

À PROPOS DE L'AUTEURE

Jennifer Tran, MD

La Dre Jennifer Tran détient des certificats de spécialisation décernés par des deux organismes d'accréditation en dermatologie. Son expertise comprend la dermatologie médicale, chirurgicale et esthétique. La Dre Tran a terminé sa formation de premier cycle en sciences de la santé à l'Université McMaster. Elle a ensuite obtenu son diplôme de médecine et effectué par la suite sa résidence en dermatologie à l'Université de Toronto, où elle a été résidente en chef pendant sa dernière année de formation. Elle travaille actuellement dans plusieurs cliniques communautaires et dirige une pratique universitaire au Centre Sunnybrook des sciences de la santé.



UN APERÇU DU LICHEN SCLÉREUX

INTRODUCTION

Le lichen scléreux (LS) est une maladie chronique et inflammatoire qui affecte généralement la peau de la région génitale, et moins fréquemment d'autres sites cutanés. Elle se caractérise par une atrophie blanche et luisante, qui ressemble à une cicatrice. Les symptômes comprennent un prurit, une sensation de brûlure, une atrophie progressive et, dans les cas graves, une distorsion de l'architecture génitale et une déficience fonctionnelle.

Synonymes : kraurosis vulvae, balanite scléreuse oblitérante (chez l'homme), lichen scléroatrophique

ÉPIDÉMOLOGIE

L'incidence et la prévalence exactes du lichen scléreux ne sont pas connues en raison d'un manque de données fondées sur la population dans la documentation médico-scientifique. Une recension effectuée antérieurement auprès d'un cabinet de gynécologie générale a estimé la prévalence du LS vulvaire à environ 1,7 %¹ et une étude de cohorte effectuée aux Pays-Bas a estimé que le taux d'incidence du lichen scléreux se situait entre 7,4 et 14,6 pour 100 000 femmes-années entre 1991 et 2011². L'incidence la plus élevée est observée chez les femmes ménopausées, avec un deuxième sommet chez les filles prépubères, suivi des hommes dans la trentaine³.

ÉTIOLOGIE/PATHOGENÈSE

La cause du LS est inconnue. Plusieurs haplotypes d'antigènes des leucocytes humains (HLA) ont été associés à la maladie et identifiés dans des ouvrages médicaux évalués par des pairs. (Notamment HLA-DQ3, HLA-DQ7, HLA-DRB1*12, HLA-DRB1*0301/04/DQB1*0201/02/03)⁴⁻⁶. Des auto-anticorps dirigés contre la protéine 1 de la matrice extracellulaire (ECM-1) ont également été identifiés chez les patients atteints de LS. En effet, l'auto-immunité jouerait un rôle primordial dans la maladie, et plusieurs comorbidités auto-immunes ont été associées au LS, notamment la thyroïdite auto-immune, la pelade, le vitiligo, l'anémie pernicieuse, la maladie cœliaque et la morphee^{7,8}. Le complexe *Borrelia burgdorferi* sensu lato est également en cause dans

la pathogénèse du lichen scléreux, une étude ayant détecté des espèces de *Borrelia* dans 63 % (38 cas sur 60) des échantillons de tissu de lichen scléreux⁹. Des rapports de cas uniques font également état d'autres facteurs de déclenchement, comme la vaccination contre la grippe¹⁰, la chirurgie¹¹ et le piercing génital¹².

CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES

Le LS peut affecter la peau de la région génitale ou extragénitale. La morphologie classique se caractérise par des papules et des plaques sclérosées, atrophiées, de couleur blanc ivoire, semblables à de la porcelaine. Ces lésions peuvent également présenter des télangiectasies, un blocage folliculaire, des érosions, des purpuras et des bulles hémorragiques. Dans la région anogénitale chez la femme, une configuration en « huit » a été décrite, avec des lésions circonférentielles impliquant la vulve, le périnée et l'anus. Dans les cas avancés, l'architecture normale des petites et grandes lèvres et du capuchon clitoridien peut être résorbée, ce qui entraîne un rétrécissement de l'orifice vaginal. Chez l'homme, les lésions peuvent également se présenter sous la forme de lésions sclérosées, brillantes et blanches, souvent sur le gland du pénis et la face interne du prépuce. La constriction, le phimosis, la paraphimosis et la balanite récurrente sont des complications du LS chez les hommes. À un stade avancé, les patients peuvent également présenter une obstruction urinaire. Les patients atteints de LS, hommes et femmes, présentent souvent une dyspareunie significative, un prurit, une dysurie, ainsi que la douleur et une sensation d'inconfort généralisé.

