



Le dossier :
Pathologies ano-génitales tumorales

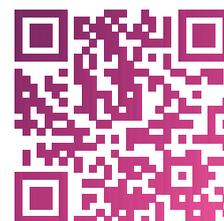
Fiche de dermoscopie n°5

Détatouages difficiles

Prescription de l'isotrétinoïne en 2017

L'échographie cutanée

Le syndrome pieds-mains-bouche



OFFREZ À VOS PATIENTS RAPIDITÉ ET MAÎTRISE CONTRE L'ACNÉ.

CONDITIONNEMENT 45 G

adapté au traitement d'entretien
prolongé⁽¹⁾ et/ou des zones
étendues (dos/thorax)



Epiduo 0,1% / 2,5%, gel
adapalène / peroxyde de benzoyle

Une efficacité démontrée chez les
patients acnéiques **dès 9 ans**^(2,3)

30 g toujours disponible



UNE TRIPLE ACTION

Anti-inflammatoire
Anti-bactérienne
Anti-rétentionnelle



UNE EFFICACITÉ RAPIDE

Les premiers signes d'amélioration
clinique apparaissent habituellement
après 1 à 4 semaines de traitement



UNE APPLICATION PAR JOUR

En fine couche du bout
des doigts sur une peau
nettoyée et séchée

Mentions légales disponibles sur <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

(1) Recommandation de bonne pratique - Prise en charge de l'acné - Traitement par voie locale et générale - SFD 10 juin 2015.

(2) Résumé des Caractéristiques du Produit Epiduo 0.1/2.5%, Gel

(3) Preadolescent Moderate Acne Vulgaris: A randomized Trial of the Efficacy and Safety of Topical Adapalene-Benzoyl Peroxides. L.F. Eichenfield et al. J. Drugs Dermatol. 2013 ; 12 (6) : 611-618.

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr S. Aractingi, Pr H. Bachelez, Dr R. Baran,
Pr N. Basset-Seguin, Dr P. Beaulieu,
Pr C. Bedane, Pr P. Berbis, Pr C. Bodemer,
Dr P. Bouhanna, Pr F. Cambazard,
Pr E. Caumes, Pr A. Claudy, Pr B. Cribier,
Pr Y. De Prost, Pr V. Descamps,
Pr L. Dubertret, Pr N. Dupin, Dr S. Fraitag,
Pr C. Francès, Pr J.J. Grob, Pr J.P. Lacour,
Pr C. Lebbé, Pr D. Lipsker, Pr J.P. Marty,
Pr J. Meynadier, Pr M. Mokni, Dr S. Mordon,
Pr J.P. Ortonne, Pr P. Morel, Dr G. Rousselet,
Dr M.D. Vignon-Pennamen

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr G. Abirached, Dr S. Barbarot,
Dr O. Bayrou, Dr E. Bourrat, Dr S. Dahan,
Pr O. Dereure, Dr A. Dupuy, Dr D. Kerob,
Dr I. Lazareth, Dr J.M. Mazer, Dr I. Morailon,
Dr N. Scharztz

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Rybojad

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRETARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, J. Laurain

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. : 01 47 00 67 14
Fax : 01 47 00 69 99
E-mail : info@performances-medicales.com

IMPRIMERIE

Imprimerie Trulli – Vence
Commission Paritaire : 0122 T 81119
ISSN : 1155-2492
Dépôt légal : 3^e trimestre 2017

Sommaire

Septembre 2017

Cahier 1

n° 264

LE DOSSIER

Pathologies ano-génitales tumorales

- 5** **Éditorial**
C. Renaud-Vilmer
- 8** **Tumeurs bénignes ano-génitales
(mélaniques exclues)**
B. Cavelier-Balloy
- 14** **Aspects cliniques et prise en charge
des lésions précancéreuses et
cancéreuses ano-génitales**
C. Renaud-Vilmer, J.-N. Dauendorffer
- 22** **Apport de l'histologie dans
le diagnostic des lésions
précancéreuses et cancéreuses
ano-génitales**
C. Lacoste
- 29** **En pratique, on retiendra**

FICHE PRATIQUE

- 31** **Fiche de dermoscopie n° 5**
L. Thomas



REVUES GÉNÉRALES

- 37** **Détatouages difficiles**
M. Naouri
- 45** **Prescription de l'isotrétinoïne
en 2017**
F. Ballanger-Desolneux
- 53** **L'échographie cutanée**
J.-P. Arnault
- 60** **Le syndrome pieds-mains-bouche**
N. Bodak

Un bulletin d'abonnement est en page 30.

Un cahier 2
"Compte rendu de la soirée du 16 mai 2017.
Sous l'égide de l'association RESOPSO"
est routé avec ce numéro.

Image de couverture :
©Nejron Photo@shutterstock.



Otezla[®]
(aprémilast)^{30 mg}
comprimés



Celgene a été récompensé par le
prix Pharmapack 2017
pour l'étui d'initiation Otezla[®]
(Prix décerné par le jury Pharmapack
le 01/02/2017)



NOUVEAU

Otezla[®] : un traitement efficace et maniable dans le Psoriasis en plaques et le Rhumatisme psoriasique

- ◆ Inhibiteur de la PDE4 par voie orale⁽¹⁾
- ◆ Profil de tolérance évalué chez plus de 4000 patients^(1,2)
- ◆ Absence de bilan pré-thérapeutique et de surveillance clinique ou biologique particulière⁽¹⁾

Psoriasis en plaques

Otezla[®] est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la photothérapie UVA + psoralène (PUVA thérapie).

Rhumatisme psoriasique

Otezla[®], seul ou en association avec un traitement de fond antirhumatismal (DMARD), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antérieur.

Avant de prescrire, consultez la place d'Otezla[®] dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr

Pour une information complète sur Otezla[®], veuillez consulter le site de l'EMA : <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alfregister.htm>

▽ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Otezla[®].

2. CHMP. Rapport européen public d'évaluation (EPAR) relatif à Otezla[®] - 20 novembre 2014. EMA/CHMP/476353/2014. Disponible à l'adresse : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003746/WC500182629.pdf (dernière consultation le 10/07/15).



Le dossier – Pathologies ano-génitales tumorales

Éditorial

Les lésions tumorales ano-génitales : aspect clinique, histologique et prise en charge

→ **C. RENAUD-VILMER**
Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.
Cabinet de Dermatologie, PARIS.

La sphère ano-génitale est prise en charge par plusieurs spécialités médicales (dermatologue, gynécologue, urologue, proctologue) et une étroite collaboration est nécessaire. Cependant, contrairement aux femmes qui consultent régulièrement leur gynécologue, les hommes sont rarement suivis par nos collègues urologues et consultent souvent d'emblée avec des lésions tumorales génitales déjà bien évoluées. Depuis quelques années, une meilleure connaissance des facteurs étiologiques des lésions précancéreuses et cancéreuses périanales et génitales externes, d'origine épithéliale (néoplasies intraépithéliales), permet une prise en charge plus spécifique.

- **Les tumeurs bénignes ano-génitales** peuvent correspondre à des localisations ano-génitales de tumeurs ou de pseudotumeurs cutanées “classiques”. Il existe également des tumeurs bénignes atteignant spécifiquement la sphère ano-génitale indépendamment du sexe du patient. Enfin, certains types de tumeurs bénignes sont liés à la localisation et au sexe du patient.

- **Les lésions précancéreuses et cancéreuses** sont essentiellement représentées par les lésions épithéliales à type de néoplasie intraépithéliale (NIE). Au niveau de la sphère ano-génitale, les NIE présentent cependant plusieurs particularités en rapport avec leur localisation interne (col, vagin, canal anal) :

>>> Les NIE ano-génitales, contrairement aux lésions vaginales, du col et du canal anal, ne sont pas uniquement dues à une infection à HPV (papillomavirus humain) oncogène. On distingue ainsi les NIE (VIN ou PIN) HPV-dépendantes des NIE non HPV-dépendantes.

>>> Autre particularité de la sphère ano-génitale : les NIE HPV-dépendantes n'évoluent pas, comme les lésions du col (CIN), du vagin (VaIN) et du canal anal (AIN), de la NIE 1 à la NIE 3 (NIE 1 → NIE 2 → NIE 3). Au niveau des localisations ano-génitales externes, on se trouve en présence de condylomes de type condylomes plans bénins,

I Le dossier – Pathologies ano-génitales tumorales

plus ou moins irrités, parfois associés à quelques atypies cytologiques dystrophiques : ils sont dus à une infection à HPV non oncogène et sont parfois appelés NIE 1, dénomination qui nous paraît discutable car source de confusion. Les NIE 3 sont liées à une infection à HPV oncogène et surviennent d'emblée, sans NIE 1 ou condylome plan préalable. Les deux types de lésions peuvent être associés chez un même patient du fait d'une multi-infection par plusieurs HPV (oncogènes et non oncogènes), en particulier chez les patients immunodéprimés HIV positifs, mais les NIE 1 ne sont pas à l'origine de la NIE 3 adjacente.

>>> Autre particularité de cette localisation ano-génitale, les NIE HPV-dépendantes ont deux présentations cliniques et évolutives dont les nouvelles classifications (purement histologiques) proposées dans les sociétés de gynécologie et d'urologie ne tiennent pas compte. Nous considérons malgré tout utile et important de distinguer les lésions cliniques à type de maladie de Bowen (lésion unique), à l'origine de la plupart des CE (carcinomes épidermoïdes) génitaux invasifs HPV-dépendants, et les papuloses bowénoïdes (lésions mul-

tiples) qui surviennent chez des sujets jeunes et n'ont que rarement (sauf chez les sujets immunodéprimés) une évolution invasive. Leur prise en charge doit donc être différente. Naturellement, il existe des formes intermédiaires, à savoir la présence de plusieurs lésions à type de maladie de Bowen chez un même patient, parfois jeune. D'après notre expérience, ces formes sont rares, à évaluer au cas par cas (en tenant surtout compte de l'âge) et ne remettent pas en cause l'intérêt de distinguer ces deux types de lésions cliniques et évolutives. Au total, une collaboration avec l'anatomopathologiste est indispensable pour distinguer au mieux ces NIE. Par la suite, le rôle du dermatologue est important car, selon le type de NIE, il définira le bilan initial, le traitement et le suivi. Il assurera également le traitement et la surveillance des maladies qui favorisent leur apparition.

● **La maladie de Paget extra-mammaire (MPEM)** est considérée par nos collègues anatomopathologistes comme un adénocarcinome *in situ* et atteint volontiers la sphère ano-génitale. Contrairement aux maladies de Paget mammaires, lesquelles sont dans plus de 90 % des cas

associées à un adénocarcinome mammaire sous-jacent, cette association est beaucoup plus rare dans les MPEM (2 à 20 % des cas). Cependant, du fait de l'augmentation de la durée de vie de la population, ces MPEM nécessitent une prise en charge dès que le diagnostic est posé car l'évolution spontanée se fait vers la constitution de grandes plaques érosives, douloureuses, avec un risque d'évolution invasive. Les nouvelles techniques de chirurgie plastique et d'anesthésie permettent de traiter des patients de plus en plus fragiles. Plus les lésions sont de petite taille, plus leur prise en charge sera facile. Les traitements alternatifs (imiquimod, photothérapie...) sont surtout efficaces sur les petites lésions.

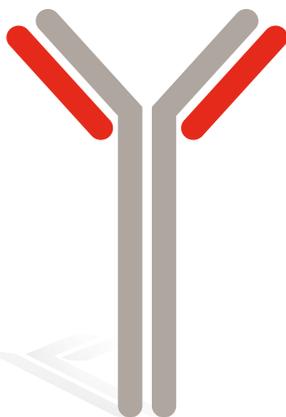
● **L'histiocytose langerhansienne** est une affection rare mais qui atteint avec une certaine prédilection la région péri-anale (en particulier la vulve), de façon souvent isolée, permettant une prise en charge plus spécifique.

● Enfin, **la tumeur de Buschke-Lowenstein**, dont l'étiopathogénie n'est pas encore claire, nécessite d'emblée un traitement chirurgical large.



Dans le cadre des
13^{es} Journées Interactives de Réalités Thérapeutiques en Dermatologie,
LILLY EN DERMATOLOGIE vous invite à nous rejoindre

le jeudi 19 octobre 2017
de 12 h 45 à 14 h 00 – Salle Lulli



PSORIASIS EN PLAQUES EN 2017: VERS UNE ÉVOLUTION DES OBJECTIFS DE PRISE EN CHARGE ?

- ▶ Avenir de la prise en charge de la dermatologie :
vers une médecine plus personnalisée ?
Pr Vincent DESCAMPS, Paris
- ▶ IL17 et anti-IL17 : un nouveau mécanisme pour
un nouvel objectif de prise en charge
Dr Ziad REGUIAI, Reims
- ▶ Anti-IL17 : quelles perspectives pour les patients ?
Dr Marc PERRUSSEL, Rennes



Toute l'équipe de
Lilly en Dermatologie sera heureuse
de vous accueillir sur son stand.

n° 108 – Niveau +1

**Session interactive
Retransmission en live
<http://sympolilly.jird.info>**

I Le dossier – Pathologies ano-génitales tumorales

Tumeurs bénignes ano-génitales (mélaniques exclues)

RÉSUMÉ : L'ensemble des tumeurs bénignes cutanées peuvent être retrouvées avec une fréquence variable en zone ano-génitale. Certaines sont plus fréquemment observées : elles peuvent être épithéliales (condylomes ++) ou conjonctives, ou correspondre à des pseudo-tumeurs ano-génitales communes, notamment granulomateuses (localisation de maladie de Crohn), ou à des kystes (kératinisants, dermoïdes ou glandulaires).

Il existe également des tumeurs bénignes spécifiques de la vulve, de l'appareil génital masculin et de l'anus de nature variable.



B. CAVELIER-BALLOY
Pathologiste-Dermatologue,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Les tumeurs bénignes ano-génitales ont des origines multiples en relation avec l'anatomie de la région. Leur diagnostic peut être suspecté cliniquement mais nécessite habituellement une confirmation histologique justifiant une collaboration anatomoclinique rapprochée.

Localisations ano-génitales des tumeurs cutanées communes

1. Tumeurs épithéliales

>>> Les proliférations épithéliales bénignes ano-génitales les plus fréquentes résultent d'une hyperplasie du revêtement malpighien de surface et sont liées à l'infection à papillomavirus (HPV non oncogènes le plus souvent 6 et 11). Elles peuvent être uniques ou multiples, cutanées et/ou muqueuses, correspondant à des **condylomes** qui peuvent être à surface dentelée (crêtes de coq, d'aspect papillomateux) ou bien plans ou papuleux, parfois pigmentés, pouvant prendre parfois l'aspect clinique et histologique d'une kératose séborrhéique.

Histologiquement, on observe une prolifération plus ou moins marquée de

l'épithélium malpighien faite de kératinocytes sans atypie, avec parakératose focale et présence de signes d'infection HPV en surface : koilocytes, apoptose, binucléation. Leur découverte invite à rechercher d'autres sites de l'infection HPV (col utérin, vagin, urètre, lésions anales et/ou intracanalaires, voire atteinte unguéale ou orale) chez le (ou la) patient(e) et le (ou la) partenaire et à effectuer un bilan d'infection sexuellement transmissible (IST).

Le condylome géant, ou tumeur de Buschke-Lowenstein, prédomine chez l'homme mais peut être observé au niveau vulvaire et anal ; il est très récidivant et susceptible d'envahir la région en profondeur, voire de se transformer en carcinome épidermoïde invasif de type habituel, comme le carcinome verruqueux dont il se différencie histologiquement par son architecture plus mamelonnée et par les koilocytes multiples, témoins de l'infection HPV.

Le traitement des condylomes peut faire appel à la cryothérapie, l'électrocoagulation, l'imiquimod topique, le 5-fluorouracile (5-FU) topique, le laser CO₂ mais les récurrences sont fréquentes du fait de la persistance de l'infection HPV dans

la muqueuse saine adjacente. Le traitement du condylome géant (Buschke-Lowenstein) consiste en une exérèse chirurgicale complète. La vaccination anti-HPV est un traitement préventif des condylomes.

>>> Des tumeurs annexielles bénignes

● **Les syringomes éruptifs** d'origine sudorale, souvent multiples, peuvent atteindre la vulve ou le pénis, réalisant des papules couleur peau normale ou pigmentées correspondant à une prolifération intradermique de petits tubes glandulaires. Ils sont souvent retrouvés sur les pièces opératoires vulvaires sans traduction clinique.

● **Les grains de Fordyce** sont fréquents et correspondent histologiquement à des glandes sébacées ectopiques haut situées sous l'épithélium qui réalisent des micro-papules jaunâtres, parfois regroupées en plaque sur la face interne des petites lèvres ou des grandes lèvres et dans les sillons interlabiaux chez la femme et chez l'homme, sur le bord et le feuillet interne du prépuce ou sur la peau glabre du pénis. Ils peuvent parfois s'enflammer et sont souvent retrouvés histologiquement sans lésion cliniquement visible.

2. Tumeurs conjonctives

>>> Il peut s'agir de tumeurs d'Abrikosof, de léiomyomes, de lipomes ou de neurofibromes (Recklinghausen)...

>>> **Les tumeurs vasculaires** peuvent correspondre à un **botriomycome**, à diverses variétés d'**hémangiomes**, à des **malformations congénitales** chez l'enfant.

● **L'angiokératome**, surtout décrit sur le scrotum, peut atteindre la vulve sous forme de papules uniques ou multiples rouge foncé à noires. Histologiquement, il s'agit d'une prolifération intradermique de capillaires sous un épiderme hyperplasique et hyperkératosique.

● **Le lymphangiome**, chez la femme comme chez l'homme, réalise des vésicules ou des papules pseudo-condylomateuses et peut entraîner des infections récidivantes, voire une cellulite régionale.

● **Les lymphangiectasies génitales**, chez la femme comme chez l'homme, simulent un lymphangiome mais sont liées à une stase lymphatique. Elles surviennent plusieurs années après une radiothérapie pour cancer régional, notamment utérin chez la femme, ou après une circoncision chez l'homme (**fig. 1**). Leur aspect peut être pseudo-condylomateux et s'accompagner de lymphœdème; elles peuvent se compliquer de lymphangite.



Fig. 1 : Lymphangiectasies post-circoncision (coll. Dr J.-N. Dauendorffer).

>>> Les tumeurs génitales stromales bénignes

L'angiofibrome cellulaire, l'angiomyo-fibroblastome et l'angiomyxome agressif, qui forment un groupe de tumeurs mésenchymateuses dérivant d'une cellule stromale périvasculaire de la zone génitale sous la dépendance de facteurs environnementaux et/ou hormonaux, ont un tropisme particulier pour les régions génitales de l'homme et de la femme. L'angiofibrome cellulaire et l'angiomyo-fibroblastome, dont l'aspect histologique fusocellulaire est proche, réalisent une lésion nodulaire pseudo-kystique bien délimitée, d'évolution bénigne après une exérèse complète. L'angiomyxome "agressif" est plus volumineux, étendu en profondeur

à l'imagerie, de diagnostic histologique difficile; il nécessite une exérèse large car les récurrences sont fréquentes.

Pseudo-tumeurs cutanées ano-génitales communes

>>> **La maladie de Verneuil** (hidradénite suppurée) peut entraîner une cellulite pseudo-tumorale des grandes lèvres, du scrotum, du pubis ou de la région anale sous forme de nodules douloureux, inflammatoires, évoluant vers la fistulisation, ou réaliser un éléphantiasis scrotal. Histologiquement, il existe des remaniements fibro-inflammatoires plus ou moins marqués avec abcédation, entourant des kystes folliculaires avec évolution cicatricielle le plus souvent sans inflammation glandulaire.

>>> **Des localisations ano-génitales de maladie de Crohn** (**fig. 2**) avec présence de granulomes tuberculoïdes typiques, sous forme pseudo-tumorales, sont décrites.

>>> **La malakoplakie granulomateuse pseudo-tumorale** est favorisée par les infections urinaires et l'immunodépression. Son diagnostic est histologique devant des amas histiocytaires renfermant des corps de Michaelis-Gutmann PAS+.

>>> **Des infections ano-génitales** peuvent revêtir des formes pseudo-tumorales, surtout en cas d'immunosuppression: infection par herpès virus (**fig. 3**), poxvirus



Fig. 2 : Localisation vulvaire de maladie de Crohn (coll. Dr P. Duriez/Dr S. Guegan-Bart).

Le dossier – Pathologies ano-génitales tumorales



Fig. 3 : Herpès vulvaire pseudo-tumoral.

(*Molluscum contagiosum* géant), syphilis, amibiase, filariose (responsable de lymphœdème récidivant vulvaire ou pénien).

>>> Des cicatrices hypertrophiques (post-traumatiques, obstétricales, post-chirurgicales ou post-excision) peuvent prendre un aspect pseudo-tumoral.

>>> Le xanthome verruciforme (fig. 4) réalise des papules polypoïdes ou verruqueuses ou des plaques orangées,



Fig. 4 : Xanthome verruciforme vulvaire (coll. Dr B. Flageut†).

souvent uniques, parfois multiples. Il atteint surtout la muqueuse orale mais aussi la vulve, le pénis et le scrotum, exceptionnellement l'anus et les zones non muqueuses. Histologiquement, il associe une hyperplasie épidermique parakératosique avec des polynucléaires et un infiltrat dermique surtout intrapillaire fait d'histiocytes xanthomisés.

>>> La calcinose idiopathique, avant tout scrotale, rarement vulvaire, serait de nature dystrophique, d'origine discutée (sudorale, pileuse ou vasculaire) et réalise des nodules chez les enfants ou des adultes jeunes. Les amas calcifiés sont intradermiques avec parfois une réaction inflammatoire à corps étranger.

>>> Le white sponge naevus (ou naevus blanc spongieux) forme une plaque blanche papillomateuse extensive, sans régression ni dégénérescence de localisation, avant tout orale, pouvant exceptionnellement atteindre la région vulvaire ou anale. Il peut être autosomique dominant et apparaît à la naissance ou dans l'enfance.

■ Kystes ano-génitaux communs

>>> Les kystes kératinisants sont ubiquitaires ; ils présentent un revêtement de type malpighien avec une couche granuleuse et une kératinisation intracavitaire. Les kystes épidermiques classiques sont les plus fréquents. Ils sont d'origine folliculaire et siègent en zones pileuses (grandes lèvres, scrotum, fourreau pénien). Ils peuvent être uniques ou multiples. Plus rarement, on retrouve des kystes kératinisants épidermiques non folliculaires chez l'homme (couronne du gland) ou chez la femme, résultant d'une inclusion de fragments épithéliaux d'origine post-traumatique ou post-chirurgicale (post-excision).

>>> Les kystes dermoïdes sont malformatifs, siégeant dans les zones de fentes embryonnaires, présents à la naissance ou chez l'enfant. Ils sont exceptionnellement

associés à une malformation osseuse sous-jacente (surtout en sacro-coccygien). Histologiquement, la paroi est de type épidermique avec de la kératine, des tiges pileuses et des structures annexielles, notamment sébacées avec une cuticule éosinophile caractéristique.

>>> Les hidrocystomes génitaux sont issus des glandes apocrines ou eccrines.

■ Tumeurs bénignes spécifiques de la vulve

La papillomatose physiologique (fig. 5) est une variation physiologique de l'anatomie vulvaire réalisant des papules filiformes non HPV-induites, atteignant, chez 1/3 des femmes, de façon symétrique la face interne des petites lèvres avec extension possible au vestibule, augmentant de taille avec la grossesse, disparaissant à la ménopause, parfois pseudo-condylomateuses. L'aspect histologique est celui d'une hyperplasie marquée, exophytique, papillomateuse, sans atypie de l'épithélium malpighien, avec clarification kératinocytaire le plus souvent homogène, de type muqueux pouvant parfois poser un problème diagnostique avec des koilocytes HPV-induits.



