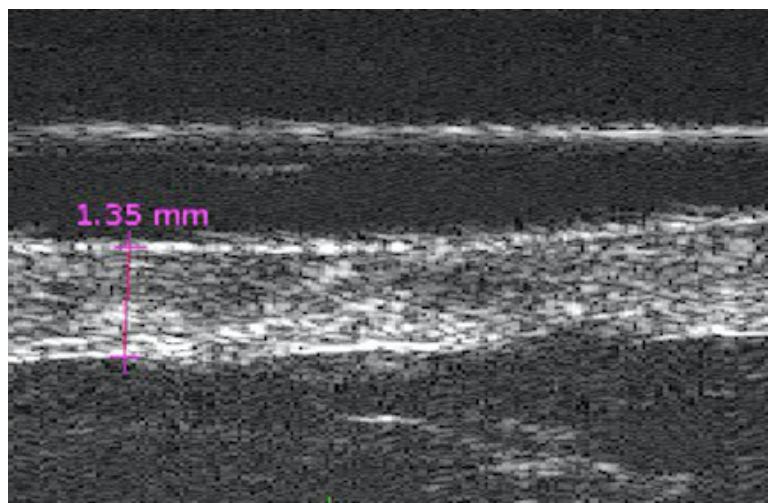
Table 4. Multivariate analysis of factors predicting acute radiation dermatitis

	OR	95% CI	P-value*
Age <65 y	4.87	0.68-32.3	0.11
Breast volume ≥ 500 mL	5.83	0.7-48.6	0.10

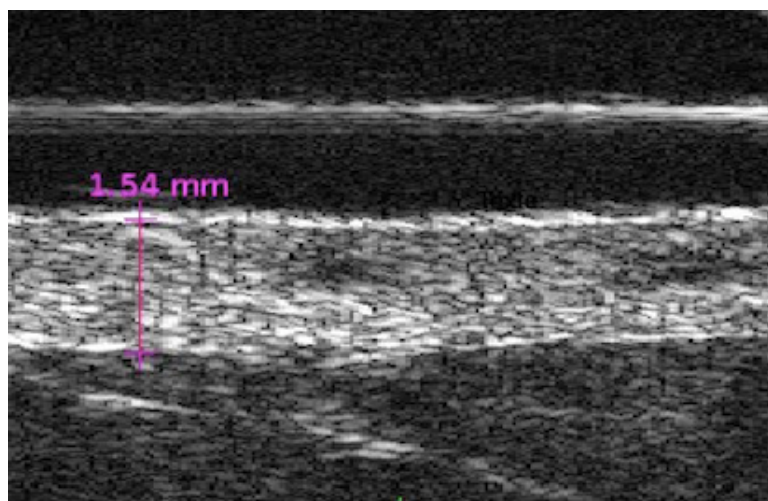
* chi-square test OR = odds ratio; 95% CI = 95% confidence interval