En raison de l'état inflammatoire chronique du LS, les lésions de longue date présentent un risque de malignité. L'incidence sur 10 ans du carcinome squameux vulvaire chez les femmes atteintes de LS a été associée à une néoplasie intraépithéliale vulvaire concomitante et s'est avérée tributaire de l'âge au moment du diagnostic de LS (5,9 % chez les femmes de 70 ans, 3 % chez les femmes de 50 à 70 ans et 1,8 % chez les femmes de moins de 50 ans)².

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le lichen scléreux doit être défini par rapport à diverses autres maladies de la région anogénitale, notamment la morphee, le lichen plan érosif et la réaction du greffon contre l'hôte. Chez les hommes, l'érythroplasie du Queyrat, la balanite et la maladie de Paget extramammaire doivent être envisagés. Chez les jeunes enfants, il est important de s'assurer qu'ils n'ont pas été victimes d'agressions sexuelles^{3,13,14}.

PATHOLOGIE

Les biopsies du lichen scléreux montrent généralement un épiderme aminci et une dermatite d'interface lichénoïde caractérisée par une dégénérescence vacuolaire de la couche basale et un infiltrat lymphocytaire en forme de bande¹³⁻¹⁶. À l'occasion, des macrophages et des mastocytes peuvent également être observés dans l'infiltrat. Des blocages folliculaires peuvent être observés, et les couches cellulaires épidermiques peuvent être aplaties. En dessous, au niveau dermique, les lésions peuvent présenter un collagène dermique homogénéisé et un œdème.

Le principal élément de différenciation entre le lichen scléreux et la morphee est la perte des fibres élastiques, que l'on observe dans le LS mais pas dans la morphee¹⁴⁻¹⁶.

TRAITEMENT

Le traitement de référence chez les patients atteints de LS est l'administration d'un stéroïde topique à haute puissance, comme le propionate de clobétasol à 0,05% tous les jours ou en alternance avec un agent topique non stéroïdien pu période de repos^{3,14,17}. En présence d'un cas réfractaire, ou lorsque les patients sont incapables d'appliquer des stéroïdes topiques eux-mêmes, des injections intralésionnelles de stéroïdes peuvent être envisagées¹⁷. Les substituts non stéroïdiens utilisés les plus couramment sont le tacrolimus et le pimécrolimus. Dans le cadre d'une étude, le traitement administré à 16 patients (soit 10 patients avec une localisation anogénitale et 6 avec une localisation extragénitale) consistait en une pommade topique de tacrolimus appliquée deux fois par jour. Une amélioration a été observée chez une majorité des patients atteints de LS dans la zone génitale¹⁸, mais aucune amélioration n'a été observée chez les patients atteints de LS dans la zone extragénitale. Aucun effet indésirable n'a été observé dans le cadre de cette étude. Puisque les monographies de produit des inhibiteurs de la calcineurine topique contiennent un encadré d'avertissement concernant le risque de carcinome spinocellulaire (CS) associé au LS, les cliniciens doivent envisager de conseiller les patients à propos de ce risque théorique. Aucune étude n'a toutefois fait état de cas de CS chez des patients atteints de LS traités par inhibiteurs de la calcineurine topique.

Bien que des préparations topiques à base d'œstrogène et de progestérone aient été utilisées chez des femmes atteintes de sécheresse post-ménopausique et de dyspareunie, aucune donnée probante ne soutient l'utilisation de telles préparations pour combattre le LS¹⁷. L'utilisation de la testostérone topique n'est pas non plus recommandée et des données probantes démontrent que son utilisation n'était pas aussi efficace que le recours au clobétasol¹⁷. De plus, des études ont démontré que la testostérone topique était associée à des effets indésirables inacceptables, notamment l'hypertrophie clitoridienne, l'hirsutisme, l'acné et les anomalies menstruelles^{17,19,20}.