Fig. 5 : Papillomatose physiologique vulvaire (coll. Dr N. Abdoucheli-Baudot).

ECZÉMA CHRONIQUE SÉVÈRE DES MAINS (ECSM)

de l'adulte ne répondant pas au traitement par dermocorticoïdes puissants



LIBÉREZ LES MAINS

Toctino  (alitrétinoïne)
Seul traitement oral de l'ECSM

TOCTINO (alitrétinoïne) est indiqué chez l'adulte atteint d'eczéma chronique sévère des mains, ne répondant pas au traitement par dermocorticoïdes puissants. Les patients ayant des signes prédominants d'hyperkératose seront plus susceptibles de répondre au traitement que ceux pour lesquels la dyshidrose est prédominante.

NOUVELLES CONDITIONS DE PRESCRIPTION :

- La prescription initiale est réservée aux spécialistes en dermatologie. Les renouvellements d'ordonnance sont possibles par tout médecin, sans excéder 6 mois de traitement (5 renouvellements maximum).
- Pour les femmes en âge de procréer (voir Programme de Prévention de la Grossesse).

La grossesse est une contre-indication absolue au traitement par TOCTINO (risque tératogène). TOCTINO est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer à moins que toutes les conditions du Programme de Prévention de la Grossesse (PPG) ne soient réunies.

Pour une information complète sur ce médicament, veuillez consulter la base de données publique des médicaments (<http://www.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>)

Les Professionnels de Santé sont tenus de déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament via l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) (site internet : www.ansm.sante.fr) et le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance.

Département
Information et
Accueil
Medical

Des réponses à
vos questions au
01 39 17 84 44

Fax : 01 39 17 84 45
e-mail : diam@gsk.com
Du lundi au vendredi
de 9h00 à 18h00

I Le dossier – Pathologies ano-génitales tumorales

>>> **L'endométriiose vulvaire** réalise de petits nodules angiomateux qui peuvent simuler un angiokératome, se développant parfois sur des cicatrices d'épisiotomie, devenant douloureux et pouvant saigner pendant les règles. Histologiquement, l'endométriiose vulvaire correspond à l'implantation de fragments d'endomètre souvent post-traumatique, post-curetage ou post-césarienne. Un bilan gynécologique pour rechercher d'autres localisations est nécessaire.

>>> Kystes génitaux féminins (glandulaires) dysembryoplasiques

- **Le kyste mucineux vulvaire**, le plus fréquent, est localisé aux petites lèvres, sur le clitoris ou à la partie antérieure de l'introït vaginal ; il survient chez les multipares. Le kyste wolffien ou mésonéphrotique est vaginal ou vestibulaire externe. Ces kystes de taille variable peuvent entraîner une dyspareunie et dérivent de reliquats embryonnaires. Histologiquement, leur paroi est faite de cellules glandulaires cylindriques, mucosécrétantes et ciliées pour le kyste mucineux, de type transitionnel sans mucosécrétion pour le kyste wolffien.

- **Le kyste de la glande de Bartholin** forme un nodule indolore en l'absence de surinfection, lié à l'obstruction du canal de la glande de Bartholin à l'entrée du vagin, à la face interne de la grande lèvre. Histologiquement, son revêtement peut être mucosécrétant, malpighien, cilié, transitionnel ou mixte.

- **Le kyste mucipare de la glande de Skene** (glande vestibulaire para-urétrale) siège près de l'orifice urétral et peut entraîner dysurie, infection urinaire et douleurs.

Ces kystes ne justifient pas de traitement en l'absence de signe fonctionnel et peuvent disparaître spontanément.

- **L'hydradénome papillifère** (adénome des glandes ano-génitales de type mammaire) est une tumeur apocrine bénigne

de l'adulte, nodulaire, parfois bleutée si kystique, souvent isolée, atteignant électivement la région périnéovulvaire. C'est la plus fréquente des tumeurs glandulaires vulvaires (60 %) mais elle peut atteindre (rarement) les organes génitaux masculins ou l'anus. Le diagnostic est histologique devant une tumeur glandulaire parfois kystique contenant des papilles revêtues de cellules cylindriques avec des cellules externes myoépithéliales aplaties. Elle se développe à partir des glandes ano-génitales de type mammaire (*mammary-like glands*) décrites par Van der Putte en 1991 et observées dans le sillon interlabial, autour du clitoris, sur le périnée et autour de l'anus.

- **Les varices vulvaires** correspondent à des dilatations anormales du réseau veineux des petites et des grandes lèvres unilatérales ou à prédominance homolatérale, augmentant ou se développant pendant la grossesse et après la ménopause. Souvent asymptomatiques, parfois gênantes lors des rapports (dyspareunie) ou à la marche, elles réalisent un lacis veineux ou une distorsion monstrueuse élastique de la grande lèvre. Elles peuvent se compliquer de thromboses et de ruptures traumatiques ou spontanées pouvant générer un hématome périnéovaginal avec possible persistance d'un nodule dur et sensible.

- **Le prolapsus urétral** forme une tumeur framboisée saignant centrée par le méat urétral, pouvant atteindre les filles prépubères, notamment africaines, et des femmes ménopausées. Son évolution est souvent favorable sous traitement anti-inflammatoire (si persistance, indication chirurgicale).

Tumeurs bénignes spécifiques de l'appareil génital masculin

>>> **Les papules perlées du gland** (1-4 mm) (**fig. 6**) correspondent histologiquement à un angiofibrome et sont disposées en 1 ou 2 rangées généralement autour de la couronne du gland, surtout



Fig. 6 : Papules perlées du gland.

chez des hommes jeunes (< 25 ans) à peau noire, non circoncis. Le diagnostic différentiel se pose avec des condylomes ou un lichen *nitidus*.

>>> **Le lipogranulome sclérosant du pénis et du scrotum** réalise une lésion pseudo-tumorale pouvant être primitive, liée à une nécrose graisseuse d'étiologie incertaine, survenant chez des garçons obèses avec, à l'histologie, une nécrose des lobules hypodermiques avec réaction à corps étrangers suivie d'une fibrose hyaline. Il est actuellement plus souvent secondaire à des injections d'huiles minérales (paraffine, silicone) résultant d'une réaction inflammatoire à corps étranger développée autour du matériel injecté. Son traitement est chirurgical après imagerie.

>>> **Des nodules liés à l'implantation de billes de verre ou de plastique** (nodules de Tancho/patients volontiers asiatiques) peuvent prendre un aspect pseudo-tumoral, voire se surinfecter.

>>> **La lymphangite sclérosante du pénis**, qui réalise une lésion nodulaire ou en cordon d'apparition soudaine au niveau de la couronne du pénis, remontant vers la base de la verge, pouvant persister plusieurs semaines avec parfois un aspect pseudo-tumoral, résulte de l'obstruction traumatique d'un gros vaisseau lymphatique. Elle se rapproche cliniquement de la maladie de Mondor, initialement décrite au niveau du sein et



Fig. 7 : Kyste du raphé médian pénien (coll. Dr J.-N. Dauendorffer).

qui est liée à une thrombophlébite de la veine dorsale de la verge. Les deux types de lésions sont le plus souvent secondaires à une activité sexuelle intense ou à une infection. La biopsie, rarement pratiquée, montre un vaisseau dilaté altéré, de type lymphatique ou veineux, éliminant une lésion tumorale.

>>> Le kyste du raphé médian du pénis (fig. 7) est un kyste dysembryoplasique rare et peu symptomatique résultant d'une soudure imparfaite des bourgeons urétraux. Il peut atteindre en tout point le raphé entre le méat urétral et l'anus, et est souvent découvert à l'âge adulte, parfois lors d'une surinfection. Il atteint la face ventrale du pénis ou la zone périméatique sans connexion avec l'urètre. Histologiquement, son épithélium est

de type excréto-urinaire ou de type malpighien, voire mixte, avec parfois des cellules mucosécrétantes. Le diagnostic différentiel se fait avec un kyste épidermoïde, un kyste dermoïde, un diverticule urétral, un kyste pilonidal.

Tumeurs bénignes spécifiques de l'anus

Au niveau anal, plusieurs affections peuvent prendre un aspect pseudo-tumoral souvent responsable de constipation :

>>> Des fissures, des abcès liés à des fistules de la marge anale qui peuvent également révéler une maladie de Crohn.

>>> La maladie de Verneuil, des granulomes à corps étrangers, des kystes épidermoïdes, dermoïdes ou glandulaires.

>>> Un prolapsus de la muqueuse rectale, un polype rectal juvénile, polype cloacogénique inflammatoire situé à la jonction ano-rectale.

>>> Un polype fibroépithélial près d'une fissure (polype sentinelle), **des fibrolipomes, tératomes, hamartomes.**

>>> Une hémorroïde externe, une thrombose hémorroïdaire, des marisques.

>>> D'exceptionnels hidradénomes papillaires des glandes apocrines péri-anales.

>>> D'occasionnelles tumeurs mésenchymales ou nerveuses.

POUR EN SAVOIR PLUS

- PLANTIER F, groupe de dermatopathologie de la Société française de dermatologie. Hidradénome papillaire ou adénome des glandes ano-génitales de type mammaire. *Ann dermatol vénéréol*, 2015;142:609-612.
- DAUENDORFFER JN, JANIER M, BAGOT M. Le raphé médian chez l'homme. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2015;142:710-713.
- KONSTANTINOVA AM, MAICHAL M, KACEROVSKA D *et al.* Hidradenoma Papilliferum: A Clinicopathologic Study of 264 Tumors From 261 Patients, With Emphasis on Mammary-Type Alterations. *Am J Dermatopathol*, 2016;38:598-607.
- CRIBIER B, BATTISTELLA M. Dermatologie. De la clinique à la microscopie. *Elsevier-Masson*, 2015, 415-425.
- WECHSLER J (éd.). Pathologie cutanée tumorale 2^e édition. *Sauramps médical*, 212;138-140.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Bourse Celgène

Celgène annonce l'appel à candidature pour la 2^e édition de sa bourse de recherche dédiée aux travaux sur le prurit, dans les domaines de l'immunologie et de l'inflammation. Cette année, deux prix à hauteur de 20 000 € chacun seront décernés à deux lauréats élus après délibération du jury et seront remis lors des prochaines Journées Dermatologiques de Paris.

En renouvelant ce prix, Celgène réaffirme son engagement dans la recherche spécifiquement dédiée à ce symptôme des dermatoses inflammatoires, tant dans le domaine de la biologie, de la physiopathologie, de la neurophysiologie, de la recherche clinique ou fondamentale que de la psychologie voire de la psychiatrie.

Pour participer à cette bourse, les candidats devront être rattachés à une structure de recherche (hôpital, faculté, unité INSERM, CNRS...) et renvoyer le dossier de candidature complété avant le 20 septembre 2017 minuit, par e-mail: bourse-immuno@celgene.com ou par courrier: Bourse Immunologie & Inflammation CELGENE – Medical Education Corpus 40, rue Jacques Ibert – 92300 Levallois-Perret.

J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires Celgène

Le dossier – Pathologies ano-génitales tumorales

Aspects cliniques et prise en charge des lésions précancéreuses et cancéreuses ano-génitales

RÉSUMÉ : Les lésions précancéreuses de la région ano-génitale sont essentiellement représentées par les néoplasies intraépithéliales (NIE) qui, contrairement aux NIE de l'appareil génital féminin interne (vagin, col) et du canal anal, ne relèvent pas seulement des infections à HPV (*Human papillomavirus*) oncogènes, mais aussi de dermatoses d'évolution chronique représentées essentiellement par le lichen scléreux.

Les mélanomes génitaux sont de mauvais pronostic du fait d'un diagnostic tardif.

La maladie de Paget extra-mammaire atteint préférentiellement la zone ano-génitale et justifie une prise en charge durant toute la vie des patientes du fait des récurrences très fréquentes malgré des traitements bien conduits.

→ C. RENAUD-VILMER,
J.-N. DAUENDORFFER
Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Les néoplasies intraépithéliales

Les néoplasies intraépithéliales (NIE) ano-génitales sont définies sur le plan histologique par la présence d'atypies cytologiques et architecturales intraépithéliales. Elles sont parfois dénommées VIN (*Vulvar intraepithelial neoplasia*) sur la vulve et PIN (*Penile intraepithelial neoplasia*) sur le pénis. En l'absence de traitement, elles peuvent évoluer vers un carcinome épidermoïde invasif.

Alors qu'au niveau intra-anal et au niveau du col et du vagin, ces lésions sont dues presque exclusivement à une infection à HPV (*Human papillomavirus*) oncogène, il existe deux étiologies distinctes pour les organes génitaux externes et la région périanale : une infection à HPV oncogène et certaines dermatoses génitales d'évolution chro-

nique (lichen scléreux et lichen plan) [1, 2]. Aussi distingue-t-on les NIE non HPV-dépendantes (dénommées NIE différenciées) et les NIE HPV-dépendantes (dénommées NIE bowénoïdes, de type commun, classique ou indifférencié).

1. Diagnostic

Le diagnostic de NIE correspond à un diagnostic histologique pouvant s'appliquer à différentes entités cliniques d'évolution et de prise en charge spécifique.

● Les NIE bowénoïdes HPV-dépendantes

Ces lésions correspondent à deux entités différentes : la maladie de Bowen (MB), ou carcinome épidermoïde *in situ*, et la papulose bowénoïde (PB), d'où leur dénomination par certains auteurs de NIE bowénoïde (plutôt que de NIE classique, de type commun,

INDICATION : psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique⁽¹⁾.

PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE RECOMMANDÉE PAR LA HAS⁽²⁾ : TALTZ[®] est à réserver au traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie
- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

REDÉCOUVRIR MA PEAU

ÉTUDE UNCOVER 1^(1,2)

**SPGA
0/1**

**PASI
75**

**PASI
90**

Semaine 12

Score atteint par
82%
des patients sous Taltz[®]
(n=433)

vs placebo : 3% (n=431) p<0,001

Score atteint par
89%
des patients sous Taltz[®]
(n=433)

vs placebo : 4% (n=431) p<0,001

Score atteint par
71%
des patients sous Taltz[®]
(n=433)

vs placebo : 1% (n=431) p<0,001

Semaine 60

Score atteint par
75%
des patients répondeurs
sous Taltz[®] à la semaine 12
(n=119)

vs placebo : 8% (n=117) p<0,001

Score atteint par
78%
des patients répondeurs
sous Taltz[®] à la semaine 12
(n=119)

vs placebo : 9% (n=117) p<0,001

Score atteint par
72%
des patients répondeurs
sous Taltz[®] à la semaine 12
(n=119)

vs placebo : 5% (n=117) p<0,001

**SCHEMA
POSOLOGIQUE**

INITIATION
2 injections à J0

INDUCTION
1 injection toutes les 2 semaines de S2 à S10

ENTRETIEN
1 injection toutes les 4 semaines à partir de S12

MÉTHODOLOGIE^(1,2)

TALTZ[®] a été évalué dans l'étude UNCOVER 1, une étude de phase III randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo chez des patients adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère, candidats à la photothérapie ou à un traitement systémique.

Les patients de l'étude UNCOVER 1, randomisés dans le groupe TALTZ[®] (80 mg [1x/2 sem. ou 1x/4 sem.*] après une dose initiale de 160 mg pendant 12 semaines) qui, à S12, étaient répondeurs selon le score sPGA (static Physician Global Assessment ou Évaluation Globale du Médecin) (0,1) ont été à nouveau randomisés dans le groupe placebo ou TALTZ[®] (80 mg [1x/4 sem. ou 1x/12 sem.*]) pendant 48 semaines supplémentaires ; les patients re-randomisés dans le groupe placebo ou TALTZ[®], non-répondeurs selon le score sPGA (0,1), ont été traités par TALTZ[®] pendant 48 semaines maximum.

Les co-critères d'évaluation principaux étaient la proportion de patients ayant atteint une réponse PASI 75 et une réponse sPGA 0 (« blanchi ») ou 1 (« minimal ») avec une amélioration du sPGA ≥ 2 points par rapport à l'inclusion à S12 par rapport au placebo.

* Dosage non présenté car non retenu par l'AMM.

Pour une information complète sur le produit, vous pouvez consulter la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) ou la section « Médicaments et DM » sur le site internet du laboratoire lilly (www.lilly.fr).

TALTZ[®] est un médicament d'exception (Article R. 163-2 2^{ème} alinéa du code de la sécurité Sociale) et sa prescription doit se faire dans le respect de la Fiche d'Information Thérapeutique (FIT).

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. ⁽¹⁾

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit TALTZ[®]. (2) TALTZ[®] : Avis de la Commission de la Transparence du 5 octobre 2016.

Les analyses ont été réalisées dans la population en ITT (intention de traiter) en utilisant la méthode NRI (Non-Responder-Imputation) : les patients dont les données étaient manquantes ou qui ont arrêté les traitements quelle qu'en ait été la raison, ont été considérés comme non-répondeurs.

PROFIL DE SÉCURITÉ DE TALTZ[®]⁽¹⁾

Trois études de phase III contrôlées versus placebo dans le psoriasis en plaques ont été intégrées pour évaluer la sécurité de TALTZ[®] par rapport au placebo jusqu'à 12 semaines après le début du traitement.

Les effets indésirables rapportés de manière très fréquente ($\geq 1/10$) ont été les infections des voies respiratoires supérieures (incluant la rhinopharyngite) et des réactions au site d'injection.

Les effets indésirables rapportés de manière fréquente ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ont été les infections fongiques à dermatophytes, les douleurs oro-pharyngées et les nausées.

Pour plus d'information sur les événements indésirables peu fréquents ou rares, consultez le RCP.

Le dossier – Pathologies ano-génitales tumorales

usuel ou indifférencié). Elles sont toutes les deux liées à une infection à HPV oncogène (HPV 16 essentiellement) et correspondent à la même lésion histologique.

>>> **La maladie de Bowen** survient plus souvent après 50 ans. Elle réalise en principe une lésion unique d'extension lente centrifuge mais qui, en l'absence de traitement, évoluera vers un carcinome invasif. L'aspect clinique est celui d'une plaque blanche (leucoplasique) ou rouge (érythroplasiq), parfois pigmentée, voire verruqueuse. Elle se localise sur le pénis (gland et face interne du prépuce) (**fig. 1**), la vulve (**fig. 2**) et l'anus (muqueuse anale – marge anale définie par convention par la zone cutanée située à moins de 5 cm autour de l'anus – ou canal anal).



Fig. 1 : Maladie de Bowen érythroleucoplasique du pénis (coll. Dr J.-N. Dauendorffer).



Fig. 2 : Maladie de Bowen érythroleucoplasique de la vulve (coll. Dr J.-N. Dauendorffer).

Le bilan d'extension de l'infection à HPV comporte, en cas d'atteinte vulvaire, une colposcopie et un examen anal. Pour les localisations sur le pénis, une anoscopie sera proposée en cas de rapports sexuels anaux réceptifs. Enfin, en cas de localisation périnéale, on réalisera une anoscopie, un examen clinique de la vulve (avec colposcopie) ou du pénis. L'examen clinique du/de la partenaire est toujours indiqué.

>>> **La papulose bowénoïde** survient chez les sujets jeunes et réalise des maculo-papules volontiers polymorphes et multifocales, pigmentées ou blanches (leucoplasiques), voire érythémateuses, parfois regroupées en plaques (**fig. 3**), évoluant rarement en carcinome invasif (< 10 %) sauf chez les immunodéprimés. Un bilan à la recherche d'autres localisations d'infection à HPV est indiqué, identique à celui réalisé en cas de maladie de Bowen.



Fig. 3 : Papulose bowénoïde chez une femme de 38 ans traitée pour un CIN 3 du col 5 ans auparavant (coll. Dr C. Renaud-Vilmer).



Fig. 4 : VIN différenciée sur lichen scléreux d'évolution chronique chez une femme de 85 ans (coll. Dr C. Renaud-Vilmer).

• Les NIE différenciées non HPV-dépendantes

Ces lésions surviennent sur une dermatose génitale d'évolution chronique sous-jacente, non ou mal traitée, principalement le lichen scléreux (LS) et plus rarement le lichen plan (LP), particulièrement chez le sujet âgé. Elles sont en revanche rares sur l'anus. Elles réalisent des petites plaques généralement leucoplasiques (**fig. 4**), plus rarement érythroleucoplasiques.

2. Traitement

• La maladie de Bowen

Seul le traitement chirurgical permet de mettre en évidence, par l'analyse histologique de la lésion en totalité sur pièce d'exérèse, une éventuelle zone invasive qui nécessiterait une prise en charge différente, adaptée au carcinome épidermoïde invasif. Il repose sur une exérèse avec une marge latérale de 5 mm, qui sera, selon la localisation, suivie ou non d'une greffe de peau totale et parfois complétée par une postectomie chez l'homme. Une surveillance clinique est indiquée au décours du traitement car l'HPV en cause peut persister au niveau de la muqueuse génitale malgré une exérèse lésionnelle complète, expliquant le risque de récurrence.

Les recommandations publiées en 2014 par la *British Association of Dermatologists* concernant le traitement de la maladie de Bowen cutanée et génitale proposent d'autres options thérapeutiques à envisager au cas par cas : le 5-fluorouracile topique (5-FU), l'imiquimod topique, la photothérapie dynamique (PDT), le laser CO₂ et la radiothérapie [3].

• La papulose bowénoïde

Le caractère volontiers multifocal des lésions de PB rend l'exérèse chirurgicale le plus souvent inadaptée. La stratégie de traitement est identique à celle

des condylomes (imiquimod topique), quoique les résistances aux traitements locaux habituels (cryothérapie notamment) et les récives soient plus fréquentes en cas de PB, d'où la fréquente nécessité de recourir à la vaporisation au laser CO₂ ou à l'électrocoagulation au bistouri électrique [4]. Comme pour la maladie de Bowen, la persistance d'un HPV oncogène sur la muqueuse ano-génitale au décours de l'éradication des lésions impose une surveillance clinique annuelle, voire pluriannuelle chez les patients immunodéprimés (VIH+, greffés d'organes).

● Les NIE différenciées non HPV-dépendantes

Il n'existe pas d'étude contrôlée portant sur le traitement des NIE différenciées. Leur prise en charge dépend de la dermatose sous-jacente, un lichen scléreux (LS) le plus souvent, plus rarement un lichen plan. Si la lésion survient sur un LS déjà traité, il faudra envisager d'emblée une exérèse chirurgicale qui permettra de révéler éventuellement une zone invasive. L'exérèse chirurgicale se fera selon les mêmes modalités que pour une maladie de Bowen (marge latérale de 5 mm). Si la lésion survient sur un LS non traité, on peut proposer en première intention une application quotidienne de propionate de clobétasol à 0,05 % pendant 3 mois [5].

En cas de guérison de la NIE, une surveillance clinique régulière (initialement trimestrielle, puis semestrielle) associée à un traitement dermocorticoïde d'entretien du LS sera poursuivie au décours. En cas de persistance de la NIE au décours du traitement dermocorticoïde, on proposera son exérèse chirurgicale.

L'hyperplasie épithéliale verruqueuse

L'hyperplasie épithéliale verruqueuse (HEV) de la vulve et du pénis constitue une lésion épithéliale de description

récente, possiblement précancéreuse car susceptible d'évoluer lentement vers un carcinome verruqueux. Comme la NIE différenciée, elle survient généralement sur une dermatose génitale d'évolution chronique sous-jacente, principalement un lichen scléreux et plus rarement un lichen plan, en particulier chez le sujet âgé. Elle réalise une ou plusieurs lésions leucoplasiques plus ou moins verruqueuses. Le traitement de l'HEV est identique à celui des NIE différenciées.