Figure 1

Ultrasound imaging of breast skin performed 6 weeks after radiotherapy started



A : normal non irradiated skin

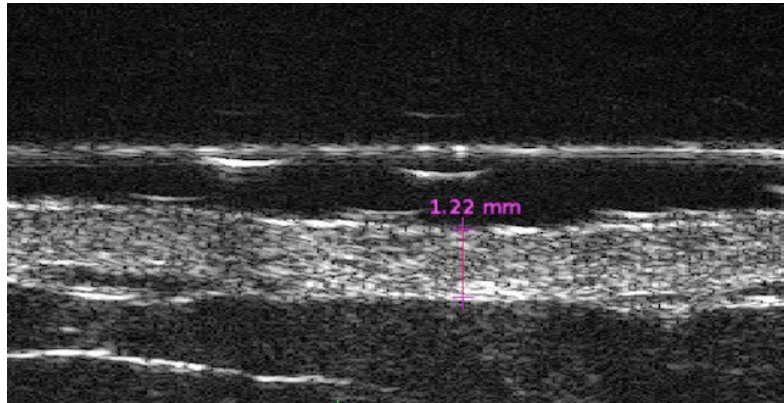


B : irradiated skin

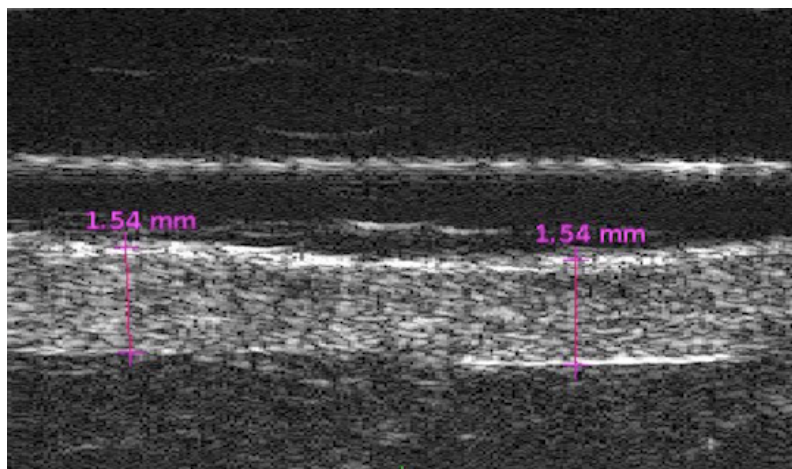
Corresponding clinical image, phototype 5, grade toxicity 2



Ultrasound imaging of breast skin performed 6 weeks after radiotherapy started



A : normal non irradiated skin



B : irradiated skin

Corresponding clinical image, phototype 2, grade toxicity 1



Chapitre 3

Conclusion

A travers cette étude, nous avons montré que la mesure de l'épaisseur dermique par échographie cutanée est un moyen quantitatif de grader la sévérité de la radiodermite aiguë.

L'utilisation de cet appareil avec une fréquence de 18MHz est aisée puisque ces appareils sont couramment disponibles, contrairement aux appareils fonctionnant entre 25 et 50 MHz qui sont beaucoup plus rares.

Le critère de mesure d'épaisseur dermique ne prend cependant pas en compte deux éléments de sévérité de la radiodermite aiguë: l'érythème et le décollement épidermique. Il ne peut donc se substituer au score clinique, mais il aurait sans doute un intérêt dans le dépistage précoce et la mise en œuvre rapide d'un traitement par dermocorticoïdes.

Il pourrait également constituer un outil de mesure quantitatif dans les essais cliniques de prévention de la radiodermite.

Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

Garnier Margaux

Pages : 34

Tableaux : 5

Figures : 4

Résumé :

Introduction : La radiodermite aiguë est une complication fréquente de la radiothérapie réalisée en traitement du cancer du sein et est habituellement évaluée par des scores cliniques pouvant être soumis à une variabilité inter – observateurs. L'échographie cutanée haute fréquence peut quantifier de manière fiable l'épaisseur et l'œdème d'une peau malade. Notre but est de comparer l'augmentation relative de l'épaisseur dermique de la zone irradiée chez les patientes traitées par radiothérapie pour un cancer du sein, avec un score de sévérité clinique.

Matériel et méthodes : Nous avons évalué sur une période de 6 mois la toxicité clinique et échographique de la radiodermite aiguë sur une série de patientes traitées pour un cancer du sein unilatéral par tumorectomie et radiothérapie.

Résultats : Nous avons inclus 34 patientes, 17 avait une radiodermite aiguë de grade 1 (groupe 1), 17 avait une radiodermite aiguë de grade 2 ou 3 (groupe 2). L'augmentation relative moyenne de l'épaisseur dermique sur zone irradiée (AREDZI) était plus élevée dans le groupe 2 que dans le groupe 1 : 0,53 vs 0,29mm ($p=0,023$). En analyse univariée, la radiodermite aiguë était associée au phototype clair, au volume du sein élevé et à l'AREDZI. En analyse multi variée, le volume du sein élevé et l'âge < 65 ans étaient des facteurs associés à la radiodermite aiguë.

Conclusion : L'épaisseur dermique est plus importante chez les patientes présentant une toxicité cutanée plus sévère. La mesure de l'épaisseur dermique en échographie cutanée pourrait constituer un outil de mesure quantitatif dans des essais interventionnels testant des traitements préventifs et curatifs de la radiodermite constituée et ainsi améliorer cette toxicité.

Mots clés : radiothérapie, radiodermite aiguë, cancer du sein, échographie, épaisseur dermique.

Jury :

Président du Jury : Professeur Loïc VAILLANT

Directeur de thèse : Professeur Laurent MACHET

Membres du Jury : Professeur Frédéric PATAT

Docteur Elise CHAMPEAUX ORANGE

Date de soutenance : 16/06/2017