La photothérapie est un traitement envisagé depuis longtemps chez les sujets atteints de LS. La plupart des données probantes portent sur l'utilisation de la PUVA/UVA1, mais ces données ne reposent que sur quelques séries de cas. Par conséquent, les patients doivent être avisés des risques de carcinome associés à l'utilisation de la PUVA.

La documentation médico-scientifique a permis d'élucider le recours à des traitements systémiques, comme la prednisone, la cyclosporine et le méthotrexate. L'étude la plus exhaustive sur l'utilisation du méthotrexate est un examen rétrospectif portant sur 28 patients qui avaient précédemment été réfractaires aux traitements topiques. Les auteurs ont observé une amélioration de l'état de santé chez 75 % des patients qui ont reçu des doses hebdomadaires de méthotrexate allant de 2,5 mg à 17,5 mg (médiane = 10 mg), mais plusieurs patients ont dû interrompre le traitement par méthotrexate en raison de ses effets secondaires²¹.

Des rapports de cas contradictoires font état de l'utilisation de l'hydroxychloroquine. Par conséquent, une recension récente des stratégies thérapeutiques en présence de LS¹⁷ déconseille son utilisation.

L'utilisation de rétinoïdes systémiques chez les sujets atteints de LS ne repose sur aucune donnée probante. Un essai contrôlé, avec répartition aléatoire des sujets²², a révélé un nombre significativement plus élevé de répondeurs chez les patients ayant reçu 35 mg d'acitrétine par jour (14 patients sur 22), par rapport au groupe de sujets sous placebo (6 patients sur 24). Un autre essai à double insu, contrôlé par placebo et avec répartition aléatoire de sujets, mené auprès de personnes atteintes de LS²³ a aussi permis de constater que l'acitrétine avait un effet positif. Dans cette étude portant sur 49 sujets qui avaient participé à cet essai jusqu'à la fin qui étaient admissibles à une analyse statistique, une réponse complète a été obtenue par 36,4 % (12 sur 33) des sujets du groupe de patients traités par acitrétine comparativement à 6,3 % (1 sur 16) des sujets témoins, tandis que 36,4 % (12 sur 33) comparativement à 12,5 % (2 sur 16) ont respectivement obtenu une résolution partielle.

Une hypothèse potentielle pour le traitement contre le LS porte sur l'utilisation d'antibiotiques systémiques, ce qui renvoie à la théorie selon laquelle le complexe de *Borrelia* pourrait être un facteur de déclenchement du LS. Une étude rétrospective portant sur 15 hommes et femmes atteints de LS réfractaire au traitement par stéroïdes qui ont reçu par la suite soit un traitement d'association par pénicilline intramusculaire et pénicilline orale, ou soit par céphalosporine intramusculaire,

pénicilline orale ou céphalosporine orale²⁴. Les auteurs ont observé une réponse significative après quelques semaines chez tous les patients, tout particulièrement ceux qui avaient été traités par antibiotiques administrés par voie intramusculaire, avec une réduction significative de la douleur, des prurits et de la sensation de brûlure. Bien qu'il ne s'agisse pas d'une approche thérapeutique de première intention, les cliniciens peuvent envisager l'utilisation de la ceftriaxone administrée par voie intramusculaire, à raison de 1 gramme toutes les deux semaines pendant trois doses, puis une fois par mois au besoin, ou de la pénicilline G benzathine administrée par voie intramusculaire, à raison de 2,4 millions d'unités toutes les deux semaines pendant trois doses, puis une fois par mois au besoin dans les cas de LS réfractaire¹⁷.