■ Les mélanomes ano-génitaux

Dans une série [6] portant sur 817 patients traités pour un mélanome génital, celui-ci est 10 fois plus fréquent chez la femme (**fig. 5**) que chez l'homme, et le pronostic est plus sévère chez cette dernière (survie à 5 ans de 55,6 % chez l'homme et 34,9 % chez la femme) contrairement aux localisations cutanées. Comme pour les autres sites, les facteurs pronostiques principaux sont représentés par l'épaisseur évaluée selon la méthode de Breslow et l'atteinte



Fig. 5 : Mélanome de type SSM (1,2 mm) chez une femme de 58 ans (coll. Dr C. Renaud-Vilmer).

ganglionnaire, et les facteurs pronostiques plus spécifiques de cette localisation sont l'âge élevé, la race noire et le sexe féminin. L'âge moyen des patients se situe autour de 60-65 ans mais, chez la femme, 10 à 20 % des cas ont moins de 46 ans. Les mélanomes vulvaires représentent 5 à 10 % des cancers et moins de 2 % des mélanomes chez la femme. Chez l'homme, les séries réunissent les mélanomes du pénis (gland et prépuce : 63,6 %) et de l'urètre (36,4 %), et représentent moins de 0,1 % des mélanomes de l'homme [7].

Les localisations de la marge anale sont associées, dans les séries, aux mélanomes ano-rectaux dont elles représentent seulement 10 % des cas [6]. Les mélanomes des muqueuses ano-génitales sont de mauvais pronostic du fait de leur diagnostic tardif. La présentation clinique des mélanomes génitaux est semblable à celle des mélanomes cutanés.

Le mélanome lentigineux multifocal est l'apanage des localisations muqueuses et sa forme de début doit être distinguée d'une mélanose génitale. En effet, dans les formes débutantes, l'examen histologique peut être faussement rassurant, ne montrant qu'une hyperplasie mélanocytaire sans atypie si la biopsie a été faite en périphérie de la lésion. Pour cette raison, toute pigmentation ano-génitale asymétrique ou multifocale, en l'absence de traumatisme, doit être surveillée même si le diagnostic histologique initial est rassurant. Il ne faut pas hésiter à refaire des biopsies (si besoin multiples).

Au niveau vulvaire, l'atteinte de plusieurs sites (**fig. 6**) peut représenter 22 % des cas et les récives locales sont fréquentes malgré des exérèses bien conduites. Dans ces formes multifocales, Lotem *et al.* [8] ont montré la présence d'une hyperplasie mélanocytaire atypique dans la muqueuse génitale non pigmentée de ces patientes, suggérant que ces mélanomes sont le résultat d'une anomalie des mélanocytes de toute la muqueuse génitale. Les récives sont

Le dossier – Pathologies ano-génitales tumorales



Fig. 6 : Mélanome lentigineux multifocal chez une femme de 82 ans (coll. Dr C. Renaud-Vilmer).

initialement intraépithéliales, et pour les mélanomes vulvaires, l'extension à la muqueuse vaginale n'est pas rare. Le bilan d'extension initial et le traitement de ces mélanomes muqueux dépend, comme pour les localisations cutanées, du stade clinique du mélanome (exérèse avec une marge de 0,5 à 2 cm selon l'épaisseur et recherche du ganglion sentinelle si Breslow > 1 mm). Cependant, pour les mélanomes lentigineux multirécidivants vulvaires, une vulvectomie peut se discuter.

Chez l'homme, différentes chirurgies d'exérèse seront proposées selon la localisation (gland, prépuce, fourreau) et l'atteinte ou non des structures sous-jacentes (corps spongieux et caverneux), en privilégiant une chirurgie d'épargne : excision suivie de greffe, glandectomie, amputation partielle. Il n'y a pas d'indication à une chirurgie plus mutilante, laquelle ne semble pas améliorer le pronostic [7].

De même, au niveau de la marge anale, une exérèse localisée avec préservation fonctionnelle des sphincters anaux doit être privilégiée. Une chirurgie d'emblée plus large (amputation abdomino-périnéale) ne semble pas supérieure

en termes de survie globale [9]. Ces mélanomes muqueux se caractérisent par la présence fréquente d'une mutation c-Kit qui peut orienter vers une thérapie ciblée plus spécifique dans les formes métastatiques (imatinib...).

L'histiocytose langerhansienne

L'histiocytose langerhansienne est une affection rare, d'étiologie inconnue, caractérisée par une prolifération de cellules histiocytaires dans un ou plusieurs organes. L'atteinte cutanée isolée de la région ano-génitale – en particulier des plis – et de la vulve est classique [10]. Ces localisations peuvent soit s'intégrer dans le cadre d'une histiocytose langerhansienne généralisée, d'évolution subaiguë ou chronique, soit demeurer isolée, sans autre atteinte viscérale. Les lésions cliniques se caractérisent par des érosions d'aspect aphteïde, de quelques millimètres à 1 cm de diamètre (fig. 7). Ces ulcérations sont souvent douloureuses.

On peut également observer une ulcération unique, des ulcérations linéaires des plis génito-anaux, un érythème inflammatoire non spécifique de la région génito-périnéale, des lésions papuleuses et végétantes, pseudo-condyломateuses, plus rarement des lésions franchement tumorales. Le diagnostic repose sur l'examen histologique avec immunomarquage.



Fig. 7 : Histiocytose langerhansienne vulvaire isolée (coll. Dr C. Renaud-Vilmer).

Un bilan d'extension cutanéomuqueux et viscéral est nécessaire et doit être répété au cours de l'évolution.

Le traitement [10] repose dans les formes localisées sur une exérèse simple. Dans les formes plus étendues, on peut proposer une corticothérapie locale ou des badigeons de chlorméthine diluée (10 mg/50 mL d'eau). La thalidomide ou le lénalidomide ont montré aussi une bonne efficacité dans cette localisation, dans des formes étendues, en tenant compte de leur effets secondaires (en particulier tératogènes). Un traitement local par laser peut soulager les localisations des plis rebelles aux traitements locaux s'il existe des comorbidités. Ces traitements sont, dans la plupart des cas, suivis d'une récurrence à leur arrêt [10]. Les exérèses chirurgicales larges (à type de vulvectomie partielle) et la radiothérapie localisée n'évitent pas non plus les récurrences qui surviennent en périphérie des zones traitées.

En cas d'échec de ces traitements ou dans les formes systémiques, on peut proposer une corticothérapie par voie générale ou une chimiothérapie (étoposide, méthotrexate...). Des thérapies ciblées (anti-BRAF) sont en cours d'expérimentation dans ces pathologies histiocytaires.

La tumeur ou condylome géant de Buschke-Lowenstein

Il s'agit d'une tumeur verruqueuse (fig. 8), exophytique, lentement extensive, souvent récidivante, sans métastases à distance en l'absence de survenue d'un carcinome épidermoïde invasif secondaire. Elle peut se développer sur la vulve, le pénis, le scrotum et la région périnéale, et peut s'étendre au vagin, au rectum et à la vessie. Histologiquement, il n'y a pas d'atypie cytonucléaire et son architecture est celle d'une hyperplasie épithéliale régulière avec, parfois, présence de koilocytes. Ces lésions sont caractérisées, au plan évolutif, par une



Fig. 8 : Tumeur de Buschke-Lowenstein débutante (coll. Dr C. Renaud-Vilmer).

“malignité locale”, avec destruction progressive des tissus sous-jacents et récurrences fréquentes.

La présence d'adénopathies inguinales est souvent le signe d'une surinfection. Une transformation en un carcinome épidermoïde (CE) invasif survient généralement tardivement, après plusieurs années d'évolution, et on peut alors observer une évolution métastatique ganglionnaire et viscérale. Le rôle des HPV dans la pathogénie de cette tumeur est probable mais ces virus ne sont pas constamment trouvés au sein de ces lésions. De plus, les HPV observés sont souvent de type non oncogène (HPV 6-11...).

Le traitement repose sur l'exérèse chirurgicale, qui doit être large et qui est volontiers itérative du fait des récurrences très fréquentes. Dans les formes inopérables, un traitement par interféron α et rétinoïdes oraux peut être proposé. En cas de transformation en CE invasif, une chimiothérapie de type 5 FU-cisplatine sera discutée, toujours en cas d'inopérabilité.

■ La maladie de Paget (MP)

La maladie de Paget extra-mammaire (MPEM) est plus rare que la localisation mammaire (10 % des MP). La localisation vulvaire est la plus fréquente (**fig. 9**). Alors que la maladie de Paget mammaire est presque constamment associée à un carcinome sous-jacent, cette association est beaucoup moins fréquente au cours



Fig. 9 : Maladie de Paget chez une femme de 70 ans (coll. Dr C. Renaud-Vilmer).

des MPEM. Selon les séries, cette association est observée dans environ 2 à 20 % des cas [11]. Il s'agit d'un adénocarcinome qu'il est parfois difficile de différencier d'une extension annexielle invasive de la MPEM sus-jacente : certains auteurs parlent alors de MPEM invasive et une évolution métastatique est à craindre.

Les MPEM peuvent aussi s'associer à un adénocarcinome viscéral à distance avec un pourcentage qui varie selon les études de 9 à 30 %. Cependant, pour certains auteurs, il s'agirait d'un effet de l'âge [11], la moyenne d'âge des patients atteintes d'une MPEM étant de 65 ans. La découverte de ces cancers peut précéder, succéder ou être concomitante au diagnostic de MPEM. Cette association est surtout fréquente pour les localisations de la marge anale (20 % des cas).

Cliniquement, la MPEM se présente sous forme d'une ou plusieurs plages volontiers prurigineuses, érythémateuses, squameuses sur le versant cutané et plutôt suintantes sur les muqueuses et demi-muqueuses, et d'extension progressive et centrifuge. L'apparition de nodules ou de zones infiltrées doit

faire craindre une évolution invasive et impose une biopsie. Le diagnostic repose sur l'examen histologique.

1. Bilan d'extension

>>> Pour les MPEM isolées, il n'y a pas de bilan locorégional particulier à envisager d'emblée. En revanche, dans tous les cas, il est nécessaire de rechercher un adénocarcinome à distance associé dont la localisation dépend du site de la MPEM : mammographie et bilan uro-génital pour les MPEM vulvaires, examen uro-génital (prostate et vessie) pour les MPEM génitales chez l'homme (**fig. 10**



Fig. 10 : Maladie de Paget du scrotum chez un homme de 71 ans (coll. Dr C. Renaud-Vilmer).



Fig. 11 : Maladie de Paget périnéale chez un homme de 72 ans (coll. Dr C. Renaud-Vilmer).

I Le dossier – Pathologies ano-génitales tumorales

et 11), rectoscopie, voire recto-colonoscopie pour les MPEM périanales. Ce bilan sera complété par un dosage des marqueurs spécifiques (ACE, Ca 19-9, Ca 15-3, Ca 125, PSA...). La place du PET scan est à préciser.

>>> Lorsque le diagnostic de MPEM invasive ou associée à un adénocarcinome sous-jacent est évoqué cliniquement et confirmé histologiquement, un bilan d'extension métastatique est nécessaire : échographie des aires ganglionnaires de drainage, scanner thoraco-abdomino-pelvien, PET scan et IRM des parties molles si la zone invasive ou l'adénocarcinome sous-jacent semblent étendus en profondeur.

2. Le traitement de référence de toute MPEM repose sur l'exérèse chirurgicale

Seule l'étude histologique de toute la surface lésionnelle permet en effet d'éliminer une zone invasive, nécessitant un traitement approprié. Ce traitement chirurgical est facilité par les nouvelles techniques de chirurgie plastique et d'anesthésie qui permettent de limiter



Fig. 12: Maladie de Paget: aspect après exérèse chirurgicale chez une femme de 69 ans (coll. Dr C. Renaud-Vilmer).

les séquelles postopératoires et sont adaptées à des patients fragiles et âgés. Cette exérèse doit passer en profondeur sous les annexes pilo-sébacées et sudorales, mais il n'y a pas de consensus sur les marges latérales (fig. 12). Les limites cliniques des lésions de MPEM ne correspondent pas aux limites histologiques qui vont bien au-delà.

Par ailleurs, ces lésions évoluent en "saut de puce" à partir de foyers mal délimités. Si le risque de récurrence locale est évalué à 50-70 % des cas lorsque les marges sont positives [11], il est de 17 à 38 % quand elles sont négatives [11]. L'application, en préopératoire, d'une substance photosensibilisante et fluorescente, préférentiellement absorbée par les tissus tumoraux, peut permettre de mieux visualiser les limites des lésions. Mais l'utilisation de la technique de Mohs ne met pas non plus à l'abri de récurrences (11,4 à 27 %) [12].

En pratique, si certains auteurs anglosaxons proposent encore une marge latérale de 2 cm, une exérèse initiale avec une marge de 1 cm environ mais sans geste mutilant est actuellement le plus souvent proposée [11]. Lorsque l'examen de la pièce opératoire a permis d'éliminer une MPEM invasive, mais que les limites d'exérèse latérales sont positives, on a tendance à proposer actuellement une simple surveillance clinique régulière [11]. Un traitement des récurrences sera secondairement proposé soit par exérèse itérative (généralement possible sous anesthésie locale), soit par un traitement alternatif qui sera d'autant plus efficace que les lésions seront de petite taille.

Le traitement de la maladie de Paget extra-mammaire invasive ou associée à un carcinome sous-jacent repose sur une exérèse chirurgicale large et complète (2 cm de marge), associée à un curage des aires ganglionnaires de drainage. Une radiothérapie complémentaire ganglionnaire sera proposée en présence de métastases ganglionnaires.

3. Traitements alternatifs

● La radiothérapie

Ce traitement ne permet pas une analyse histologique à la recherche d'une invasion associée et ne suffit pas, en l'absence de traitement chirurgical préalable, à traiter une MPEM invasive ou associée à un adénocarcinome sous-jacent. Par ailleurs, la radiothérapie n'évite pas non plus les récurrences, qui surviennent peut-être plus tardivement (3 à 5 ans), expliquant les bons résultats obtenus dans les quelques cas publiés sans recul évolutif. Enfin, les lésions de radiodermites sont fréquentes au niveau des organes génitaux externes. Ce traitement peut donc être proposé à titre palliatif si les lésions sont douloureuses et que l'espérance de vie est inférieure à 5 ans [13].

● Autres traitements alternatifs

>>> Le laser CO₂ comme la phototherapie dynamique ne permettent pas d'atteindre en profondeur l'ensemble des annexes pilo-sébacées, ce qui est à l'origine de récurrences très fréquentes qui surviennent, dans notre expérience, après 12 à 18 mois de recul [14]. Ils ne permettent pas non plus de déceler une zone invasive.

>>> L'imiquimod à 5 % a montré une certaine efficacité, mais celle-ci est inconstante, le rythme d'application n'est pas consensuel et il ne permet pas non plus de déceler une zone invasive. Enfin, les effets secondaires locaux (irritation ++) sont mal supportés par ces patients âgés.

Ces traitements sont intéressants pour traiter les récurrences de petite taille [15]. L'expression de l'oncogène HER2 observée dans quelques cas de MPEM vulvaires pourrait ouvrir la voie sur une thérapie ciblée dans les formes très étendues ou métastatiques.

>>> Enfin, une abstention thérapeutique peut aussi être proposée quand l'espé-

rance de vie est inférieure à 3-5 ans et que les lésions sont peu douloureuses.

4. Le pronostic des MPEM dépend de leur caractère invasif ou du carcinome associé (sous-jacent ou à distance)

>>> Pour les MPEM non invasives et isolées, le pronostic est bon malgré la fréquence des récives. Du fait de l'allongement de la durée de vie des patients, et en l'absence de prise en charge, ces récives vont réaliser de larges plages érythémateuses, prurigineuses, suintantes et douloureuses, continuellement extensives (fig. 13) et malheureusement peu sensibles aux différents traitements antalgiques. Par ailleurs, elles peuvent secondairement se compliquer d'une évolution invasive. Une surveillance clinique biannuelle les trois premières années (période au cours de laquelle le taux de récive est le plus important), puis annuelle pendant toute la vie des patients (récive tardive possible) est nécessaire. Cette surveillance régulière permet de reconnaître une récive alors qu'elle est encore de petite taille et accessible à un traitement alternatif. Parallèlement, une surveillance biolo-

gique (dosage des marqueurs tumoraux) et radiologique recherchera l'apparition d'un adénocarcinome à distance associé, selon le rythme propre à chaque type de cancer.

>>> Le pronostic des MEPM invasives ou associées à un adénocarcinome sous-jacent est beaucoup plus sévère du fait du risque métastatique. Une surveillance radiologique complémentaire est donc nécessaire (échographie ganglionnaire, scanner thoraco-abdominal ou PET scan selon le stade du carcinome).

■ Autres tumeurs malignes

L'ensemble de la région ano-génitale peut être le siège de tous les types de sarcomes des tissus mous (tumeur de Darier-Ferrand, liposarcomes...) et de lymphomes (primitif ou secondaire). Sur le versant cutané, on peut aussi observer les différents types de carcinomes cutanés (carcinomes basocellulaires, carcinomes développés aux dépens des annexes pilo-sébacées et sudorales...).



Fig. 13: Maladie de Paget d'évolution chronique chez une femme de 81 ans (coll. Dr C. Renaud-Vilmer).

BIBLIOGRAPHIE

1. VILMER C, CAVELIER-BALLOY B, NOGUES C *et al.* Analysis of alterations adjacent to invasive vulvar carcinoma and their relationship with the associated carcinoma: a study of 67 cases. *Eur J Gynaecol Oncol*, 1998;19:25-31.
2. RENAUD VILMER C, CAVELIER BALLOY B, VEROLA O *et al.* Analysis of alterations adjacent to invasive squamous cell carcinoma of the penis and their relationship with associated carcinoma. *J Am Acad Dermatol*, 2010;62:284-290.
3. MORTON CA, BIRNIE AJ, EEDY DJ. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease) 2014. *Br J Dermatol*, 2014;170:245-260.
4. GOORNEY BP, POLORI R. A case of bowenoid papulosis of the penis successfully treated with topical imiquimod cream 5%. *Int J STD AIDS*, 2004;15:833-835.
5. RENAUD-VILMER C, CAVELIER BALLOY B, PORCHER R *et al.* Vulvar lichen sclerosus: effect of long-term topical applica-

- tion of a potent steroid on the course of the disease. *Arch Dermatol*, 2004;140:709-712.
6. VYAS R, THOMPSON CL, ZARGAR H *et al.* Epidemiology of genitourinary melanoma in the United States: 1992 through 2012. *J Am Acad Dermatol*, 2016;75:144-150.
7. PAPES D, ALTARAC S, ARSLANI N *et al.* Melanoma of the glans penis and urethra. *Urology*, 2014;83:6-11.
8. LOTE M, ANTEBY S, PERETZ T *et al.* Mucosal melanoma of the female genital tract is a multifocal disorder. *Gynecol Oncol*, 2003;88:45-50.
9. RAGNARSSON-OLDING BK, NILSSON PJ, OLDING LB *et al.* Primary ano-rectal malignant melanomas within a population-based national patient series in Sweden during 40 years. *Acta Oncol*, 2009;48:125-131.
10. EL-SAFADI S, DREYER T, OEHMKE F *et al.* Management of adult primary vulvar Langerhans cell histiocytosis: review of the literature and a case history. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012;163:123-128.
11. MOLINIE V, PANIEL BJ, LESSANA-LEIBOWITZ M *et al.* Maladie de Paget vulvaire: 36 cas. *Ann Dermatol Venereol*, 1993;120:522-527.
12. BAE JM, CHOI YY, KIM H *et al.* Mohs micrographic surgery for extramammary Paget disease: a pooled analysis of individual patient data. *J Am Acad Dermatol*, 2013;68:632-637.
13. TOLIA M, TSOUKALAS N, SOFOUDIS C *et al.* Primary extramammary invasive Paget's vulvar disease: what is the standard, what are the challenges and what is the future for radiotherapy? *BMC Cancer*, 2016;16:563.
14. NARDELLI AA, STAFINSKI T, MENON D. Effectiveness of photodynamic therapy for mammary and extra-mammary Paget's disease: a state of the science review. *BMC Dermatol*, 2011;11:13.
15. MACHIDA H, MOEINI A, ROMAN LD *et al.* Effects of imiquimod on vulvar Paget's disease: a systematic review of literature. *Gynecol Oncol*, 2015;139:165-171.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

I Le dossier – Pathologies ano-génitales tumorales

Apport de l'histologie dans le diagnostic des lésions précancéreuses et cancéreuses ano-génitales

RÉSUMÉ : En pathologie tumorale ano-génitale, de nombreux types de lésions tumorales ont été décrits mais c'est la pathologie tumorale carcinomateuse qui est majoritaire. Celle-ci est fortement liée aux infections HPV et à certaines pathologies chroniques touchant de manière plus spécifique les muqueuses (comme le lichen scléreux). Elle est suivie par les lésions mélanocytaires.

Dans cette localisation, la prise en charge chirurgicale est souvent délicate et parfois délabrante à des stades avancés. L'histologiste doit donc, en lien avec le clinicien, permettre le diagnostic précoce des lésions précancéreuses (néoplasies intraépithéliales, hyperplasie verruqueuse et lésions inflammatoires chroniques telles que le lichen scléreux) et/ou cancéreuses invasives débutantes. Une collaboration avec le clinicien et une confrontation anatomoclinique sont en ce sens essentielles.



C. LACOSTE
Service d'anatomie pathologique,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

L'interprétation de l'examen histologique doit se faire à la lumière des renseignements cliniques :

- lésions blanches (terme clinique : leucoplasie)/rouges (terme clinique : érythroplasie)/pigmentées ;
- lésions planes/papules ;
- érosion/ulcération/fissure ;
- caractère mono- ou plurifocal des lésions ;
- lésions à distance ;
- siège de la biopsie (peau ou zone pileuse/muqueuse vulvaire/vestibule, marge anale, périanale) ;
- hypothèses diagnostiques ;
- traitements antérieurement appliqués.

Les néoplasies intraépithéliales et les carcinomes épidermoïdes

Les lésions précancéreuses épithéliales génitales comprennent, d'une part, les néoplasies intraépithéliales (NIE) et, d'autre part, l'hyperplasie épithéliale ver-

ruqueuse (HEV). Les NIE ano-génitales sont définies sur le plan histologique par la présence d'atypies cytologiques et architecturales intraépithéliales, sans franchissement de la basale. Elles sont dénommées VIN (*Vulvar intra-epithelial neoplasia*) sur la vulve, PeIN (*Penile intra-epithelial neoplasia*) sur le pénis et PAIN (*Perianal intraepithelial neoplasia*) en région périanale.

On en distingue deux types quelle que soit la localisation : les NIE HPV-dépendantes (dénommées bowénoïdes, de type commun, classiques ou indifférenciées) et les NIE non HPV-dépendantes (dénommées NIE différenciées) en lien avec certaines dermatoses génitales d'évolution chronique (lichen scléreux et lichen plan). En l'absence de traitement, elles peuvent évoluer vers un carcinome épidermoïde invasif [1-3].

Les instances internationales ont souhaité homogénéiser cette terminologie au décours d'un projet dénommé

*Depuis 10 ans,
ma peau me gâche la vie, dans mes loisirs,
dans mon travail, dans mon sommeil.*

MA PEAU EST UNE PRISON

La Dermatite Atopique Sévère est une maladie inflammatoire chronique de la peau⁽¹⁾; elle isole et fait souffrir.

Cette maladie est due à une anomalie de la réponse immunitaire et une déficience de la barrière cutanée⁽¹⁾.

Elle se caractérise par des démangeaisons persistantes et intenses, des rougeurs et des lésions cutanées récurrentes pouvant aller jusqu'à des surinfections. Elle évolue par poussées⁽¹⁾.

Au cours de sa maladie, près d'1 patient sur 2 a son sommeil perturbé au moins 5 nuits par semaine⁽²⁾.