Parmi les nouveaux traitements expérimentaux, citons l'utilisation du laser fractionné au dioxyde de carbone (MonaLisa Touch®), qui fait actuellement l'objet de recherches au Centre Sunnybrook des sciences de la santé. Peu de données ont été publiées à propos de ce traitement, et celles-ci portent principalement sur des rapports de cas²⁵⁻²⁸. L'étude la plus exhaustive ayant fait l'objet d'une publication porte sur quarante femmes atteintes de LS chez lesquelles le traitement par propionate de clobétasol avait échoué, mais chez lesquelles un soulagement a été observé par rapport aux démangeaisons vulvaires, à la sécheresse, à la sensibilité pendant les rapports sexuels et à la dyspareunie. Un soulagement des démangeaisons a été constaté chez plusieurs patients après un seul traitement²⁹. Aucun effet indésirable systémique

ou local n'a été signalé dans le cadre de cette étude. Le laser CO2 fractionnel a également fait l'objet d'études chez les hommes. Une amélioration des résultats par rapport à l'indice IQDL d'évaluation de la qualité de vie dermatologique, aux symptômes de LS, à la santé sexuelle et à l'absence de rechute a été observée au point de suivi à 6 mois³⁰. Cette étude a également rapporté que le laser fractionné était bien toléré, sans effets indésirables significatifs. Certains patients ont présenté un œdème, une sensation de brûlure de brève et un érythème, mais ces symptômes se sont tous résorbés en quelques heures.

Le recours à des interventions chirurgicales chez des sujets atteints de LS a également fait l'objet d'études. Chez les hommes, une intervention chirurgicale, comme la circoncision, peut souvent être curative dans les cas d'intensité légère ou modérée^{13,17}. En présence de LS à un stade évolué chez les femmes, la périnéotomie et la libération d'adhérences peuvent procurer un soulagement symptomatique¹⁷. Le recours au plasma riche en plaquettes a également fait l'objet d'une étude sans répartition aléatoire. D'excellents taux de réponse, c'est-à-dire des taux variant de 62 % à 100 %, ont été observés chez les participants à l'étude³¹⁻³⁵.

RÉCAPITULATIF

Le lichen scléreux est une maladie inflammatoire chronique qui affecte principalement la région anogénitale chez les hommes et les femmes. Le traitement est essentiel pour prévenir la progression de la maladie, qui peut entraîner une déformation permanente et une diminution de la qualité de vie. Le traitement principal comprend des stéroïdes

topiques puissants. La chirurgie peut toutefois être curative dans certains cas. Chez les patients qui ne répondent pas aux stéroïdes topiques, des traitements systémiques, comme les rétinoïdes systémiques, le méthotrexate et les antibiotiques, peuvent être utilisés. Le laser fractionné et le plasma riche en plaquettes sont de nouvelles avenues thérapeutiques qui peuvent être envisagées en présence de cas récalcitrants.

Références

- 1 Goldstein AT, Marinoff SC, Christopher K, Srodon M. Prevalence of vulvar lichen sclerosus in a general gynecology practice. *J Reprod Med.* 2005;50(7):477-480.
- 2 Bleeker MC, Visser PJ, Overbeek LI, van Beurden M, Berkhof J. Lichen Sclerosus: Incidence and Risk of Vulvar Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25(8):1224-1230. doi:10.1158/1055-9965.EPI-16-0019
- 3 Fistarol SK, Itin PH. Diagnosis and treatment of lichen sclerosus: an update. *Am J Clin Dermatol.* 2013;14(1):27-47. doi:10.1007/s40257-012-0006-4
- 4 Gao XH, Barnardo MC, Winsey S, et al. The association between HLA DR, DQ antigens, and vulvar lichen sclerosus in the UK: HLA DRB112 and its associated DRB112/DQB10301/04/09/010 haplotype confers susceptibility to vulvar lichen sclerosus, and HLA DRB10301/04 and its associated DRB10301/04/DQB10201/02/03 haplotype protects from vulvar lichen sclerosus. *J Invest Dermatol.* 2005;125(5):895-899. doi:10.1111/j.0022-202X.2005.23905.x
- 5 Marren P, Yell J, Charnock FM, Bunce M, Welsh K, Wojnarowska F. The association between lichen sclerosus and antigens of the HLA system. *Br J Dermatol.* 1995;132(2):197-203. doi:10.1111/j.1365-2133.1995.tb05013.x
- 6 Powell J, Wojnarowska F, Winsey S, Marren P, Welsh K. Lichen sclerosus premenarche: autoimmunity and immunogenetics. *Br J Dermatol.* 2000;142(3):481-484. doi:10.1046/j.1365-2133.2000.03360.x
- 7 Meyrick Thomas RH, Ridley CM, McGibbon DH, Black MM. Lichen sclerosus et atrophicus and autoimmunity--a study of 350 women. *Br J Dermatol.* 1988 Jan;118(1):41-6. doi: 10.1111/j.1365-2133.1988.tb01748.x. Erratum in: *Br J Dermatol* 1988 May;118(5):736. PMID: 3342175.
- 8 Cooper SM, Ali I, Baldo M, Wojnarowska F. The association of lichen sclerosus and erosive lichen planus of the vulva with autoimmune disease: a case-control study. *Arch Dermatol.* 2008 Nov;144(11):1432-5. doi: 10.1001/archderm.144.11.1432. PMID: 19015417.
- 9 Eisendle K, Grabner T, Kutzner H, Zelger B. Possible role of *Borrelia burgdorferi* sensu lato infection in lichen sclerosus. *Arch Dermatol.* 2008;144(5):591-598. doi:10.1001/archderm.144.5.591
- 10 Requena López S, Hidalgo García Y, Gómez Díez S, Vivanco Allende B. Morphea and Extragenital Lichen Sclerosus et Atrophicus After Influenza Vaccination. Morfea y liquen escleroatrófico extragenital generalizados tras vacuna antigripal. *Actas Dermosifiliogr.* 2018;109(1):86-88. doi:10.1016/j.ad.2017.05.016