Si vous pensez être concerné, sortez de votre prison, parlez-en à votre médecin.

#MaPeauEstUnePrison



La seule association de patients en France mobilisée pour soutenir la recherche, informer et soutenir les malades et leur famille.
Besoin d'aide : associationeczema.fr

SANOFI GENZYME 

Sanofi-Genzyme et Regeneron s'engagent à faire avancer la recherche en dermatologie pour répondre aux besoins non satisfaits des patients souffrant de dermatite atopique sévère.

^{1/} Weidinger S et al. The Lancet 2016 March 12, 387(10023):1109-1102
^{2/} Simpson EL et al. J Am Acad Dermatol 2016 Mar;74(3):491-498

Le dossier – Pathologies ano-génitales tumorales

“Lower Anogenital Terminology Project (LAST)”. Elles conservent, comme précédemment décrit, les deux types de NIE (HPV-induites et non HPV-induites) mais elles préfèrent au terme de néoplasie le terme de “lésion”. Elles recommandent ainsi l’utilisation des termes suivants pour les NIE HPV-induites :

– **Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)** : lésions intraépithéliales malpighiennes de bas grade telles que les condylomes plans ;

– **High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)** : lésions intraépithéliales malpighiennes de haut grade pour les lésions de NIE bowénoïdes, classiques.

Les NIE différenciées restent classées à part [4, 5].

1. Les NIE HPV-dépendantes (classiques, bowénoïdes)

Elles sont en lien avec des infections à HPV oncogènes. Sur le plan histologique, quelle que soit la localisation (vulvaire, pénienne ou périanale), l’aspect est superposable et ne permet pas de préjuger de l’entité clinique correspondante : maladie de Bowen ou papulose bowénoïde. Les NIE HPV-dépendantes se caractérisent par des anomalies intraépithéliales ou intraépidermiques : une architecture anarchique sur toute la hauteur du corps muqueux, des atypies cytologiques étagées, des cellules dyskératosiques, des mitoses haut situées et des signes d’infection HPV avec koilocytes. La membrane basale reste continue (**fig. 1A et B**). Les NIE HPV-dépendantes peuvent évoluer en carcinome invasif de type basaloïde ou condylomateux. Le diagnostic différentiel avec des lésions de type condylomes irrités avec atypies est parfois difficile, notamment au niveau anal où les NIE liées à HPV sont majoritaires (**fig. 2**).

2. Les NIE non HPV-dépendantes (différenciées) et hyperplasies verruqueuses

Ces néoplasies sont en lien avec certaines dermatoses génitales d’évolu-

tion chronique, non liées à des HPV oncogènes. Elles se caractérisent, pour les **NIE différenciées**, par une acanthose épithéliale hyperkératosique avec atypies architecturales et cytologiques uniquement basales, sans franchissement de la membrane basale. Il n’y a pas de signe d’infection HPV de type koilocyte. Elles sont le plus souvent associées à des signes de lichen scléreux ou plan. Leurs aspects sont superposables en région vulvaire, pénienne et périanale (**fig. 3**).

Les NIE différenciées doivent donc être considérées comme des néoplasies de haut grade malgré le caractère basal des atypies. En effet, on ne peut faire le parallèle avec les lésions précancéreuses du col qui conduirait à les considérer comme des lésions précancéreuses de bas grade.

L’**hyperplasie verruqueuse** correspond à une hyperplasie épithéliale régulière hyperkératosique (**fig. 4**). Elle peut évoluer en carcinome verruqueux puis en carcinome épidermoïde de type habituel.

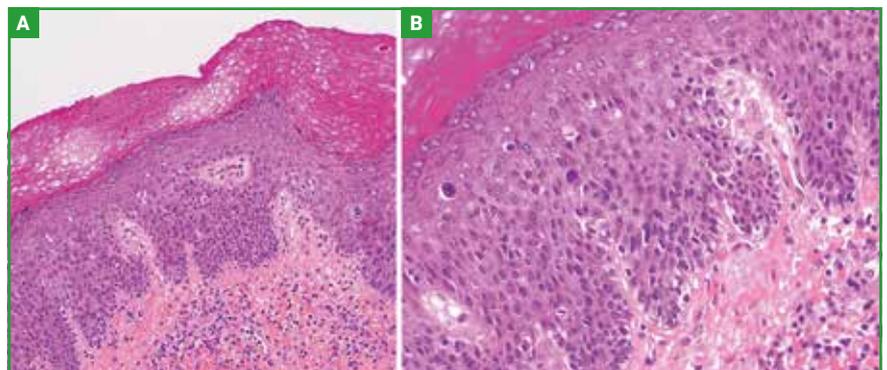


Fig. 1 : Néoplasie intraépithéliale HPV-induite, classique. **A** : HES x 20 ; **B** : HES x 40. Désorganisation architecturale et atypies avec mitoses étagées.

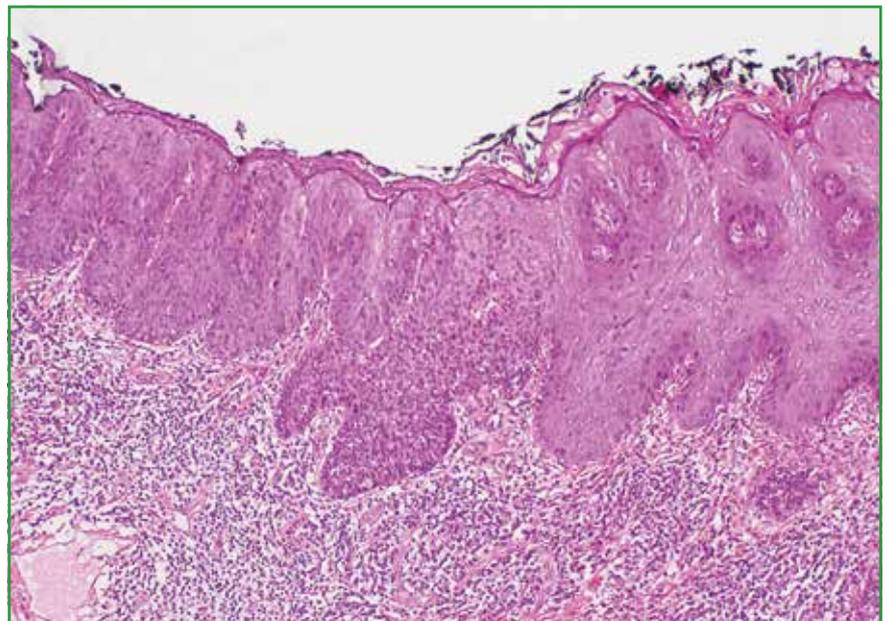


Fig. 2 : Néoplasie intraépithéliale HPV-induite (classique) anale (HES). **À gauche** : lésions de néoplasie intraépithéliale ; **à droite** : condylome avec koilocytes.

3. Les carcinomes épidermoïdes ano-génitaux

Au niveau ano-génital, quelle que soit la localisation vulvaire, pénienne ou périanale, on distingue plusieurs sous-types histologiques de carcinomes épidermoïdes (CE) en fonction de la présence ou non d'HPV oncogènes.

● Les formes non HPV-induites

En lien avec des lésions de néoplasie intraépithéliale différenciée et/ou d'hyperplasie épithéliale verruqueuse, généralement associées à du lichen scléreux

sous-jacent, elles correspondent le plus souvent à des carcinomes de type habituel ou verruqueux.

>>> **Le type habituel** est caractérisé par des amas épithéliaux invasifs constitués de cellules épithéliales atypiques. Il existe fréquemment des cellules dyskératosiques et une kératinisation centrale sous forme de kystes cornés dépendante du degré de maturation de la tumeur (**fig. 5**).

>>> **Le type verruqueux** est un carcinome très bien différencié, sans atypie, caractérisé par une acanthose, une hyperkératose et une papillomatose (**fig. 6**).

Son évolution est lente et se fait en trois phases : exophytique (grade 1), endophytique (grade 2) avant une transformation en carcinome invasif de type habituel (grade 3). Aux stades exo- et endophytique, ces carcinomes ont une agressivité locale sans risque métastatique à distance. Il est parfois difficile de les différencier d'une tumeur épithéliale de type Buschke-Lowenstein dont ils partagent le mode évolutif.

● Les formes HPV-induites

En lien avec des lésions de néoplasie intraépithéliale bowénoïde/classique,

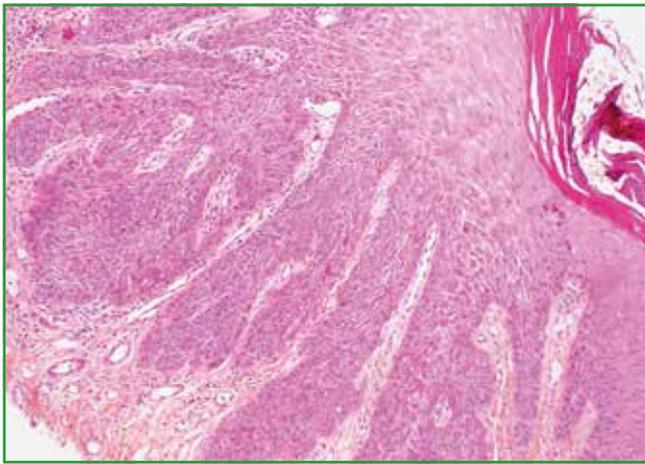


Fig. 3 : Néoplasie intraépithéliale HPV-induite (différenciée) (HES). Hyperplasie épithéliale hyperkératosique avec atypies cytologiques et architecturales basales.

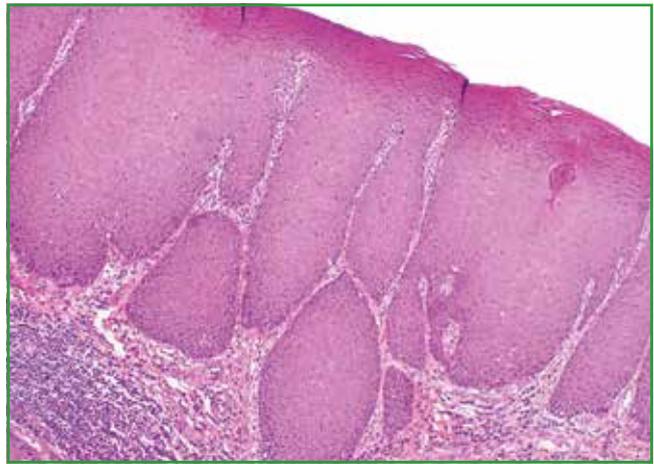


Fig. 4 : Hyperplasie épithéliale verruqueuse (HES). Hyperplasie épithéliale hyperkératosique.

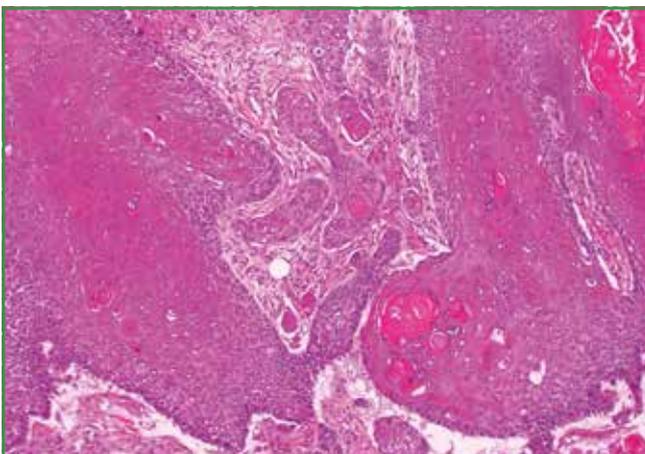


Fig. 5 : Carcinome épidermoïde invasif de type habituel (HES). Amas épithéliaux invasifs constitués de cellules épithéliales atypiques.

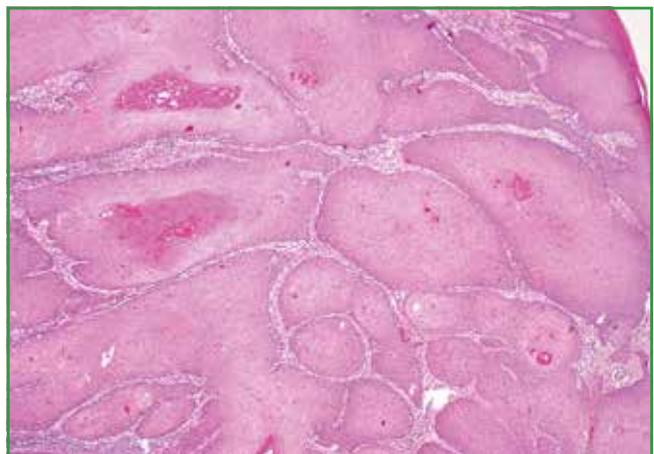


Fig. 6 : Carcinome épidermoïde verruqueux (HES). Prolifération invasive endophytique constituée d'amas épithéliaux très bien différenciés.

Le dossier – Pathologies ano-génitales tumorales

elles correspondent généralement à des carcinomes de type basaloïde, condylomateux et mixte.

>>> **Le type basaloïde** est un carcinome modérément différencié, peu kératinisant, avec koilocytes fréquents et parfois comédonécrose. Les cellules sont monomorphes et basophiles.

>>> **Le type condylomateux** est un “chou-fleur” hyper papillomateux, souvent profondément infiltrant. Son architecture est papillaire et on observe de nombreux koilocytes. La présence d’atypies et de koilocytes le différencie du carcinome verruqueux.

>>> Enfin, on peut parfois trouver des carcinomes de **type mixte** [6].

Leur prise en charge et leur pronostic, indépendamment du type histologique, sont fonction de leur taille et de leur épaisseur selon les données de la classification TNM.

En Europe et en Amérique du Nord, chez l’homme, au niveau pénien, la proportion des carcinomes HPV et non HPV-induits est équivalente (50 %/50 %). Il y a en revanche moins de carcinomes HPV-induits en muqueuse génitale vulvaire par rapport aux carcinomes non HPV-induits (30 %/70 %) [3, 6-8].

La tumeur ou condylome géant de Buschke-Lowenstein

Le condylome géant (CAG), ou tumeur de Buschke-Lowenstein (TBL), est une entité clinique rare, le plus souvent en lien avec des infections à HPV de faible risque, notamment 6 et 11. Son évolution est lente mais le risque d’envahissement local, le fort pouvoir récidivant et le potentiel dégénératif expliquent sa gravité. Il s’agit histologiquement d’une prolifération épithéliale très exophytique et endophytique, condylomateuse, à cytologie régulière, avec généralement présence de koilocytes (**fig. 7**). Une

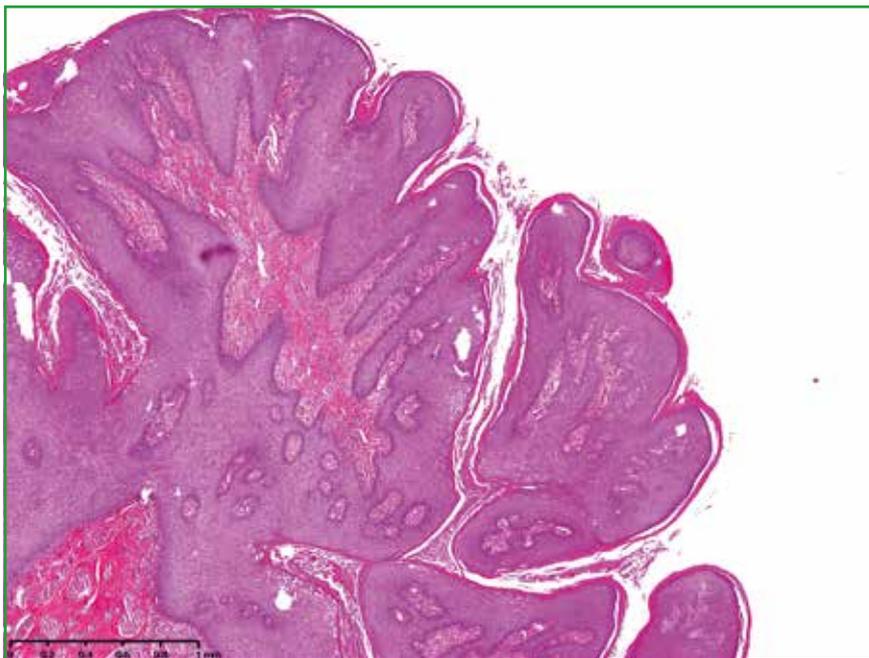


Fig. 7 : Tumeur de Buschke-Lowenstein (HES). Prolifération épithéliale bien différenciée, exophytique, sans atypie (© B. Cavelier-Balloy).

confrontation anatomo-clinique est souvent nécessaire car il est parfois difficile, sur le plan purement histologique, de la distinguer d’un carcinome très bien différencié de type verruqueux sur lichen. L’absence d’atypie cytologique le différencie du carcinome condylomateux. Une transformation en carcinome de type habituel micro-invasif ou invasif est possible après plusieurs années d’évolution. Le traitement est chirurgical [8, 9].

Les mélanomes ano-génitaux

Les lésions pigmentées ano-génitales regroupent de nombreuses entités inflammatoires et tumorales. Dans le cadre des lésions pigmentées tumorales ano-génitales, l’enjeu premier du pathologiste est de faire la part entre pathologies tumorales mélanocytaires et non mélanocytaires pigmentées telles que les carcinomes basocellulaires, les néoplasies intraépithéliales bowénoïdes/papuloses bowénoïdes, les condylomes viraux et les kératoses séborrhéiques qui peuvent être tatouées (pigmentation des kérati-

nocytes et/ou incontinence de pigment mélanique dans le derme ou le chorion). Lorsque le pathologiste s’oriente vers une lésion pigmentée avec prolifération mélanocytaires, le second enjeu va être pour lui de déterminer le degré d’atypie et de poser le curseur entre une prolifération mélanocytaires non atypique de type lentigo et nævus, une prolifération mélanocytaires avec atypies (nævus atypique de type génital et nævus atypique sur lichen scléreux) et un mélanome [10, 11].

Le mélanome est le cancer invasif le plus fréquent de la vulve après le carcinome épidermoïde. La plupart des mélanomes vulvaires surviennent *de novo*. Tous les types de mélanome sont observés au niveau génital mais, contrairement aux mélanomes cutanés, le type histologique le plus fréquent est le type lentigineux (mélanome lentigineux des muqueuses [MLM]) : 88 % [12]. Le mélanome lentigineux se caractérise par une prolifération mélanocytaires atypique, intraépidermique, lentigineuse (**fig. 8**). La multiplication des mélanocytes s’effectue sur le mode monocellulaire, thé-

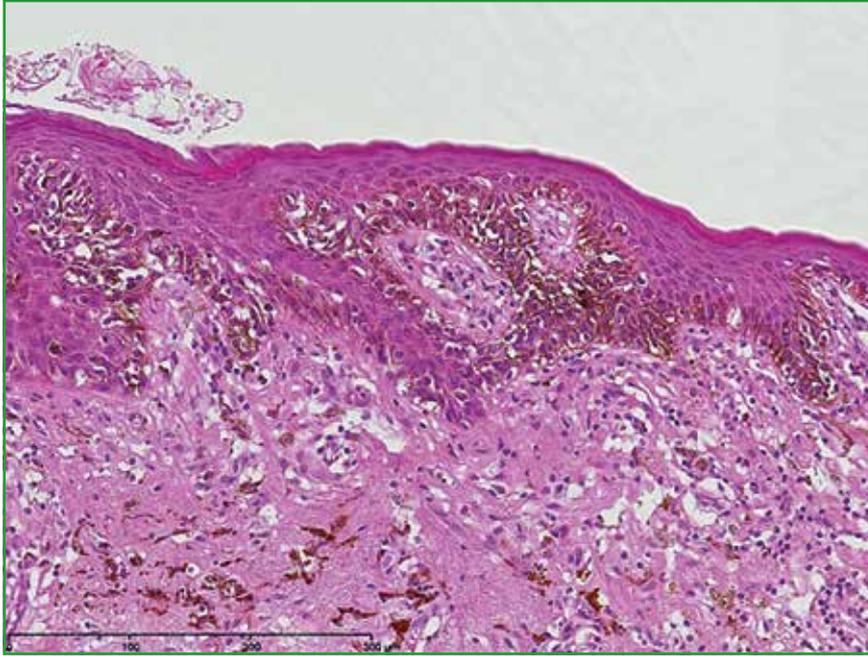


Fig. 8 : Mélanome lentigineux des muqueuses (HES). Prolifération mélanocytaire atypique intraépithéliale lentigineuse (© B. Cavalier-Balloy).

cal ou confluent le long de la base de l'épiderme. Il y a peu ou pas d'ascension dans l'épiderme. Les mélanocytes colonisent volontiers les annexes. La composante invasive dermique est souvent fusiforme [12].

Les mélanomes des muqueuses en général sont d'évolution plurifocale (20 à 66 %) avec des récurrences locales itératives malgré un traitement initial bien conduit (27 à 71 % toutes muqueuses confondues). Ils sont associés à des anomalies mélanocytaires adjacentes dans 62,5 % des cas : le plus souvent des hyperplasies mélanocytaires lentigineuses avec ou sans atypies [12].

Le diagnostic différentiel avec des nævus atypiques est parfois très difficile et l'aide de l'immunohistochimie (MelanA et HMB45), d'interprétation délicate, est faible. En effet, les nævus atypiques de type génital et les nævus sur lichen scléreux, qui sont des entités désormais bien définies et connues, présentent des atypies cytologiques et architecturales parfois proches du mélanome, les

rendant difficilement distinguables. De même, certaines lésions mélanocytaires de type lentigo ou lentigines multiples peuvent également poser des problèmes diagnostiques avec le mélanome de type lentigineux.

La maladie de Paget extra-mammaire

La maladie de Paget extra-mammaire (MPEM) est une prolifération carcino-

mateuse intraépithéliale rare, de localisation avant tout génitale et périanale, avec prédominance féminine. Elle s'associe habituellement, dans 2 à 20 % des cas, à une néoplasie sous-jacente. Elle se caractérise sur le plan histologique par une prolifération intraépidermique de grandes cellules épithélioïdes avec un cytoplasme abondant et clair granuleux ou vacuolisé. Les noyaux arrondis contiennent un gros nucléole. L'architecture intraépidermique est thécale et lentigineuse. Les cellules carcinomateuses sont le plus souvent de siège parabasal mais elles peuvent être haut situées (**fig. 9A**). Du mucus intracytoplasmique peut se voir en coloration standard ou spéciale comme le bleu alcian ou le PAS. Les cellules carcinomateuses peuvent s'étendre aux annexes et la présence d'incidences de coupe peut faire croire à tort à des foyers micro-invasifs. En immunohistochimie, les cellules tumorales intraépithéliales expriment la CK7 (**fig. 9B**) sans expression de la P63 ni de la PS100.

La MPEM peut poser un problème de diagnostic histologique, notamment avec la maladie de Bowen dans sa forme à cellules claires, avec des lésions mélanocytaires lentigineuses et, plus rarement, avec la métaplasie mucineuse, soulignant l'importance de l'étude immunohistochimique anti-CK7, anti-P63 et anti-PS100. Elle peut être micro-invasive, sans impact sur le pronostic et la prise en charge, ou invasive [13].

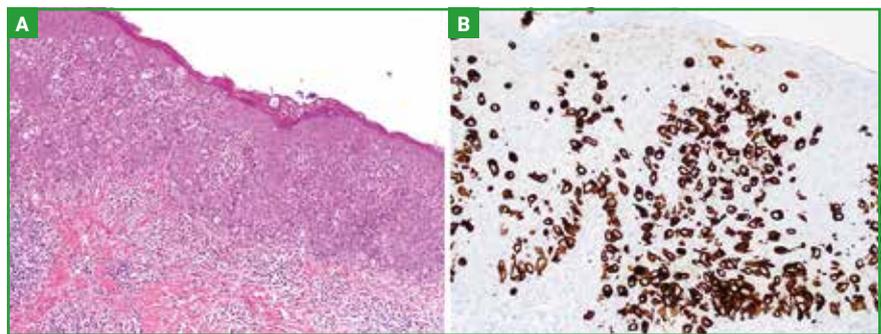


Fig. 9 : Maladie de Paget extra-mammaire (A : HES ; B : immunohistochimie anti-CK7). A : prolifération intraépidermique de grandes cellules épithélioïdes avec un cytoplasme abondant et clair granuleux ou vacuolisé ; B : marquage des cellules par la cytokératine 7 (CK7).

Le dossier – Pathologies ano-génitales tumorales

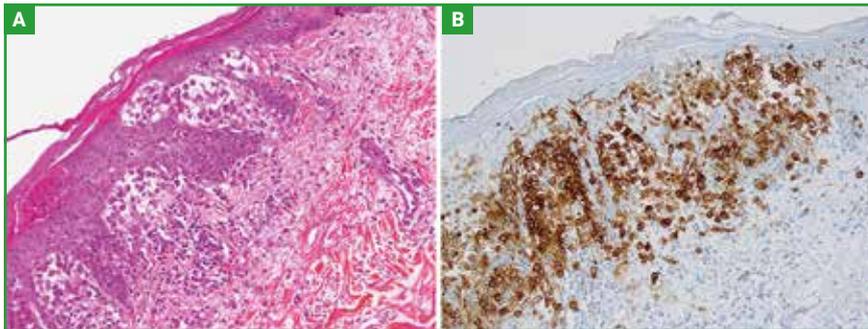


Fig. 10 : Histiocytose langerhansienne (A: HES; B: immunohistochimie anti-CD1a). A: prolifération dermique épidermotrope d'histiocytes atypiques d'assez grande taille, à noyaux réniformes; B: marquage des cellules histiocytaires par le CD1a.

L'histiocytose langerhansienne

Sur le plan histologique, elle se caractérise dans toutes les formes par une prolifération dermique épidermotrope d'histiocytes atypiques d'assez grande taille, à noyaux réniformes (**fig. 10A**). Elles expriment en immunohistochimie la PS100, le CD1a (**fig. 10B**) et la Langérine. L'aspect morphologique et ce profil immunohistochimique permettent de faire la part des choses avec des lésions inflammatoires réactionnelles ou des histiocytoses non langerhansiennes [14]. L'étude en immunohistochimie anti-BRAF peut être réalisée en lien avec les thérapeutiques ciblées disponibles.

D'autres tumeurs malignes

Au niveau des muqueuses ano-génitales, de nombreuses autres tumeurs malignes primitives ou secondaires ont été décrites. Parmi les tumeurs malignes pouvant être primitivement ano-génitales, on citera les carcinomes basocel-

lulaires, les lymphomes, les sarcomes (Darier-Ferrand, Kaposi...), les adénocarcinomes, les tumeurs annexielles et, plus particulièrement au niveau anal, les tumeurs neuroendocrines et les GIST (*Gastrointestinal stromal tumors*) [8].

BIBLIOGRAPHIE

1. PLANTIER F, MOYAL-BORRACCO M. Understanding vulvar intra-epithelial neoplasia. *Ann Dermatol Venereol*, 2009;136:145-151.
2. RENAUD-VILMER C, DEHEN L, DEBELILOVSKY C et al. *Vulvar Pathology*. EMC dermatologie, 2015.
3. RENAUD-VILMER C, CAVELIER-BALLOY B. Premalignant penile lesions. *Ann Dermatol Venereol*, 2010;137:486-92; quiz 485, 493-494.
4. BORNSTEIN J, GOLDSTEIN AT, STOCKDALE CK et al. 2015 ISSVD, ISSWSH and IPPS Consensus Terminology and Classification of Persistent Vulvar Pain and Vulvodynia. *Obstet Gynecol*, 2016;127:745-751.
5. DARRAGH TM, COLGAN TJ, COX JT et al. members of LAST Project Work Groups. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions. Pathologists

and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med*, 2012;136:1266-1297.

6. RENAUD-VILMER C, CAVELIER-BALLOY B, VEROLA O et al. Analysis of alterations adjacent to invasive squamous cell carcinoma of the penis and their relationship with associated carcinoma. *J Am Acad Dermatol*, 2010;62:284-290.
7. VILMER C, CAVELIER-BALLOY B, NOGUES C et al. Analysis of alterations adjacent to invasive vulvar carcinoma and their relationship with the associated carcinoma: a study of 67 cases. *Eur J Gynaecol Oncol*, 1998;19:25-31.
8. HEATHER DAWSON, STEFANO SERRA. Tumours and inflammatory lesions of the anal canal and perianal skin revisited: an update and practical approach. *J Clin Pathol*, 2015;68:971-981.
9. DAUENDORFFER JN, CAVELIER-BALLOY B, BAGOT M et al. Male genital Buschke-Löwenstein tumour. *Ann Dermatol Venereol*, 2016;143:796-798.
10. GLEASON BC, HIRSCH MS, NUCCI MR et al. Atypical genital nevi. A clinicopathologic analysis of 56 cases. *Am J Surg Pathol*, 2008; 32:51-57.
11. MURZAKU EC, PENN LA, HALE CS et al. Vulvar nevi, melanosis, and melanoma: An epidemiologic, clinical, and histopathologic review. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:1241-1249.
12. LAURENT-ROUSSEL S, PLANTIER F. Vulvar melanoma: anatomo-clinical study of 41 cases and literature review. *Thesis*. 2013.
13. ONAIWU CO, SALCEDO MP, PESSINI SA et al. Paget's disease of the vulva: A review of 89 cases. *Gynecol Oncol Rep*, 2016;19:46-49.
14. BONGIORNO MR, PISTONE G, DE GIORGI V et al. Clinical and immunohistochemical evaluation of the vulvar Langerhans cell histiocytoses. *Dermatol Ther*, 2008;21:S15-S20.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Le dossier – Pathologies ano-génitales tumorales

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Tumeurs bénignes ano-génitales (mélaniques exclues)

- Le diagnostic de tumeur bénigne, génitale ou anale, chez la femme comme chez l'homme, peut être suspecté cliniquement mais nécessite le plus souvent une confirmation histologique.
- Les condylomes sont fréquents, nécessitant un bilan de l'infection HPV chez le (ou la) patient(e) et le (ou la) partenaire et un bilan d'infection sexuellement transmissible (IST). Leur présentation sous la forme d'une kératose séborrhéique peut être trompeuse cliniquement et histologiquement.
- Des affections granulomateuses (maladie de Crohn) ou des infections (herpès) peuvent prendre un aspect pseudo-tumoral.
- Les kystes ano-génitaux de nature variable peuvent affecter les zones ano-génitales.

Aspects cliniques et prise en charge des lésions précancéreuses et cancéreuses ano-génitales

- On distingue sur le plan histologique les NIE HPV-dépendantes bowénoïdes (qui correspondent à deux entités cliniques : la maladie de Bowen et la papulose bowénoïde) et les NIE non HPV-dépendantes ou différenciées (qui surviennent sur un lichen scléreux ou un lichen plan non ou mal traités).
- Le traitement varie selon le type de NIE :
 - exérèse chirurgicale en première intention pour la maladie de Bowen ;
 - cryothérapie, laser ou imiquimod pour la papulose bowénoïde ;
 - traitement par le clobétasol topique (pendant 3 mois) de la dermatose inflammatoire sous-jacente pour la NIE différenciée.
- Les mélanomes muqueux génitaux sont 10 fois plus fréquents chez la femme que chez l'homme, mais ils sont de plus mauvais pronostic chez celle-ci contrairement aux localisations cutanées.
- Les mélanomes muqueux ano-génitaux sont de mauvais pronostic du fait de leur diagnostic tardif.
- L'histiocytose langerhansienne atteint volontiers la région périnéo-génitale sous forme de lésions érosives ou inflammatoires qui peuvent rester isolées ou s'intégrer à une forme systémique.
- La tumeur de Buschke-Lowenstein est une tumeur verruqueuse d'évolution locale progressivement destructive en profondeur, sans métastase à distance en l'absence de survenue secondaire d'un carcinome épidermoïde invasif.
- La maladie de Paget extra-mammaire (MPEM) est beaucoup plus rare que les localisations mammaires et ne s'accompagne d'un adénocarcinome sous-jacent que dans 2 à 20 % des cas.
- Le traitement de référence des MPEM repose sur l'exérèse chirurgicale, facilitée par les nouvelles techniques de chirurgie plastique et d'anesthésie pouvant s'adresser à des patients âgés et fragiles.
- Cependant, l'évolution de ces MPEM se caractérise par des récurrences très fréquentes nécessitant une surveillance clinique régulière et constante du fait de l'allongement de la durée de vie de la population.
- Les traitements alternatifs des MPEM (photothérapie, imiquimod...) sont surtout efficaces sur des petites lésions et ils sont particulièrement intéressants sur les récurrences prises au début.

Fiche pratique

Fiche de dermoscopie n° 5



Fig. 1.



Fig. 2.

Cas clinique

Il s'agit d'une femme de 35 ans, de phototype IIIb avec une aptitude moyenne au bronzage. Elle n'a pas d'antécédent dermatologique personnel, n'a pas vécu outre-mer ni été exposée aux UV artificiels ; elle se protège bien du soleil. Elle ne reçoit qu'une contraception orale estroprogestative bien tolérée et inchangée depuis 4 ans, n'a aucun antécédent médical ou chirurgical. Elle n'a jamais subi de tatouage ni décoratif, ni radiothérapeutique, ni accidentel. L'anamnèse familiale ne retrouve aucun antécédent carcinologique cutané ou extra-cutané.

Elle consulte pour un contrôle systématique de sa peau et attire tout particulièrement votre attention sur cette lésion pigmentée du dos de la main gauche (*fig. 1*).

La lésion (*fig. 2*) est unique en son genre chez cette femme qui n'a d'ailleurs pas beaucoup d'autres lésions pigmentaires sur le reste de sa peau et dont aucune n'est atypique. Elle connaît l'existence de cette lésion "depuis toujours" et en



Fig. 3.

tout cas depuis l'enfance : elle ne s'est pas élargie, en revanche, elle a acquis un certain relief depuis la puberté et est restée stable depuis.

Il n'y a aucun signe fonctionnel : pas de douleur, de gêne ou de prurit.

L'examen dermoscopique (polarisation + immersion) est présenté sur la *figure 3*.

Quel est votre diagnostic ?

Quelle est votre proposition de prise en charge ?

Fiche pratique

Solution

Quel est votre diagnostic ?

Cette lésion présente un patron homogène pigmenté de couleur bleue à bords flous. Il s'agit très vraisemblablement d'un **nævus bleu**, ce qui est confirmé par l'interrogatoire.

Quelle est votre proposition de prise en charge ?

L'interrogatoire a éliminé les trois principaux diagnostics différentiels possibles : un tatouage, une métastase de mélanome ou le "nævus bleu malin" devant l'absence d'antécédent, le reste de l'examen sans lésion significative et l'absence d'évolutivité.

L'abstention est donc la seule option médicale.

Commentaires

Sur l'image dermoscopique (**fig. 4**), on observe une plage pigmentée bleue relativement homogène sans structure dermoscopique reconnaissable (sans stries, ni globules, ni réseau) :

- Sur toute la circonférence de la lésion (**flèches bleues**), les bords sont flous, passant progressivement de la partie

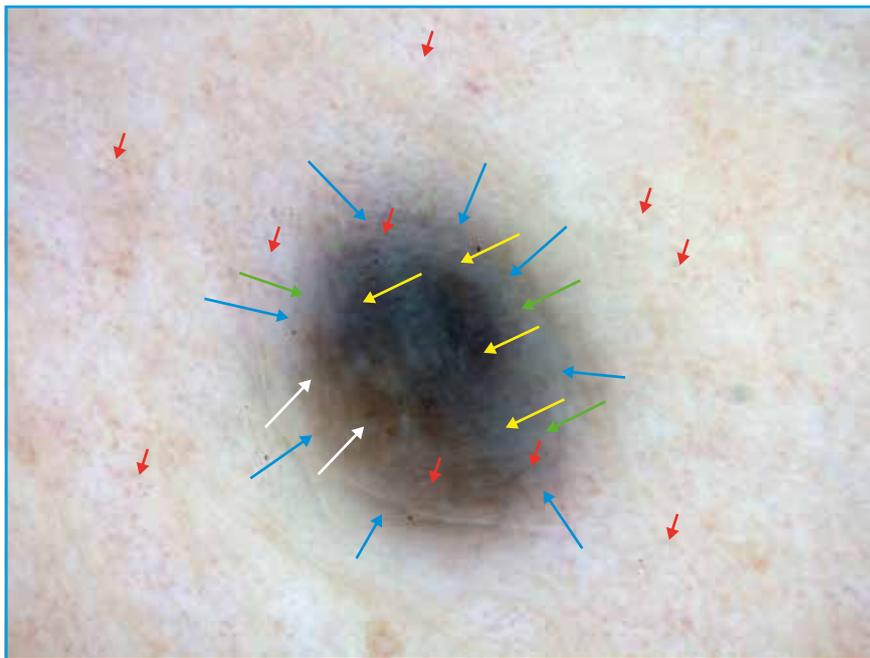


Fig. 4.

lésionnelle à la peau saine sans frontière nettement délimitée.

- Au centre de la lésion, on observe une pigmentation bleutée légèrement plus foncée au centre (**flèches jaunes**) et un peu plus pâle en périphérie (**flèches vertes**).

- Si l'on regarde attentivement, on observe également un peu de teinte brune sur une partie de la lésion (**flèches blanches**).

- Enfin, les structures vasculaires (**flèches rouges**) se superposent par endroits à la lésion mais elles ne sont pas différentes de celles observées sur la peau alentour.

L'ensemble est très ordonné sur le plan architectural avec une bonne symétrie de contenu (pas de "chaos"), la lésion ne dépasse pas 1 cm de diamètre et elle n'a pas d'évolutivité.

Le patron homogène (sans structure) pigmenté

L. THOMAS

Service de Dermatologie,
Centre hospitalier Lyon Sud,
Université Lyon 1,
Centre de recherche sur le cancer de LYON.

En dermoscopie, il est dangereux d'utiliser des termes anatomopathologiques car les correspondances anatomocliniques ne sont pas parfaites. Aussi, comme on a pu le voir dans les précédentes fiches dermoscopiques de cette série, on préfère dénommer les lésions que l'on ne retire pas du fait de leur très hautement vraisemblable bénignité selon leur patron dermoscopique (et non pas selon des termes anatomiques comme "nævus dermique" ou "jonctionnel", voire ici "nævus bleu", l'examen dermoscopique étant inapproprié pour évaluer ces caractéristiques proprement microscopiques). Ainsi, une lésion exclusivement composée de globules bruns sera dénommée "nævus globulaire" (cf. fiche de dermoscopie n° 1), et une lésion exclusivement constituée d'un réseau pigmenté sera diagnostiquée "nævus réticulaire" (cf. fiche de dermoscopie n° 2).

Une lésion exclusivement constituée d'une plage monochrome pigmentée sera donc dénommée "nævus homogène" même si, dans ce dernier cas, la synonymie avec le nævus bleu est quasi constante (alors qu'à l'inverse tous les nævus bleus, comme on le verra plus loin, n'ont pas une traduction dermoscopique homogène pigmentée). Le terme "homogène" est consacré par l'usage, même s'il ne traduit pas totalement l'impression dermoscopique : ces lésions sont plutôt monochromes, le plus souvent bleues et sans structure dermos-

copique reconnaissable (ni globules, ni stries, ni réseau, ni pseudopodes)

Le **patron homogène pigmenté, encore appelé patron sans structure (structureless) pigmenté**, peut être observé dans :

- le **nævus bleu** (fig. 1 à 4);
- un **tatouage** quelle qu'en soit son origine : esthétique, radiothérapeutique (fig. 5 et 6) ou accidentel (corps étranger);

- une **métastase de mélanome** (fig. 7 et 8);
- le **mélanome dit "nævus bleu malin"** (fig. 9 et 10);
- le **nævus à pénétration profonde** (fig. 11 et 12).

Toutefois, les deux derniers diagnostics différentiels du nævus bleu sont exceptionnels et correspondent le plus



Fig. 5.



Fig. 6.



Fig. 7.



Fig. 8.

Fiche pratique



Fig. 9.

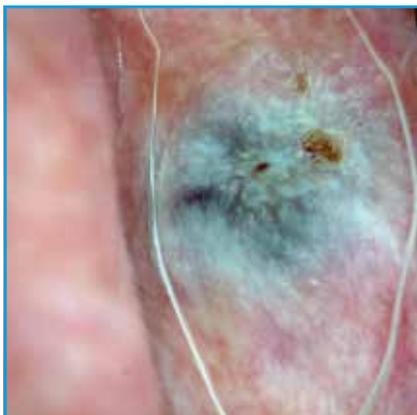


Fig. 10.



Fig. 11.



Fig. 12.

souvent à des lésions cliniquement atypiques ou évolutives, et les deux autres sont le plus souvent facilement éliminés par l'interrogatoire et/ou l'examen du reste de la peau. C'est la raison pour laquelle il n'est possible, comme dans le cas clinique introductif, de ne pas proposer une exérèse pour examen anatomopathologique d'une lésion pigmentaire à patron homogène bleuté qu'à la quadruple condition que :

- la lésion soit ancienne ;
- la lésion soit symétrique sans désordre architectural ;
- le patient n'ait pas d'antécédent de mélanome dans un territoire cutané voisin ;
- sa croissance à l'interrogatoire et éventuellement à la surveillance à court terme (M2 ou M3) ne soit pas rapide.

Lorsque les quatre conditions sont remplies, on diagnostique alors cliniquement un **nævus homogène (sans structure)** qui correspond histopathologiquement le plus souvent à un **nævus bleu**.

Notons ici que le patron homogène bleuté apparaît parfois nettement moins homogène lors de l'examen dermoscopique en lumière polarisée. Cela est lié à la visibilité de la fibrose dermique sous la forme de lignes blanches brillantes qui peuvent faire hésiter avec un patron sacculaire (fig. 13).

Bien sûr, une zone dermoscopique pigmentée peut ne constituer qu'une partie du tableau dermoscopique qui est alors bi- ou multicomposé. Nous avons vu dans la *fiche de dermoscopie n° 3* ("Le

patron multicomposé et asymétrique") que les taches pigmentées homogènes brunes, bleues ou noires sont, dans ce cas, d'autant plus suspectes si elles sont placées de manière asymétrique au sein de la lésion et/ou à proximité des bords (fig. 14).

Une zone dermoscopique homogène pigmentée correspond histopathologiquement à l'accumulation sur une large hauteur de peau d'une forte quantité de pigment. Plus le pigment est profondément situé dans le derme, comme dans un **nævus bleu** (fig. 15), plus il prendra une couleur bleue. S'il est superficiel, la couleur pourra être plus brune (jonction), voire noire (épiderme).

Les tatouages sont assez facilement éliminés par l'interrogatoire. Notons tou-



Fig. 13.

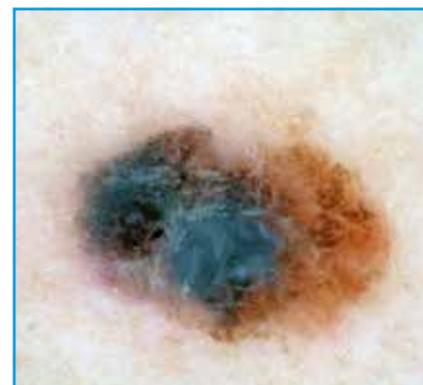


Fig. 14.

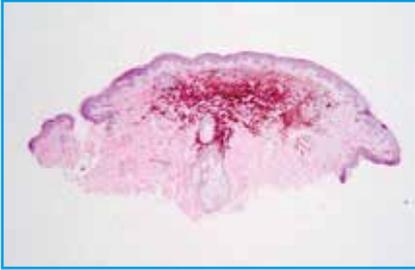


Fig. 15.

tefois que les tatouages délimitant les champs de radiothérapie peuvent ne pas être connus ou avoir été oubliés par le patient.

Les métastases pigmentées de mélanome sont dermoscopiquement indistinguables d'un nævus bleu, toutefois la découverte d'une cicatrice voire d'une lésion suspecte à proximité et/ou l'interrogatoire permettront de redresser le diagnostic. Notons ici que nombre de "mélanomes à croissance rapide de type NM" (mélanomes dits "tueurs") sont en fait probablement des métastases qui en sont cliniquement et histologiquement indistinguables.

Le nævus à pénétration profonde est en général cliniquement suffisamment atypique, le plus souvent polychrome pour attirer l'attention mais des cas très difficiles subsistent.

Le mélanome à type de "nævus bleu malin" a une prédilection pour l'extrémité céphalique. Il est acquis et cliniquement évolutif, d'où la règle de méfiance vis-à-vis des nævus bleus de découverte récente chez un adulte, en particulier sur le cuir chevelu, les oreilles ou le visage.

Pour insister à nouveau sur les faiblesses des correspondances anatomo-dermoscopiques, notons que certains nævus bleus peuvent avoir une présentation clinique atypique :

– le **patron sans structure bleu-brun** correspond le plus souvent à un nævus combiné (bleu + jonctionnel) (fig. 16) et

parfois à un nævus à pénétration profonde ;

– le patron sans structure bleu-blanc correspond souvent à un ancien nævus bleu en évolution sclérosante (fig. 17, cliché du Dr Vincent Negroni) ;

– certains nævus bleus sont retirés du fait de leur patron dermoscopique sans structure polychrome (fig. 18 et 19).

Enfin, le spectre du nævus bleu ne se limite pas aux lésions de petite taille et il comprend bien sûr aussi, entre autres,



Fig. 16.



Fig. 17.



Fig. 18.

POINTS FORTS

- Le patron homogène pigmenté n'est constitué que d'une tache pigmentée à bords flous sans aucune autre structure le plus souvent bleue.
- S'il n'y a pas d'antécédent de tatouage ou de mélanome et si la lésion est ancienne et stable, on peut avec une très bonne sécurité retenir le diagnostic de nævus bleu.
- Les principaux diagnostics différentiels sont les tatouages (en particulier ceux délimitant les champs de radiothérapie), les métastases de mélanome et le mélanome à type de "nævus bleu malin".
- Un nævus bleu d'apparition/découverte récente et/ou évolutif chez un adulte, en particulier sur l'extrémité céphalique, doit être considéré avec beaucoup de prudence.
- Certains nævus bleus ont une traduction clinico-dermoscopique atypique brun-bleu, brun-blanc ou polychrome et ne sont donc diagnostiqués qu'à l'examen histologique.

Fiche pratique



Fig. 19.



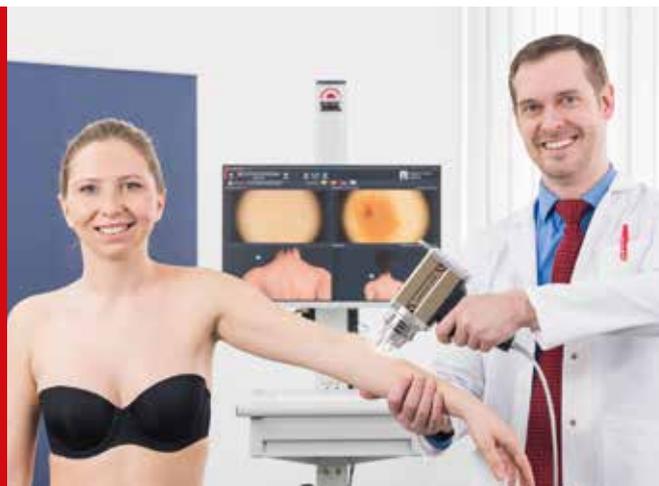
Fig. 20.

la tache bleue néonatale (“mongolique”), les nævus segmentaires de Ota et Ito et le nævus bleu agminé (**fig. 20**), mais il faut bien admettre que, dans ces cas, l’apport de l’examen dermoscopique n’est guère plus qu’illustratif.