- 11 Pass CJ. An unusual variant of lichen sclerosus et atrophicus: delayed appearance in a surgical scar. *Cutis*. 1984;33(4):405-408.
- 12 De Giorgi V, Scarfi F, Silvestri F, et al. Genital piercing: A warning for the risk of vulvar lichen sclerosus. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):e14703. doi:10.1111/dth.14703
- 13 Fergus KB, Lee AW, Baradaran N, et al. Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Treatment of Lichen Sclerosus: A Systematic Review. *Urology*. 2020;135:11-19. doi:10.1016/j.urology.2019.09.034
- 14 Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology*. 4th edition. Elsevier; 2018
- 15 Patterson, J. *Weedon's Skin Pathology*. 4th Edition. Elsevier; 2014
- 16 Rapini, R. *Practical Dermatopathology*. Elsevier, 2012.
- 17 Kirtschig G, Becker K, Günthert A, et al. Evidence-based (S3) Guideline on (anogenital) Lichen sclerosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(10):e1-e43. doi:10.1111/jdv.13136
- 18 Kim GW, Park HJ, Kim HS, et al. Topical tacrolimus ointment for the treatment of lichen sclerosus, comparing genital and extragenital involvement. *J Dermatol*. 2012;39(2):145-150. doi:10.1111/j.1346-8138.2011.01384.x
- 19 Cattaneo A, Carli P, De Marco A, et al. Testosterone maintenance therapy. Effects on vulvar lichen sclerosus treated with clobetasol propionate. *J Reprod Med*. 1996;41(2):99-102.
- 20 Bornstein J, Heifetz S, Kellner Y, Stolar Z, Abramovici H. Clobetasol dipropionate 0.05% versus testosterone propionate 2% topical application for severe vulvar lichen sclerosus. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178(1 Pt 1):80-84. doi:10.1016/s0002-9378(98)70631-3
- 21 Cuellar-Barboza A, Bashyam AM, Ghamrawi RI, Aickara D, Feldman SR, Pichardo RO. Methotrexate for the treatment of recalcitrant genital and extragenital lichen sclerosus: A retrospective series. *Dermatol Ther*. 2020;33(4):e13473. doi:10.1111/dth.13473
- 22 Bousema MT, Romppanen U, Geiger JM, et al. Acitretin in the treatment of severe lichen sclerosus et atrophicus of the vulva: a double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30(2 Pt 1):225-231. doi:10.1016/s0190-9622(94)70021-4
- 23 Ioannides D, Lazaridou E, Apalla Z, Sotiriou E, Gregoriou S, Rigopoulos D. Acitretin for severe lichen sclerosus of male genitalia: a randomized, placebo controlled study. *J Urol*. 2010;183(4):1395-1399. doi:10.1016/j.juro.2009.12.057
- 24 Shelley WB, Shelley ED, Amurao CV. Treatment of lichen sclerosus with antibiotics. *Int J Dermatol*. 2006;45(9):1104-1106. doi:10.1111/j.1365-4632.2006.02978.x
- 25 Gardner AN, Aschkenazi SO. The short-term efficacy and safety of fractional CO2 laser therapy for vulvovaginal symptoms in menopause, breast cancer, and lichen sclerosus [published online ahead of print, 2021 Jan 4]. *Menopause*. 2021; Publish Ahead of Print:10.1097/GME.0000000000001727. doi:10.1097/GME.0000000000001727
- 26 Mendieta-Eckert M, Torrontegui Bilbao J, Zabalza Estévez I, Landa Gundin N. Treatment of Vulvar Lichen Sclerosus et Atrophicus With Fractional Carbon Dioxide Laser Therapy: A Report of 4 Cases. *Tratamiento de liquen escleroso y atrófico vulvar con láser de dióxido de carbono fraccionado. Presentación de cuatro casos. Actas Dermosifiliogr*. 2021;112(1):85-88. doi:10.1016/j.ad.2019.03.021
- 27 Mendieta-Eckert M, Ocerin-Guerra I, Landa-Gundin N. Lichen sclerosus et atrophicus in a surgical scar treated with fractional laser. *J Cosmet Laser Ther*. 2017;19(2):106-108. doi:10.1080/14764172.2016.1262955
- 28 Lee A, Lim A, Fischer G. Fractional carbon dioxide laser in recalcitrant vulval lichen sclerosus. *Australas J Dermatol*. 2016;57(1):39-43. doi:10.1111/ajd.12305
- 29 Pagano, Tiziana, et al. "Effect of rescue fractional microablative CO2 laser on symptoms and sexual dysfunction in women affected by vulvar lichen sclerosus resistant to long-term use of topic corticosteroid: a prospective longitudinal study." *Menopause* 27.4 (2020): 418-422.
- 30 Ferrara F, Messori S, Abbenante D, Patrizi A, Bardazzi F. Fractional CO2 laser therapy of lichen sclerosus in males: a new therapeutic opportunity? [published online ahead of print, 2020 Jul 20]. *J Dermatolog Treat*. 2020;1-5. doi:10.1080/09546634.2020.1793886
- 31 Tedesco M, Pranteda G, Chichierchia G, et al. The use of PRP (platelet-rich plasma) in patients affected by genital lichen sclerosus: clinical analysis and results. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(2):e58-e59. doi:10.1111/jdv.15190
- 32 Behnia-Willison F, Pour NR, Mohamadi B, et al. Use of Platelet-rich Plasma for Vulvovaginal Autoimmune Conditions Like Lichen Sclerosus. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2016;4(11):e1124. Published 2016 Nov 23. doi:10.1097/GOX.0000000000001124
- 33 Casabona F, Gambelli I, Casabona F, Santi P, Santori G, Baldelli I. Autologous platelet-rich plasma (PRP) in chronic penile lichen sclerosus: the impact on tissue repair and patient quality of life. *Int Urol Nephrol*. 2017;49(4):573-580. doi:10.1007/s11255-017-1523-0
- 34 Navarrete J, Echarte L, Sujanov A, et al. Platelet-rich plasma for male genital lichen sclerosus resistant to conventional therapy: First prospective study. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e14032. doi:10.1111/dth.14032
- 35 Tedesco M, Garelli V, Bellei B, et al. Platelet-rich plasma for genital lichen sclerosus: analysis and results of 94 patients. Are there gender-related differences in symptoms and therapeutic response to PRP? [published online ahead of print, 2020 Dec 6]. *J Dermatolog Treat*. 2020;1-5. doi:10.1080/09546634.2020.1854650