L’auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d’intérêts concernant les données publiées dans cet article.

 **FotoFinder**[®]
La référence mondiale en imagerie cutanée.

www.fotofinder.fr



Revue générale

Détatouages difficiles

RÉSUMÉ : L'augmentation de l'incidence des personnes tatouées a pour contrepartie légitime une croissance du nombre de demandes de détatouage. Les lasers dits "Q-switched" permettent le retrait des tatouages sans cicatrices mais au prix d'un nombre de séances souvent important.

Afin d'optimiser la prise en charge, il est nécessaire de savoir identifier la difficulté de l'intervention et légitime de proposer aux patients des techniques permettant de les faire disparaître plus rapidement. Trois techniques sont actuellement disponibles pour optimiser le détatouage : la technique R20, l'utilisation concomitante d'un laser ablatif et l'utilisation de laser picoseconde.

La difficulté d'un détatouage peut également être liée à son caractère polychrome (pour lequel il est nécessaire de disposer de plusieurs longueurs d'ondes), à la possibilité de virage pigmentaire (principalement en cas de tatouages dits cosmétiques) ou encore à la possibilité d'allergie sur tatouage.



M. NAOURI

Centre de Dermatologie médicale,
Esthétique et Lasers, NOGENT-SUR-MARNE.

La prévalence des personnes tatouées en France n'est pas connue de manière exacte. Les principales études publiées sur le sujet avancent un chiffre compris entre 9 et 12 % pour la population d'Europe de l'Ouest [1] et de 22 % [2] pour la population nord-américaine. La fréquence des tatouages augmente chez les personnes jeunes, avec une incidence évaluée à 25 % entre 18 et 30 ans [1]. 28 % des jeunes tatoués regrettent leurs tatouages et 50 % consultent pour son retrait [2]. Les principaux motifs retenus sont :

- personnels, le tatouage pouvant entraîner une mésestimation de soi ;
- sociaux, en particulier dans certaines professions où ils peuvent être interdits ;
- familiaux, les signes d'une "rébellion" passée pouvant être malvenus.

La possibilité de détatouage par laser déclenché dit Quality-switched ou Q-switched a été évoquée dès la fin des années 1960 [3]. Il s'agit d'une des premières applications laser décrites chez l'homme, avant même l'article princeps de Rox Anderson sur la photothermolyse sélective qui en a établi les bases. Les lasers Q-switched ont la particularité

d'émettre sur des temps extrêmement courts, de l'ordre de la nanoseconde ou inférieurs. Ces temps d'impact, proportionnels au temps de relaxation thermique des particules d'encre, permettent la fragmentation du pigment au sein des tissus et ainsi l'effacement du tatouage au fur et à mesure des séances.

En pratique, si la technique de détatouage par laser Q-switched est maintenant bien établie, elle nécessite de la part du patient une motivation importante. En effet, le nombre de séances est souvent supérieur à 10 [2] et la nécessité de les espacer d'au moins deux mois rend *in fine* 1 à 2 ans de traitement nécessaires à l'obtention d'un résultat satisfaisant. Par ailleurs, certaines situations (tatouages multicolores ou granulome sur tatouage, par exemple) peuvent également poser problème.

Identifier les détatouages difficiles

Plusieurs éléments peuvent contribuer au pronostic péjoratif d'un détatouage. Le premier d'entre eux est la

I Revues générales

façon dont il a été réalisé. Il est classiquement admis que les tatouages professionnels sont plus délicats à retirer en raison d'une quantité d'encre plus importante et d'une profondeur de tatouage plus élevée. La couleur du tatouage est également un paramètre important. Les tatouages rouges et noirs sont ceux qui répondent le mieux au laser Q-switched classique tandis que les tatouages multicolores sont très difficiles à enlever [2]. Certaines encres, particulièrement utilisées par les esthéticiennes pour le maquillage dit "semi-permanent" – qui est d'ailleurs en soi un abus de langage, le pigment étant, comme pour tout tatouage, intradermique – sont particulièrement difficiles à retirer et présentent un risque de virage pigmentaire [4]. La taille du tatouage est aussi un élément pronostique. Il a été montré que les grands tatouages (supérieurs à 30 cm²) étaient moins bons répondeurs [2]. Enfin, les tatouages liés à une inclusion de poudre explosive présentent un risque d'explosion potentiellement génératrice de cicatrice et ne peuvent pas être traités par lasers Q-switched [4].

Hormis les caractères intrinsèques aux tatouages précédemment cités, d'autres critères pronostiques ont récemment été identifiés. Le premier d'entre eux est la localisation du tatouage : les tatouages situés sur les pieds ou les jambes sont moins bons répondeurs [2]. Le second est son ancienneté. Il a récemment été établi que, contrairement à la croyance admise, les tatouages récents sont meilleurs répondeurs que les anciens (> 3 ans) [2]. Cela peut être expliqué par le fait que les particules d'encre migrent progressivement vers la profondeur du derme et peuvent s'intégrer dans une fibrose réactionnelle tardive potentiellement considérée comme un "bouclier optique".

Enfin, un dernier élément rarement pris en compte dans le cadre du détatouage est le tabagisme. Il a été montré que les chances d'obtenir une disparition complète du tatouage

après 10 séances étaient diminuées de 70 % chez les patients fumeurs [2]. Les auteurs de l'étude rapportant ce paramètre évoquent une diminution importante des capacités de migration, de chimiotactisme et de phagocytose des polynucléaires neutrophiles et des macrophages due à la fumée de cigarette, rendant ainsi plus difficile l'évacuation des particules d'encre fragmentées.

■ Accélérer la dépigmentation

Il s'agit du principal challenge dans le traitement du détatouage. Plusieurs alternatives peuvent être proposées aux patients.

1. Méthode R20

Cette technique repose sur un postulat simple : l'impact du laser sur les particules d'encre engendre une explosion responsable de l'apparition de bulles de gaz sous la peau [5]. Ces bulles sont responsables d'un blanchiment utile au traitement car il permet d'évaluer la quantité d'énergie nécessaire (*end point*). Néanmoins, il freine l'effet du rayonnement lumineux du fait de la réflexion optique qu'il provoque.

L'idée émise lors de la description de la méthode R20 est donc d'attendre la résorption de ces bulles de gaz et la disparition du blanchiment, qui dure environ 20 minutes, pour refaire une séance de laser. Ce type de protocole, qui a soulevé l'enthousiasme lors de sa publication princeps, a malheureusement rapidement fait l'objet de critiques par sa confrontation à la pratique clinique quotidienne. Le premier reproche prévisible était celui du temps nécessaire à l'intervention : 1 heure d'attente au total pour la réalisation de 4 passages, sans compter le temps nécessaire au traitement, soit en moyenne 2 heures d'intervention. Le deuxième argument, plus pragmatique, a été celui de son efficacité réelle. La publication princeps montrait des résultats spectaculaires et un diffé-

rentiel important entre la méthode R20 et la méthode classique en un passage, avec chez un certain nombre de patients, la disparition quasi totale du tatouage en une seule séance de R20. Cela n'a pas été retrouvé en pratique clinique quotidienne. Plusieurs éléments peuvent être évoqués, outre des résultats faussés :

- l'utilisation d'un laser alexandrite pour le protocole R20, alors que la plupart des tentatives de reproduction ont été faites avec des lasers Nd:YAG beaucoup plus répandus ;

- la durée d'impulsion du laser utilisé relativement longue pour un laser Q-switched, faisant suspecter une accumulation de dommages thermiques plus qu'un véritable effet photomécanique itératif ;

- la qualité de l'encre et du tatouage, l'étude ayant été réalisée en Grèce où les protocoles de tatouage étaient peut-être différents de ceux du reste de l'Europe ou des États-Unis.

Une variante de la méthode R20 a récemment été décrite. Elle utilise l'application topique de perfluorodécane [6], un gaz soluble fluorocarbène ayant la propriété de faire disparaître le blanchiment en quelques secondes, permettant ainsi un retraitement immédiat, donc un gain de temps, mais au prix d'une augmentation du coût du traitement, la molécule proposée en patch étant relativement chère à l'achat.

2. Laser (fractionné) ablatif

La réalisation de traitements combinés est une pratique devenue courante dans le cas des traitements par lasers et techniques apparentées. Dans le cas du détatouage, plusieurs auteurs se sont intéressés à l'utilisation préalable d'un laser ablatif, CO₂ ou Erbium YAG, à fluence réduite, dans le but de réaliser une épidermabrasion. Cette épidermabrasion aurait l'intérêt de diminuer la barrière optique épidermique et ainsi de favoriser la pénétration du faisceau émis par le laser Q-switched. Elle pourrait également limiter l'apparition de bulles de

BepanthenSensiderm[®]

BAUME ÉMOLLIENT

Un bénéfice patient unique :
AU MOINS 3 MOIS SANS CRISES^{*(1)}

**EFFICACITÉ
CLINIQUEMENT
TESTÉE**

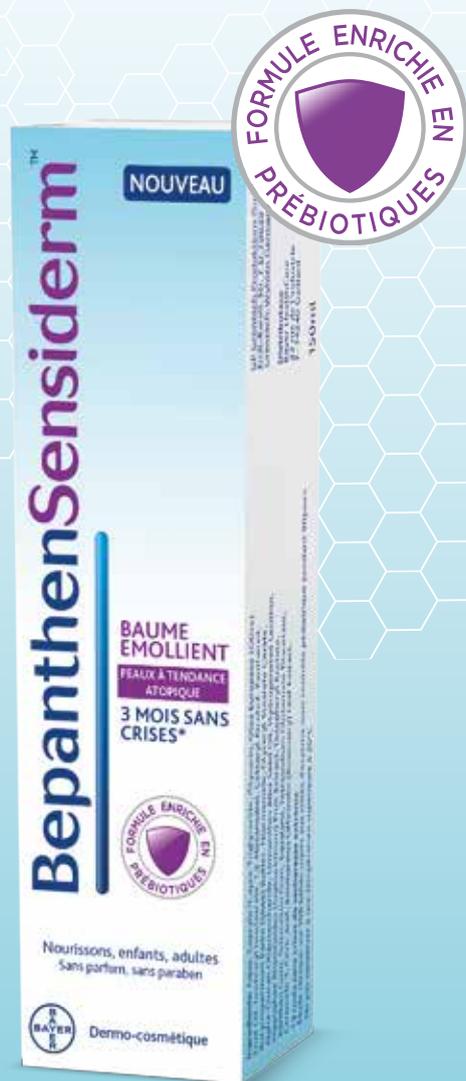
- 5 ÉTUDES CLINIQUES
- 2 PUBLICATIONS^(2,3)

***96% des enfants**
n'ont pas présenté de signe
clinique de la dermatite
atopique durant 3 mois.

**Hydratation profonde
& durable 24h⁽²⁾**



POUR TOUTE LA FAMILLE
Nourrissons, enfants, adultes



Dermo-cosmétique

L.FR.MKT.CC.02.2017.1017

⁽¹⁾ Étude clinique Bayer. IMPACT 17534 - Multicenter, two-phase exploratory clinical trial to examine efficacy and safety after openlabel topical administration of a medical device (Bepanthen[®] Itch Relief Cream) for treatment of acute flare-ups followed by topical administration of a new cosmetic Bepanthen[®] product or a cosmetic comparator in a parallelgroup, randomized, investigator-blinded care phase for skin care in the remission phase in infants with mild Atopic - Dermatitis - 2016.

⁽²⁾ Stettler H et al. A new topical panthenol-containing emollient: skin-moisturizing effect following single and prolonged usage in healthy adults, and tolerability in healthy infants. J Dermatolog Treat. 2016 Aug 22:1-7.

⁽³⁾ Stettler H et al. A new topical panthenol-containing emollient: Results from two randomized controlled studies assessing its skin moisturization and barrier restoration potential, and the effect on skin microflora. J Dermatolog Treat. 2016 Aug 2:1-8.



I Revues générales



Fig. 1 : A : tatouage résistant au laser nanoseconde (12 séances, absence de progression depuis 4 séances) ; B : juste après une séance de laser picoseconde ; C : après deux séances de laser picoseconde.

gaz (*cf. supra*) et ainsi optimiser la séance par un “pseudo-effet R20”.

Une alternative à cette technique est l'utilisation de lasers fractionnés ablatifs (CO₂ fractionné, par exemple), permettant de réaliser des micropuits de dommage thermique afin, là encore, de limiter l'apparition de bulles tout en présentant l'intérêt potentiel de favoriser l'extrusion de pigment par les micropuits ainsi réalisés [7]. Une étude menée sur un petit nombre de patients semble montrer qu'il est préférable d'utiliser le laser CO₂ fractionné après le laser Q-switched mais ces résultats restent à confirmer [8].

3. Laser picoseconde

Depuis quelques années sont apparus sur le marché des lasers dits “picosecondes” qui sont des lasers Q-switched ayant la propriété de pouvoir émettre sur des durées d'impulsion plus courtes, de l'ordre de la centaine de picosecondes (950 à 375 ps selon les dispositifs et les longueurs d'ondes) au lieu de la nanoseconde (2 000 à 50 000 ps selon les dispositifs et les longueurs d'ondes). L'avantage théorique de ces lasers est celui d'un meilleur effet photomécanique sur les microparticules d'encre, une durée d'impulsion plus courte permettant de traiter des particules plus petites.

Cet intérêt théorique des lasers picosecondes n'a malheureusement pas encore été validé par la réalisation

d'études cliniques de bonne qualité avec les dispositifs récemment commercialisés [1]. Cinq études comparatives sont actuellement disponibles sur les lasers “picosecondes” et “nanosecondes”. Trois d'entre elles (deux chez l'animal, une seule chez l'homme) ont été réalisées il y a une vingtaine d'années à l'aide de dispositifs expérimentaux non commercialisés (possiblement trop instables) et montrent une supériorité du laser picoseconde. Les deux dernières, plus récentes et utilisant un dispositif commercialisé, ne montrent, pour la première, pas de différence significative entre les lasers picosecondes et nanosecondes après deux séances, y compris dans le cas de tatouages résistants [1], et pour la seconde une discrète supériorité des lasers picosecondes [9]. La réalité, au-delà de l'argument marketing, est qu'il existe un continuum entre ces deux types de laser et qu'à longueur d'onde égale, seul un différentiel important de durée d'impulsion (potentiellement un facteur 100) entre lasers picosecondes et nanosecondes, plus que la valeur absolue de la durée d'impulsion, pourrait présenter un intérêt réel pour optimiser le détatouage.

L'utilisation des lasers picosecondes pour la réalisation d'un détatouage plus rapide est actuellement également remise en question. Ces lasers étant mieux tolérés que les lasers nanosecondes du fait de leur modalité d'émission et de l'utilisation de fluences

réduites, il avait été suggéré d'espacer les séances de 1 mois au lieu de 2 habituellement conseillés. Le rapprochement des séances, s'il n'augmente pas le risque cicatriciel, majore cependant le risque d'hypochromie et diminue l'efficacité intrinsèque de la séance : ainsi, plus les séances sont rapprochées, plus il convient d'en augmenter le nombre.

■ Tatouages colorés

1. Intérêt de la longueur d'onde

Les tatouages colorés sont les plus difficiles à traiter. Dans cette configuration, plus que la durée d'impulsion, c'est la longueur d'onde du laser qui est à prendre en compte [4]. L'arsenal des lasers Q-switched se compose actuellement de quatre longueurs d'ondes distinctes : Ruby (694 nm), Alexandrite (755 nm), Nd:YAG (1064 nm) et Nd:YAG doublés en fréquence par un cristal de KTP (532 nm), ces deux dernières longueurs d'ondes étant classiquement associées dans le même dispositif. À ces quatre longueurs d'ondes produites de manière “classique” peuvent s'ajouter des longueurs d'ondes produites par des modules de colorant intégrées dans des pièces à main spécifiques permettant d'obtenir des longueurs d'ondes aux alentours de 590 nm et 650 nm, intéressantes pour augmenter la polyvalence de certains dispositifs mais ayant l'inconvénient d'engendrer une déperdition d'énergie, limitant de



Une belle cicatrice
est une cicatrice
qui s'oublie

EXISTE EN GEL, GEL UV ET SPRAY



Appliquer en couche mince 2 fois par jour.
Plus d'informations sur : www.kelocote.fr

I Revues générales

POINTS FORTS

- Tous les tatouages sont différents et certains peuvent être très difficiles à traiter.
- Il existe des critères intrinsèques (encre et taille du tatouage) et extrinsèques (localisation, ancienneté, tabagisme) de mauvaise réponse.
- La méthode R20 consiste à réaliser quatre passages consécutifs de laser Q-switched.
- L'ajout de laser fractionné ablatif peut optimiser le traitement.
- La supériorité des lasers picosecondes sur les lasers nanosecondes est discutée.
- Certaines couleurs peuvent être difficiles à traiter et/ou présenter un risque de virage pigmentaire.
- Le laser Q-switched peut parfois engendrer une allergie sur tatouage, mais il peut également permettre de traiter cette même allergie.

fait la fluence émise. Une nouvelle longueur d'onde "titane-saphire" émettant à 785 nm uniquement disponible sur un laser picoseconde vient d'être proposée. Sa place dans le spectre électromagnétique rend voisines ses indications de celles de l'alexandrite.

Les tatouages noirs "classiques" à l'encre de Chine peuvent être traités par les trois longueurs d'ondes disponibles : 1 064 nm, 755 nm et 694 nm. Les longueurs d'ondes les plus courtes pourraient être en théorie un peu plus efficaces mais elles ont l'inconvénient d'être classiquement émises sur des durées d'impulsion plus longues, d'engendrer plus d'hypochromies et d'être moins pénétrantes. Le 1 064 nm a pour avantage de pouvoir être utilisé sur tous les phototypes.

Le 532 nm est classiquement efficace sur les pigments rouges, oranges et bruns, tandis que le 755 nm et le 694 nm permettent de traiter le vert et le bleu roi. Le pourpre et le violet répondraient mieux au 694 nm. Les autres couleurs, en particulier le jaune et surtout le blanc, sont très difficiles à traiter.

Par ailleurs, deux couleurs semblent identiques peuvent être composées de pigments totalement différents et ne pas répondre de la même manière à l'impulsion laser. Dans la plupart des cas, il est recommandé de faire un test lorsqu'on doit traiter un tatouage coloré.

2. Virages pigmentaires

Certains tatouages colorés, en particuliers ceux réalisés par les esthéticiennes – dermopigmentation, tatouages dits "semi-permanents" – peuvent causer un réel problème lors du détatouage. Ils peuvent en effet être à l'origine de phénomènes dits de virage pigmentaire, qui correspond à une modification de la couleur du tatouage. Celui-ci devient alors souvent plus foncé mais peut également se traduire par l'apparition d'une couleur totalement différente : vert, jaune, orangé...

Ce phénomène est classiquement attribué à la modification des oxydes de fer (brun rouille ferrique vers noir ferreux) et des oxydes de titane de couleur initialement blanche [4]. Il peut également être causé

par l'utilisation d'encres mélangées, la disparition d'un des pigments laissant apparaître le second pigment. Dans certains cas, en particulier lors du noircissement, un second traitement par une longueur d'onde adaptée à la nouvelle couleur peut permettre de traiter ce phénomène. Parfois, aucun laser Q-switched n'est efficace et l'on doit alors discuter d'une dermabrasion douce. Quoiqu'il en soit, face à ce type de tatouage, l'information du patient doit être sans faille et un test doit être proposé, parfois sur une zone moins visible qui aura été retatouée avec les mêmes pigments pour l'occasion, si cela est possible.

■ Allergie sur tatouage

Des phénomènes allergiques sur tatouage peuvent se produire, potentiellement causés par les pigments, les produits de leur dégradation, leur contamination ou l'addition volontaire de composés organiques [10]. Parmi les produits les plus incriminés, citons les dichromates (vert), le cobalt (bleu), le cadmium (jaune), le mercure (rouge), le nickel sulfate (contaminant), les colorants azoïques et les quinacridones (composés organiques). Les délais d'apparition de la réaction d'hypersensibilité sont très variés, pouvant aller de quelques heures à plusieurs années après le tatouage. La réaction "allergique" peut revêtir des aspects cliniques très différents : eczéma, réaction lichénoïde, pseudolymphome, urticaire, photoallergie. Une généralisation de l'éruption est possible. Une biopsie est le plus souvent nécessaire et permet d'étayer le diagnostic. L'histologie est également variable : eczéma, lichen, pseudolymphome, granulome sarcoïdo-sique ou pas...

La prise en charge de ces réactions allergiques est souvent difficile et fait classiquement appel aux traitements corticoïdes locaux ou immunosuppresseurs. L'utilisation des lasers Q-switched est discutable. Si plusieurs cas de réactions allergiques induites par le déta-

touage ont été décrits, le laser déclenché peut aussi, dans certains cas, permettre d'améliorer la prise en charge, particulièrement lorsqu'il est associé au laser CO₂ fractionné [11].

BIBLIOGRAPHIE

1. PINTO F, GROSSE-BÜNING S, KARSAI S *et al.* Nd:YAG (1064-nm) picosecond laser vs. Nd:YAG (1064-nm) nanosecond laser in tattoo removal: A randomized controlled single-blind clinical trial. *Br J Dermatol*, 2017;176:457-464.
2. BENCINI PL, CAZZANIGA S, TOURLAKI A *et al.* Removal of tattoos by q-switched laser: variables influencing outcome and sequelae in a large cohort of treated patients. *Arch Dermatol*, 2012; 148:1364-1369.
3. GOODMAN L, WILSON RG, HORNBY P *et al.* Radiation from a Q-switched ruby laser. Effect of repeated impacts of power output of 10 megawatts on a tattoo of man. *J Invest Dermatol*, 1965;44:69-71.
4. KENT KM, GRABER EM. Laser tattoo removal: a review. *Dermatol Surg*, 2012;38:1-13.
5. KOSSIDA T, RIGOPOULOS D, KATSAMBAS A *et al.* Optimal tattoo removal in a single laser session based on the method of repeated exposures. *J Am Acad Dermatol*, 2012;66:271-277.
6. REDDY KK, BRAUER JA, ANOLIK R *et al.* Topical perfluorodecalin resolves immediate whitening reactions and allows rapid effective multiple pass treatment of tattoos. *Lasers Surg Med*, 2013;45:76-80.
7. WEISS ET, GERONEMUS RG. Combining fractional resurfacing and Q-switched ruby laser for tattoo removal. *Dermatol Surg*, 2011;37:97-99.
8. NAOURI M. Détatouage par traitement combiné Laser Q-Switched/CO₂ fractionné: étude comparative vs Laser Q-Switched seul et analyse de l'impact de l'ordre ans lequel sont réalisés les traitements Laser. *Ann Dermatol Venereol*, 2014;141:S68-S69.
9. LORGEOU A, PERRILLAT Y, GRAL N *et al.* Comparison of two picosecond lasers to a nanosecond laser for treating tattoos: a prospective randomized study on 49 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017 Jul 31. doi: 10.1111/jdv.14492. [Epub ahead of print]
10. KHUNGER N, MOLPARIYA A, KHUNGER A. Complications of Tattoos and Tattoo Removal: Stop and Think Before you ink. *J Cutan Aesthet Surg*, 2015;8:30-36.
11. IBRAHIMI OA, SYED Z, SAKAMOTO FH *et al.* Treatment of tattoo allergy with ablative fractional resurfacing: a novel paradigm for tattoo removal. *J Am Acad Dermatol*, 2011;64:1111-1114.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Nouveaux résultats d'une enquête Lilly

À l'occasion du 26^e Congrès de l'EADV organisé à Genève du 13 au 15 septembre, Eli Lilly and Company a présenté les nouveaux résultats de l'enquête menée dans 9 pays d'Europe et au Canada auprès de 1 457 patients souffrant de psoriasis modéré à sévère.

Les résultats montrent que l'impact du psoriasis (mesuré sur une échelle en 10 points où 10 correspond à un impact très élevé), qui s'exerce sur tous les aspects de la vie quotidienne (relations sociales, professionnelles et familiales, ainsi que relations de couple et intimes), augmente considérablement en fonction des comorbidités (par exemple, dépression, asthme et arthrite psoriasique), de la localisation des symptômes (par exemple, torse, mains, pieds, zones génitales) et du pourcentage de surface corporelle touchée. La présence de psoriasis sur les zones génitales, notamment, accroît significativement l'impact de cette pathologie sur les relations en général et intimes en particulier entre partenaires. De la même manière, la présence de symptômes sur plus de 10 % de la surface corporelle a augmenté de manière significative l'impact du psoriasis sur la vie quotidienne.

Par ailleurs, bien que des objectifs thérapeutiques aient été définis pour deux tiers (67,2 %) de ces patients, la satisfaction modérée qu'ils rapportent dans des domaines clés tels que l'amélioration globale de la peau, ainsi que la rapidité et la durée de l'effet du traitement, suggère qu'ils s'accommodent de résultats inférieurs à leurs attentes.

J.N.

D'après un communiqué de presse des Laboratoires Lilly.

TRAITER

une pathologie
impactant la qualité
de vie.

Acnés sévères (telles que acné
nodulaire, acné conglobata ou
acné susceptible d'entraîner
des cicatrices définitives)
résistantes à des cures
appropriées de traitement
classique comportant des
antibiotiques systémiques
et un traitement topique.

ACCOMPAGNER

chaque médecin grâce à des outils
d'aide à la prescription.

SÉCURISER

la prise en charge
de chaque patient.

Pierre Fabre Dermatologie, fort de son expérience, met
toute son expertise au service des praticiens et des
patients pour une prise en charge et un accompagnement
adaptés des acnés sévères** avec :

- un protocole spécifique à chaque patient de 5 à 40 mg,
- des outils d'aide au dialogue et d'accompagnement du patient,
- des supports d'aide à la prise en charge et à la gestion des
risques pour le praticien,
- un service d'assistance et d'information médicale.

CURACNÉ[®] Gé* 5,10,20mg

CURACNÉ[®] 40mg

Isotrétinoïne

Agir ensemble

Avant de prescrire et/ou délivrer,

consulter la place de ce produit dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr

Ce médicament est soumis à un PGR. Dans le cadre de sa prescription, consultez les outils de minimisation des risques.

Ce médicament est tératogène. Dans le cadre du programme de prévention de la grossesse, une contraception efficace est obligatoire.

Pour plus d'informations sur le produit veuillez consulter la base de données publique des médicaments sur : <http://base-donnees-medicaments.gouv.fr>

Médicament inscrit au répertoire des génériques. Lors de la substitution, consultez la liste des excipients à effet notoire figurant sur l'emballage ainsi que le répertoire des génériques pour prendre connaissance des mises en garde éventuelles y figurant.

* Cette spécialité est un générique de Roaccutane - 5 mg, 10 mg, 20 mg
- capsule molle. Excipient à effet notoire : huile de soja.

** se reporter à l'indication

Revue générale

Prescription de l'isotrétinoïne en 2017

RÉSUMÉ : L'isotrétinoïne orale est un rétinoïde indiqué en deuxième intention dans le traitement de l'acné sévère (acné nodulaire, acné *conglobata* ou acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives), lorsque les traitements classiques comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique n'ont pas été efficaces.

Les effets secondaires possibles sont la tératogénicité lors de l'exposition au cours d'une grossesse, les troubles lipidiques et hépatobiliaires, la photosensibilité et la sécheresse oculaire. L'association à la survenue de troubles psychiatriques ou de maladies inflammatoires du tube digestif est controversée. Le respect des règles de prescription est impératif pour conserver l'isotrétinoïne dans l'arsenal thérapeutique de l'acné.



F. BALLANGER-DESOLNEUX
Cabinet de Dermatologie, TALENCE.

L'acné est une pathologie multifactorielle qui constitue le premier motif de consultation en dermatologie libérale. Les tableaux cliniques sont très variés. La fréquence des formes modérées à sévères d'acné est évaluée entre 20 et 35 % en fonction des études. Dans ces cas, l'isotrétinoïne est le seul traitement véritablement efficace. Malgré ses effets secondaires potentiels, elle améliore significativement la qualité de vie des patients.

Prescription d'isotrétinoïne : pour qui ?

L'isotrétinoïne orale est un rétinoïde indiqué en deuxième intention dans le traitement de l'acné sévère (acné nodulaire, acné *conglobata* ou acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives), lorsque les traitements classiques comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique n'ont pas été efficaces.

Le degré de sévérité de l'acné s'apprécie en fonction du nombre de lésions, de leur caractère inflammatoire ou non, de la présence de nodules, de l'étendue des lésions sur la surface cutanée, de l'importance des cicatrices et de la réponse

aux traitements déjà prescrits. Selon l'échelle d'évaluation clinique de l'acné, l'échelle GEA (*Global Evaluation Acne*), l'acné sévère correspond aux grades 4 (*fig. 1*) et 5 (*fig. 2*).

Les recommandations européennes ne permettent pas d'utiliser l'isotrétinoïne en première ligne. Cependant, la mise en route trop tardive de l'isotrétinoïne est souvent associée à un risque cicatriciel



Fig. 1 : Acné sévère.

I Revues générales



Fig. 2 : Acné très sévère.



Fig. 3 : Cicatrices d'acné.

plus élevé (fig. 3). Ainsi, en cas d'acné de grade 5, un consensus professionnel se dégage pour proposer d'emblée l'isotrétinoïne *per os*.

L'isotrétinoïne est un tératogène puissant, provoquant des malformations graves chez l'enfant à naître après une exposition pendant la grossesse. Ainsi, l'isotrétinoïne ne doit jamais être utilisée chez les femmes enceintes. Chez

les femmes en âge de procréer, une contraception efficace est indispensable.

Prescription d'isotrétinoïne : par qui ?

Compte tenu du caractère tératogène de l'isotrétinoïne, un programme de prévention des grossesses (PPG) est en place depuis 1997 en France et une surveillance spécifique est assurée depuis sa commercialisation.

Deux études récentes, réalisées à partir des données de l'Assurance Maladie, ont mis en évidence un respect insuffisant des conditions de prescription et de délivrance. En conséquence, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a décidé de restreindre dorénavant la prescription initiale de l'isotrétinoïne orale aux dermatologues. Les renouvellements de prescription peuvent toutefois être effectués par tout médecin [1].

Nombre de prescriptions d'isotrétinoïne

Le nombre d'initiations d'un traitement par isotrétinoïne orale a baissé de 44,1 % entre 2007 et 2011. Les données actualisées au 31 décembre 2013 montrent une rupture de tendance à partir de 2012, avec une stabilisation du nombre d'initiations. Depuis 2012, le nombre annuel de sujets initiant un traitement par isotrétinoïne orale en France est stable et peut être estimé à environ 60 000 [2].

Mécanismes d'action et effets secondaires

L'isotrétinoïne a de multiples mécanismes d'action : action sébosuppressive (par apoptose des sébocytes et diminution de la production de sébum), action anti-inflammatoire (par inhibition du récepteur TLR2 [*Toll-like receptor*] et diminution de la produc-



Fig. 4 : Paronychies sous isotrétinoïne.

tion de cytokines pro-inflammatoires en réponse à *P. acnes*) et inhibition de certaines hormones impliquées dans la pathogénie de l'acné.

Les effets secondaires mentionnés sont la tératogénicité lors de l'exposition au cours d'une grossesse, les troubles psychiatriques, les troubles lipidiques et hépatobiliaires, la photosensibilité et la sécheresse oculaire. Plus rarement, des paronychies sont possibles, liées à de fortes doses d'isotrétinoïne (fig. 4). Cela s'expliquerait par l'accumulation de squames sur les rebords unguéaux, qui agiraient comme des corps étrangers entraînant inflammation et tissu de granulation. Par ailleurs, la fragilité de l'ongle favoriserait la formation d'épérons unguéaux qui, par traumatisme des tissus périunguéraux, majoreraient l'inflammation [3].

Modalités de prescription et recommandations

Avant la mise en route du traitement, il convient de vérifier l'absence de contre-indication et de rechercher des antécédents psychiatriques personnels ou familiaux. Le patient doit être informé de la longueur du traitement, des effets secondaires possibles, de la nécessité d'un suivi biologique et d'une contraception indispensable chez les jeunes femmes. Un carnet d'information doit lui être remis.



ACNÉ SÉVÈRE

Acnés sévères (telles que acné nodulaire, acné conglobata ou acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives) résistantes à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique.



L'EFFICACITÉ QUI CHANGE TOUT



Procuta® Gé 5, 10, 20 mg sont des génériques de Roaccutane, 5, 10, 20 mg, capsule molle. Procuta® 40 mg n'est pas un générique.

Excipients à effet notoire : huile de soja, huile de soja partiellement hydrogénée.

Médicaments inscrits au Répertoire des génériques. Lors de la substitution, consultez la liste des excipients à effet notoire figurant sur l'emballage ainsi que le Répertoire des génériques pour prendre connaissance des mises en garde éventuelles y figurant.

Primo-prescription restreinte aux dermatologues, médicament tératogène, contraception efficace obligatoire, surveillance particulière au cours du traitement.



Procuta® est soumis à un plan de gestion des risques.

Avant toute prescription ou délivrance, consultez les outils de minimisation des risques visant à vous apporter des informations sur la minimisation des risques importants identifiés : de tératogénicité et exposition au médicament pendant la grossesse, de survenue de troubles psychiatriques, de survenue de troubles lipidiques, d'augmentation des transaminases et d'hépatite. Vous devez remettre aux patients les documents qui leur sont destinés. N'oubliez pas de compléter les outils nécessaires à l'initiation ou au suivi du traitement.

Consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur la base de données publique des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

16/04/69316-49/PM/001 - 8410108 - 04/2016

I Revues générales

La dose initiale est de 0,5 mg/kg/jour, avec augmentation progressive possible en fonction de la tolérance clinique et biologique jusqu'à 1 mg/kg/jour. La survenue d'une aggravation en début de traitement est possible et doit être expliquée au patient.

En cas d'acné très rétentive, l'isotrétinoïne doit être débutée à des doses plus faibles (0,2 à 0,3 mg/kg) pour réduire le risque d'exacerbation sévère (acné *fulminans*). L'association à des extractions de comédons (nettoyage de peau dermatologique) avant la mise en route de l'isotrétinoïne permet de limiter ce risque. Néanmoins, en cas de poussée inflammatoire sévère en début de traitement, une corticothérapie orale peut être débutée, parfois associée à une diminution de la dose d'isotrétinoïne. Un suivi régulier en consultation est indispensable pendant toute la durée du traitement pour évaluer l'efficacité, la tolérance et adapter les doses.

Chez les sujets féminins, le programme de prévention des grossesses prévoit que la prescription et la délivrance se feront uniquement sur présentation du carnet-patiente et dans les conditions suivantes :

- recueil de l'accord de soins et de contraception et remise du carnet-patiente complété avant la première prescription ;
- réalisation d'un test de grossesse en laboratoire avec résultat négatif dans les 3 jours précédant chaque prescription et 5 semaines après la fin du traitement ;
- ordonnance limitée à 1 mois de traitement ;
- délivrance dans les 7 jours suivant la prescription ;
- délivrance après vérification de l'ensemble des mentions obligatoires devant figurer sur le carnet-patiente (formulaire d'accord de soins et de contraception complété et signé par la patiente, date et résultat du test de grossesse sérologique négatif) ;
- mention de la date de délivrance sur le carnet-patiente.

Actualisation des documents associés à la prescription d'isotrétinoïne

Afin d'accompagner les médecins, les pharmaciens et les patient(e)s dans la prescription, la délivrance et le suivi du traitement, les documents de minimisation des risques ont été actualisés :

- un guide du médecin pour la prescription ;
- un guide du pharmacien pour la délivrance ;
- un nouveau formulaire d'accord de soins et de contraception pour la patiente ;
- des brochures d'information destinées aux hommes et aux femmes traités par isotrétinoïne orale ;
- le carnet-patiente de suivi pour les femmes.

De nouvelles mesures de minimisation des risques ont été mises en place récemment, avec notamment dans le guide du médecin :

- un courrier de liaison entre le dermatologue et le médecin traitant (et/ou le médecin en charge de la contraception) pour l'informer de la mise sous traitement d'un(e) patient(e) et pour l'accompagner dans le bon usage en termes de surveillance clinique et biologique ;
- un outil d'aide au dialogue entre le prescripteur et le patient concernant le risque potentiel de troubles psychiatriques.

Dose cumulée

Selon les recommandations, une dose cumulée de 120-150 mg/kg d'isotrétinoïne est nécessaire à atteindre pour limiter les risques de rechute d'acné. Il a été démontré que la poursuite du traitement au-delà de cette dose cumulée n'entraînait aucun bénéfice supplémentaire notable. Mais ces données sont basées sur des études de faible puissance où sont incluses à la fois des acnés nodulo-kystiques sévères et des acnés modérées à sévères [4].

L'étude rétrospective sur 6 ans de Rademaker a repris les réponses cliniques de 1 453 patients sous isotrétinoïne. Les doses journalières variaient de 10 mg par semaine à 1,1 mg/kg/jour. Les doses cumulées allaient de 1 à plus de 300 mg/kg et la durée du traitement allait de 8 semaines à 5 ans. La rechute d'acné était définie par la nécessité de faire une nouvelle cure d'isotrétinoïne. Les résultats montraient que les patients nécessitant une seconde cure étaient majoritairement des femmes, avaient reçu une dose journalière plus élevée (0,71 vs 0,58 mg/kg) et avaient reçu une dose cumulée plus élevée (126 vs 101 mg/kg). L'isotrétinoïne induit une apoptose des glandes sébacées et c'est la durée de cet effet qui est importante. Après une cure à 1 mg/kg/jour, les glandes sébacées mettent plusieurs mois à se régénérer. Des doses plus faibles induisent une faible apoptose sébacée mais, grâce à une prise prolongée, il n'y aurait pas de réduction de l'effet clinique. Ainsi, chaque traitement est individuel. Plus que la dose journalière ou la dose cumulée, il apparaît important que le traitement soit poursuivi plus de 2 mois après la disparition de l'acné pour limiter les risques de rechute [5].

Néanmoins, cela est à moduler en fonction des patients et de certains facteurs prédictifs de rechute : antécédents familiaux d'acné, association à des anomalies hormonales telles qu'un syndrome des ovaires polykystiques, atteinte du tronc, importance du nombre de comédons.

Modalités de prise

L'administration de l'isotrétinoïne se fait classiquement en une prise le soir au cours d'un repas. Les effets cliniques et biologiques de l'administration de l'isotrétinoïne en deux prises par jour ont été étudiés : l'amélioration clinique était significative dans les deux cas. En revanche, les effets secondaires biologiques étaient significativement moins

Acnés sévères (telles que acné nodulaire, acné conglobata ou acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives) résistantes à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique.

Il s'agit d'un traitement de 2nd intention après échec du traitement classique bien mené pendant 3 mois et avec une bonne observance. ⁽¹⁾

ACNÉTRAIT[®]

Isotrétinoïne

Conditions de prescription d'Acnétrait[®] (isotrétinoïne) :

- la prescription initiale de l'isotrétinoïne orale est réservée aux dermatologues
- la prescription peut être renouvelée par tout médecin

Excipients à effet notoire :

- Acnétrait[®] Gé 5 mg : huile de soja, sorbitol (E420)
- Acnétrait[®] Gé 10 mg et 20 mg : huile de soja, huile de soja partiellement hydrogénée, sorbitol, rouge cochenille A (E124)
- Acnétrait[®] 40 mg : huile de soja, sorbitol, jaune orangé S (E110)

Acnétrait[®] Gé 5 mg, 10 mg et 20 mg, capsule molle, sont des génériques de Roaccutane[®] 5 mg, 10 mg, 20 mg, capsule molle.

Médicaments inscrits au répertoire des génériques. Lors de la substitution, consultez la liste des excipients à effet notoire figurant sur l'emballage ainsi que le répertoire des génériques pour prendre connaissance des mises en garde éventuelles y figurant.

Médicament **TÉRATOGENE** : dans le cadre du Programme de Prévention de la Grossesse une contraception efficace est obligatoire.

Pour plus d'informations sur ce médicament, consulter la base de données publique des médicaments à l'adresse suivante : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

(1) Avis de la Commission de la Transparence du 1^{er} juillet 2015.



INSPIRÉ PAR VOUS,
DÉVELOPPÉ PAR NOUS.

I Revues générales

POINTS FORTS

- L'isotrétinoïne orale est indiquée en deuxième intention dans le traitement de l'acné sévère (acné nodulaire, acné *conglobata* ou acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives), lorsque les traitements classiques comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique n'ont pas été efficaces.
- La prescription initiale d'isotrétinoïne est restreinte aux dermatologues mais le renouvellement peut être fait par tout médecin
- Les prescriptions d'isotrétinoïne à des femmes en âge de procréer doivent se limiter à 30 jours de traitement et la poursuite du traitement nécessite une nouvelle prescription. Celle-ci est subordonnée à l'obtention d'un résultat négatif de test de grossesse, qui doit être réalisé tous les mois, dans les 3 jours précédant la prescription.
- À ce jour, le lien entre la prise d'isotrétinoïne et la survenue de troubles psychiatriques n'est pas établi au niveau d'une population de patients ; cela n'élimine pas un risque individuel.
- À ce jour, il n'y a pas de lien de causalité établi entre isotrétinoïne et MICI.

fréquents chez les patients séparant la dose en deux prises [6].

■ Suivi biologique

Le traitement par isotrétinoïne orale peut modifier les taux de lipides sanguins (cholestérol, triglycérides) et les taux d'enzymes hépatiques (transaminases) Un suivi biologique de ces paramètres est donc classiquement proposé à 1 mois puis tous les 3 mois.

Lee *et al.* se sont intéressés à la fréquence de survenue d'anomalies biologiques sous traitement par isotrétinoïne. Les auteurs ont répertorié les études cliniques incluant des patients acnéiques de 9 à 35 ans traités par isotrétinoïne à la dose de 40 mg par jour ou plus pendant au moins 4 semaines, sans autre traitement associé. Cette méta-analyse montre que, dans la majorité des études, il n'est pas observé d'élévation significative du

cholestérol total, HDL-C, LDL-C, triglycérides ni des enzymes hépatiques.

Au regard de ces résultats, il semble qu'un monitoring biologique plus espacé que ce que nous faisons classiquement serait suffisant : il est proposé de faire un contrôle du bilan biologique après 2 mois d'isotrétinoïne et, dans le cas de normalité, le suivi est à adapter à chaque patient en fonction des antécédents, du contexte de prise de médicaments hépatotoxiques et d'estroprogestatifs [7].

■ Association aux anti-H1

Une étude randomisée comparative a inclus 40 patients ayant une acné modérée : 20 patients traités par 20 mg d'isotrétinoïne et 20 patients traités par 20 mg d'isotrétinoïne + 5 mg de desloratadine pendant 12 semaines. Les résultats montraient une diminution significative du nombre total de lésions, du nombre de

lésions inflammatoires et du nombre des lésions rétentionnelles dans le groupe traité par anti-H1 par rapport au groupe témoin. Il était observé moins de poussées inflammatoires dans le groupe traité par anti-H1.

La desloratadine réduirait l'inflammation et la production sébacée, et pourrait avoir un effet synergique et minimiser les effets secondaires de l'isotrétinoïne. Cependant, les effectifs de l'étude sont faibles et il s'agit de petites doses d'isotrétinoïne. Des études complémentaires sont donc nécessaires pour confirmer ce résultat [8].

Effets secondaires controversés

1. Dépression et idées suicidaires

La dépression est plus fréquente chez les patients acnéiques. L'acné en soi est un facteur de risque d'anxiété et de dépression. Les études réalisées ces dernières années en dermatologie concluent que l'isotrétinoïne, utilisée chez des patients présentant une acné modérée à sévère, améliore les symptômes dépressifs et anxieux. En effet, l'amélioration de l'acné par l'isotrétinoïne améliore la qualité de vie et donc les symptômes psychiatriques.

Cependant, du point de vue des psychiatres, l'isotrétinoïne a un effet reconnu sur le métabolisme cérébral. Notamment, une réduction significative du métabolisme orbitofrontal (région associée à la dépression) a été observée après 4 mois de traitement par isotrétinoïne. Il existe probablement une susceptibilité personnelle à prendre en compte, en recherchant des antécédents familiaux de syndromes dépressifs ou de bipolarité ou des antécédents personnels de dépression. Par ailleurs, il existe un lien entre la réduction du métabolisme orbitofrontal et les céphalées sous traitement. Ainsi, les sujets présentant des céphalées sous isotrétinoïne seraient plus susceptibles

Acnés sévères (telles que acné nodulaire, acné conglobata ou acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives) résistantes à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique.

NOUVELLES CONDITIONS DE PRESCRIPTION de **Contracné** (isotrétinoïne)

- La prescription initiale de l'isotrétinoïne orale est réservée aux dermatologues
- La prescription peut être renouvelée par tout médecin

Comme
son nom
l'indique...

Contracné Isotrétinoïne

EXCIPIENTS À EFFET NOTOIRE

- ▶ Contracné G_é 5 mg : huile de soja, sorbitol (E420)
- ▶ Contracné G_é 10 mg et 20 mg : huile de soja, huile de soja partiellement hydrogénée, sorbitol, rouge cochenille A (E124)
- ▶ Contracné 40 mg : huile de soja, sorbitol, jaune orangé 5 (E110)
- ▶ Contracné G_é 5 mg, 10 mg et 20 mg, capsule molle, sont des génériques de Roaccutane 5 mg, 10 mg, 20 mg, capsule molle. Médicaments inscrits au Répertoire des génériques. Lors de la substitution, consultez la liste des excipients à effet notoire figurant sur l'emballage ainsi que le Répertoire des génériques pour prendre connaissance des mises en garde éventuelles y figurant.
- ▶ Contracné 40 mg, capsule molle, n'est pas un générique.
- ▶ Place dans la stratégie thérapeutique⁽¹⁾ :
Grade 3 (acné moyenne) et 4 (acné sévère) : en cas d'échec à 3 mois d'un traitement de 1^{ère} intention bien mené.
Grade 4 (acné sévère) : avant 3 mois en cas d'échec d'un traitement de première intention en cas de risque cicatriciel important ou en cas de récurrence rapide.
Grade 5 (acné très sévère) : en 1^{ère} intention.

Médicaments tératogènes nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Pour les femmes en âge de procréer, voir le Programme de Prévention de la Grossesse.

Pour une information complète, consultez les RCP disponibles sur la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>).

(1) Recommandations de bonne pratique de prise en charge de l'acné de la Société Française de Dermatologie (labellisées par la HAS - disponibles sur le site internet : www.sfdermato.org).



Laboratoires Baileul - 264 rue du Faubourg Saint Honoré 78008 Paris - 01 56 33 11 11 - vigilances@baileul.com

L'approche d'un spécialiste en dermatologie
Expert de la peau

Votre Vie, Notre Essentiel

I Revues générales

de développer des troubles psychiatriques tels qu'une dépression [9].

À ce jour, le lien entre la prise d'isotrétinoïne et la survenue de troubles psychiatriques n'est donc pas établi au niveau d'une population de patients. Cela n'élimine pas un risque individuel indétectable par les études, comme en témoignent certains cas rapportés et une étude d'imagerie fonctionnelle.

Une surveillance neuropsychique des patients est donc indispensable sous traitement par isotrétinoïne. En pratique, il convient, à chaque consultation, de rechercher un changement de comportement. Les céphalées pourraient constituer un signe d'alerte. Le remplissage du score ADRS (*Adolescent depression rating scale*) à chaque consultation constitue une aide précieuse [10].

2. Maladies inflammatoires du tube digestif (MICI)

Le lien entre acné et MICI a été soulevé. Les études épidémiologiques réalisées à ce sujet mettent en évidence une relation temporelle compatible (c'est-à-dire que la prise d'isotrétinoïne précède la survenue de la MICI). Cependant, il existe le plus souvent un début insidieux avec des symptômes de MICI existant bien avant que le diagnostic soit posé. Pris dans leur ensemble, les résultats des différentes études cas-témoins et de cohorte ne montrent pas, à ce jour, de lien de causalité entre isotrétinoïne et risque de MICI [11, 12]. La prescription d'isotrétinoïne est donc possible chez un patient ayant une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique (RCH), en accord avec le gastroentérologue et avec augmentation progressive des doses.

■ Isotrétinoïne et chirurgie

Le nombre de patients sous isotrétinoïne et souhaitant ou nécessitant un geste chirurgical, parfois à visée esthétique, a augmenté ces dernières

années. Selon la revue de la littérature de Ungarelli *et al.*, même si l'isotrétinoïne interfère probablement avec la cicatrisation, il n'a pas été rapporté de troubles de la cicatrisation cutanée. Le risque semble donc faible, voire absent. Il n'a pas été rapporté d'augmentation du risque d'infection du site opératoire. Cependant, une attention particulière doit être apportée dans le cas de chirurgie relative à l'appareil musculo-squelettique. L'isotrétinoïne peut entraîner des dommages musculaires et le risque de nécrose est significativement augmenté. Un arrêt de l'isotrétinoïne 30 jours avant la chirurgie est recommandé [13].

Concernant, la chirurgie ophtalmologique, il est clairement contre-indiqué de pratiquer une chirurgie réfractive par laser (Lasik) sous isotrétinoïne : un délai de 6 mois après l'arrêt du traitement est recommandé [14].

■ Conclusion

L'isotrétinoïne est un traitement efficace de l'acné sévère, que le dermatologue ne doit pas avoir peur de prescrire en respectant les recommandations. Il convient de ne pas minimiser l'importance de l'acné auprès du patient, car le retentissement en matière de qualité de vie est souvent majeur. La guérison des acnés sévères par l'isotrétinoïne se traduit le plus souvent par une amélioration de l'image de soi et des conséquences psychologiques qui découlent de l'acné.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANSM. À propos de l'isotrétinoïne orale. Questions/Réponses. Novembre 2015.
2. ANSM. Étude des prescriptions d'isotrétinoïne orale en France. Période 2007-2013.
3. FIGUEIRAS DA, RAMOS TB, MARINHO AK *et al.* Paronychia and granulation tissue formation during treatment with isotretinoin. *An Bras Dermatol*, 2016;91:223-225.

4. TAN J, KNEZEVIC S, BOYAL S *et al.* Evaluation of evidence for acne remission with oral isotretinoin cumulative dosing of 120-150 mg/kg. *J Cutan Med Surg*, 2016;20:13-20.
5. RADEMAKER M. Making sense of the effects of the cumulative dose of isotretinoin in acne vulgaris. *Int J Dermatol*, 2016;55:518-523.
6. AHMAD HM. Analysis of clinical efficacy, side effects and laboratory changes among patients with acne vulgaris receiving single versus twice daily dose of oral isotretinoin. *Dermatol Ther*, 2015;28:151-157.
7. LEE YH, SHARNITZ TP, MUSCAT J *et al.* Laboratory monitoring during isotretinoin therapy for acne: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*, 2016;152:35-44.
8. LEE HE, CHANG IK, KIM CD *et al.* Effect of antihistamine as an adjuvant treatment of isotretinoin in acne: a randomized, controlled comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28:1654-1660.
9. LUDOT M, MOUCHABAC S, FERRERI F. Interrelationships between isotretinoin treatment and psychiatric disorders: depression, bipolar disorder, anxiety, psychosis and suicide risks. *World J Psychiatry*, 2015;5:222-227.
10. MISERY L, FETON-DANOU L, CONSOLI A *et al.* Isotrétinoïne et dépression à l'adolescence. *Ann Dermatol Venereol*, 2012;139:118-123.
11. COUGHLIN SS. Claryfying the purported association between isotretinoin and inflammatory bowel disease. *J Environ Health Sci*, 2015;1. doi: 10.15436/2378-6841.15.007.
12. RACINE A, CUERQ A, BIJON A *et al.* Isotretinoin and risk of inflammatory bowel disease: a French nationwide study. *Am J Gastroenterol*, 2014;109:563-569.
13. UNGARELLI LF, HETEM CM, FARINA JUNIOR JA. Is It Safe to Operate on Patients Taking Isotretinoin? *Aesthetic Plast Surg*, 2016;40:139-148.
14. MALIK M, SIMPSON RC, VARMA S. Isotretinoin as contraindication. *BMJ*, 2011;342:d3353.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Revue générale

L'échographie cutanée

RÉSUMÉ : Au mieux réalisée par le praticien lui-même, l'échographie cutanée (EC) est un examen rapide et non invasif pour prolonger l'examen clinique en explorant la peau dans son épaisseur. Elle permet d'éviter les biopsies dans certaines situations, voire de mesurer des paramètres *in vivo* inaccessibles autrement. L'échographie cutanée haute résolution (ECHR) est la technique de choix pour explorer le derme.

Après quelques considérations d'ordre général, nous détaillerons les situations cliniques où l'EC cutanée est la plus pertinente.



J.-Ph. ARNAULD
Service de Dermatologie,
CHU d'AMIENS.

La dermatologie est par essence une discipline clinique. Il existe peu de dispositifs non invasifs permettant de prolonger facilement l'examen clinique et d'affiner un diagnostic rapidement. La dermoscopie en est un, qui s'est largement répandu dans notre pratique quotidienne. L'échographie cutanée (EC) en est un autre. Notons en avant-propos que tous partagent un apprentissage long de l'utilisation de l'appareil et de la sémiologie propre à chaque technique.

L'échographie cutanée ne s'est pas autant répandue en dermatologie que dans d'autres spécialités en raison de la rentabilité de l'examen clinique, du recours aisé à l'analyse histologique et de la disponibilité limitée des appareils permettant l'exploration des structures cutanées avec une résolution suffisante (*cf. infra*).

Les explorations vasculaire et ganglionnaire, bien que faisant partie intégrante de la pratique dermatologique courante, ne seront pas traitées, ne répondant pas à la définition de l'EC *stricto sensu*.

Quelques considérations techniques

De tous les paramètres techniques pour définir la formation d'une image

échographique (Doppler, puissance, harmoniques...), la fréquence est la plus importante à comprendre dans cet exposé. Plus la fréquence d'émission des ultrasons par la sonde est élevée, meilleure sera la résolution spatiale (la taille des pixels sera plus petite, donc la résolution de l'image sera plus élevée), mais plus les ultrasons seront atténués en profondeur. Il faut donc choisir entre une image grossière en profondeur ou détaillée en surface. Les progrès techniques tendent à atténuer cette dichotomie. Par exemple :

- 1-5 MHz : exploration des organes intra-abdominaux (foie, arbre urinaire);
- 10-18 MHz : exploration de la thyroïde, de l'appareil locomoteur, des ganglions superficiels, de la peau.

1. Échographie cutanée haute résolution (ECHR)

L'exploration cutanée s'accommodera de ne pas explorer les structures en profondeur, et ce sont donc les sondes à fréquence élevée (25, 50, 100 MHz) qui seront choisies. À l'heure actuelle, ces sondes ne sont disponibles que sur des appareils dédiés, qui ne pourront en revanche pas explorer les trajets vasculaires ni les aires ganglionnaires dans une optique de rentabilité maximale de la machine. Les appareils polyvalents ne disposent pas de sonde au-delà de

I Revues générales

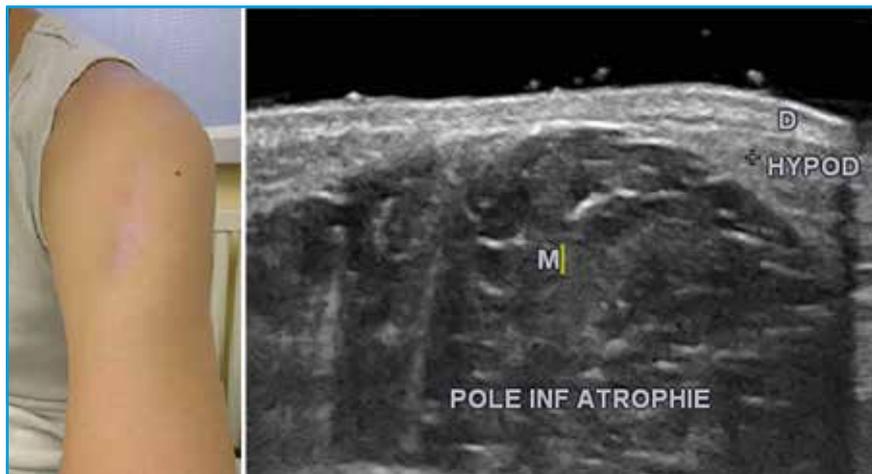


Fig. 1 : Lipoatrophie linéaire cicatricielle. Le muscle (M) vient au contact du derme (D) dans la zone où l'hypoderme (HYPOD) a disparu (image réalisée avec une sonde de 14 MHz).

18-20 MHz. Une machine coûte plusieurs dizaines de milliers d'euros.

La mesure de l'élasticité des tissus (**élastographie**) peut être réalisée par certains appareils d'échographie. Elle est d'usage courant pour mesurer la fibrose hépatique, mais pas en dermatologie. Citons le dynamisme de l'équipe tourangelle mettant au point l'élastographie cutanée haute résolution, qui permettra dans l'avenir d'explorer les caractéristiques mécaniques du derme et de l'hypoderme *in vivo* [1].

À noter : l'EC est valorisée par la CCAM à hauteur de 37,80 € (QZQM001 – décembre 2016).

Les différentes structures de la peau sont facilement identifiables en échographie (**fig. 1**).

2. Tumeurs cutanées

L'EC permet de préciser rapidement le degré d'extension latéralement et en profondeur des tumeurs cutanées. L'aspect échographique est directement le reflet de l'architecture histologique. Et même si le *gold standard* reste l'histologie, elle permet dans certains cas de se passer d'une biopsie avant exérèse ou destruction.

3. Carcinome basocellulaire

L'aspect échographique du carcinome basocellulaire est très stéréotypé : tumeur hypoéchogène bien limitée parcourue de ponctuations hyperéchogènes, correspondant histologiquement aux globes cornés et aux calcifications (**fig. 2**) [2]. Cet aspect pathognomonique permet d'en affirmer le diagnostic sans faire de biopsie, d'en déterminer l'épaisseur avant destruction (par cryochirurgie par exemple) [3] ou de dépister une récurrence après photothérapie dyna-



Fig. 2 : Carcinome basocellulaire temporal. La tumeur est hypoéchogène, parcourue de ponctuations hyperéchogènes avec échos acoustiques, infiltrant le derme, épargnant l'hypoderme (image réalisée avec une sonde de 14 MHz).

mique [4]. La sensibilité de la mesure des marges latérales et profondes est améliorée lorsque l'échographie est couplée à l'élastographie [5].

4. Mélanome

L'EC est utile dans trois situations lors de la prise en charge des mélanomes : la tumeur primitive, les récurrences cutanées et l'envahissement ganglionnaire (non traité).

L'écho-architecture du mélanome est la traduction de son absence de structure histologique : amas compact de cellules sans organisation autre que la néovascularisation tumorale, concentrique et centripète pour les localisations secondaires (**fig. 3**). L'ECHR prédit très précisément l'envahissement en profondeur des mélanomes primitifs (très bonne corrélation avec l'indice de Breslow histologique), beaucoup mieux que le microscope confocal [6-8] ou l'EC basse résolution (15 MHz) [9].

L'extension latérale du dermatofibrosarcome semble pouvoir être déterminée assez précisément, permettant de diminuer les marges d'exérèse dans les centres ne pratiquant pas la chirurgie de Mohs [10].

LE MEILLEUR DES GARANTIES POUR ASSURER VOTRE HABITATION ET VOS DÉPENDANCES

1

Votre mobilier est couvert en valeur à neuf jusqu'à 300 000 € et jusqu'à 10 ans selon votre formule.

2

Un contrat sans franchise sur les garanties principales : incendie, vol et vandalisme, dégât des eaux, bris de glace...

3

Vos installations extérieures, votre piscine et vos équipements produisant de l'énergie renouvelable peuvent être garantis en option.

4

Votre climatisation et votre système d'alarme sont assurés qu'ils soient à l'intérieur ou à l'extérieur de votre habitation.

5

Mesures d'urgence en cas de sinistre garanti : passage d'un expert dans les 24h et avance de fonds dans les 72h, si votre logement est inhabitable.

Contactez vite votre Agent Général



0 969 32 4000

Service gratuit
+ prix appel

La Médicale de France, entreprise régie par le Code des assurances. Société anonyme d'assurances au capital de 2 783 532 € entièrement libéré. 582 068 698 RCS PARIS. Siège social : 50-56, rue de la Procession 75015 PARIS. Adresse de correspondance : 3, rue Saint Vincent de Paul 75499 PARIS Cedex 10.

La Médicale Assurance Habitation est un contrat d'assurance commercialisé par les agents de La Médicale. Il est assuré par La Médicale de France. Les dispositions complètes du contrat figurent dans les conditions générales.

Document à caractère publicitaire. 109 L'AGENCE Photo : Gettyimages. Août 2017. AP4813

lamedicale.fr



La médicale

assure les professionnels de santé

NOTRE
ASSURANCE
HABITATION
PARTAGE
VOS VALEURS



Revue générale

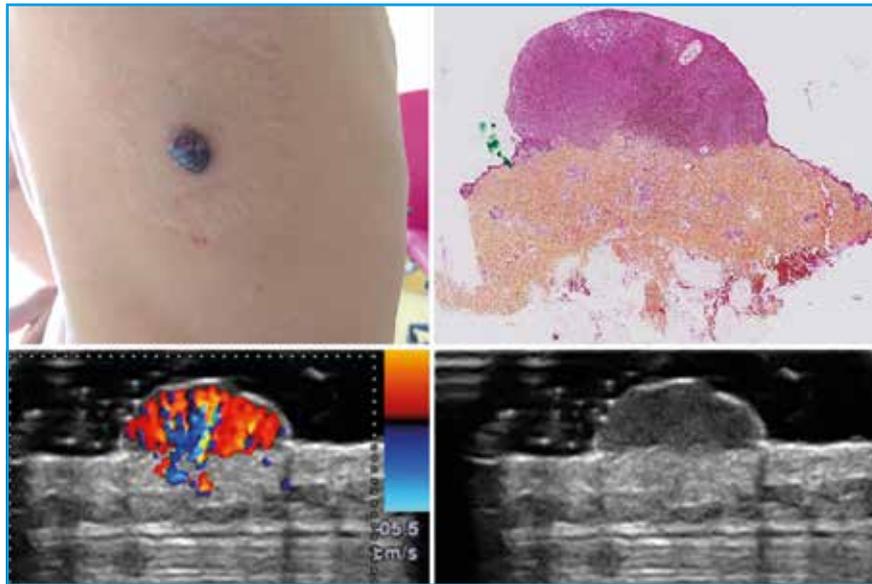


Fig. 3 : Mélanome (primitif cutané). Tumeur hypoéchogène bien limitée, hypervascularisée.

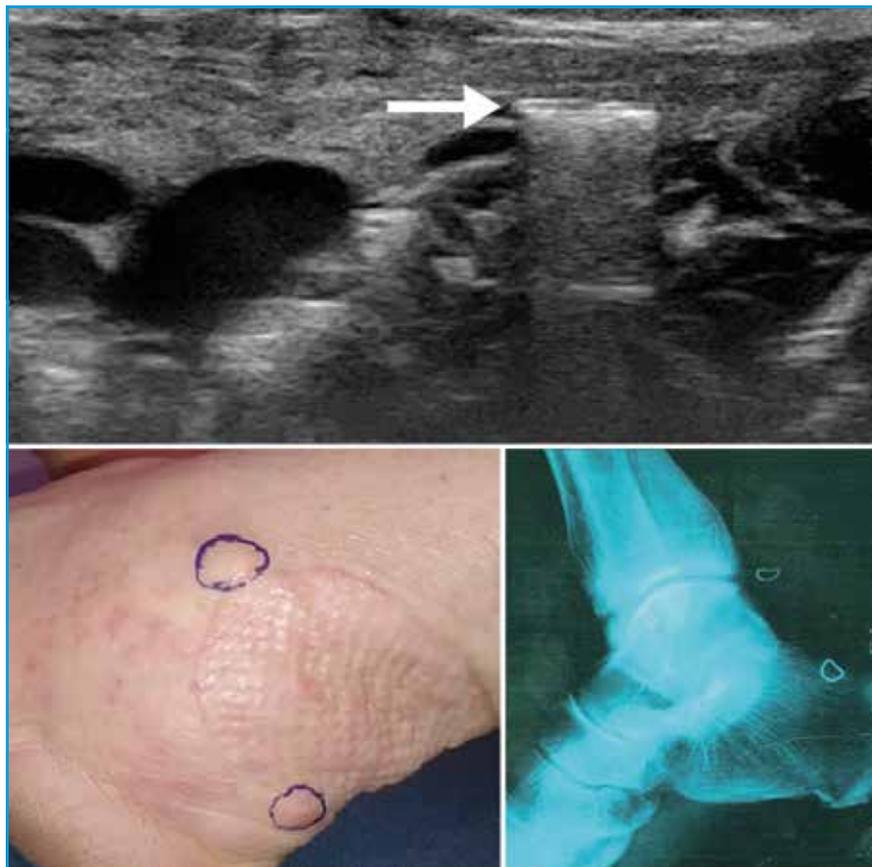


Fig. 4 : Corps étranger. Agrafes laissées en place en postopératoire, responsables de papules (granulomes à corps étranger) au pourtour de la cicatrice-greffe de reprise d'exérèse d'un mélanome du tendon d'Achille (image réalisée avec une sonde de 14 MHz).

L'écho-architecture des autres types tumoraux n'étant pas assez stéréotypée, l'échographie sera essentiellement utile pour estimer l'extension tumorale et la recherche de métastases cutanées.

Tumeurs cutanées bénignes

Les signes échographiques de la plupart des tumeurs cutanées bénignes sont connus. Pour la majorité des tumeurs superficielles, l'apport de l'EC est au mieux négligeable, les examens cliniques et dermoscopiques étant suffisants. C'est pour les tumeurs sous-cutanées et les corps étrangers (fig. 4) que cette technique apporte son plein potentiel.

1. Hémangiome

Il s'agit d'une tumeur vasculaire avec des artères afférentes et souvent un gros collecteur veineux central. L'hypervascularisation rend l'analyse difficile et seul un échographiste entraîné pourra affirmer le diagnostic sans se limiter à celui de "tumeur hypervascularisée" dans les situations où l'examen clinique ne suffirait pas (composante profonde pure).

2. Kystes

Ils sont bien limités, ronds ou ovales, repoussant les structures adjacentes. Le contenu est hypoéchogène (contenu aqueux) ou hétérogène (contenu de kératine pour les kystes épidermiques), peu voire pas vascularisé, avec un renforcement postérieur.

3. Lipome

Il s'agit d'une tumeur sous-cutanée, bien limitée, déformable à la pression, peu vascularisée, de structure quasi identique à l'hypoderme adjacent.

4. Tumeurs nerveuses

La différence entre schwannomes et neurofibromes de grande taille est pos-

sible avec des sondes de 18 MHz en tenant compte notamment de la façon dont la tumeur est positionnée sur le nerf dont elle est issue [11]. En ECHR, d'autres signes spécifiques des neurofibromes cutanés de petite taille permettent d'affirmer le diagnostic (*fig. 5*) [12].

5. Les collections sous-cutanées

C'est la mobilisation dynamique des liquides par la pression de la sonde qui permet le diagnostic (impossible à reproduire dans cet article). L'examen précisera la taille et l'extension des

cavités, la nature du tissu atteint (hypoderme dans la maladie de Verneuil ou ganglion pour les abcès froids tuberculeux ou tularémiques) et du contenu (épais ou aqueux).

Le diagnostic d'un **trajet fistuleux** sera facilement affirmé.

Les abcès de la **maladie de Verneuil** peuvent être décrits et quantifiés (*fig. 6*). Un score échographique a été développé, non utilisé en pratique courante pour le moment [13].

Le diagnostic positif du **sinus pilonidal** est facilité par la présence de cheveux au sein de la cavité. Son extension pourra, de la même manière, être décrite (*fig. 7*).

■ Œdème

L'**œdème** dans les insuffisances veineuses et cardiaques, le **lymphœdème** et le **lipœdème** ont des caractéristiques cliniques qui parfois se superposent mais des traitements différents. L'échographie permet de les différencier.

Le derme est hypoéchogène et épaissi (infiltré d'eau) dans l'insuffisance veineuse et cardiaque. Dans le lymphœdème, le derme et l'hypoderme sont atteints. Celui-ci est constamment hyperéchogène et épaissi (proportion variable de fibrose et d'infiltration lymphatique selon le stade) [14].

Dans le **lipœdème**, il n'y a pas d'infiltration d'eau des tissus. Le derme et l'hypoderme gardent une échogénicité normale avec parfois un aspect indenté de la jonction dermo-hypodermique [15].

■ Sclérodémie

La sclérose cutanée est un des signes de la sclérodémie. L'ECHR permet d'objectiver et de quantifier la fibrose plus facilement que les scores cliniques (Rodnan, test de mobilité de la main HAMIS) ou

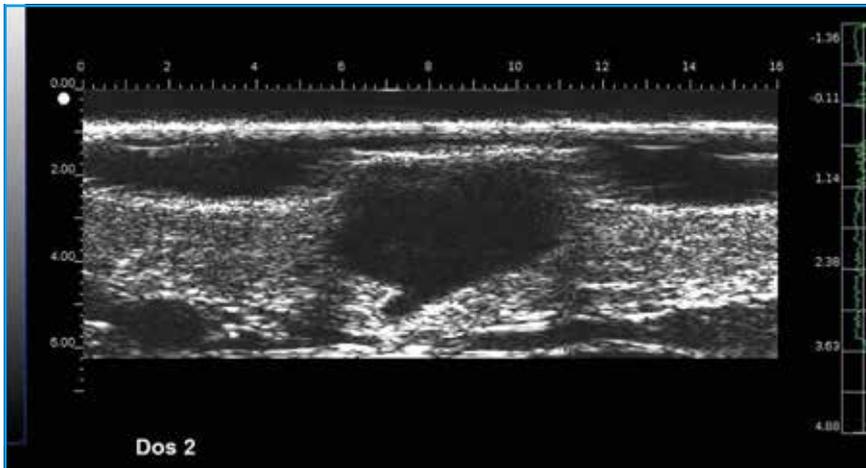


Fig. 5 : Neurofibrome dermique. Tumeur ovoïde, bien limitée, hypoéchogène. Petit appendice profond correspondant à l'émergence du nerf cutané, spécifique du neurofibrome cutané (image réalisée avec une sonde de 50 MHz – collection L. Machet).



Fig. 6 : Maladie de Verneuil. Collections sous-cutanées communiquant entre elles. Plusieurs pertuis.

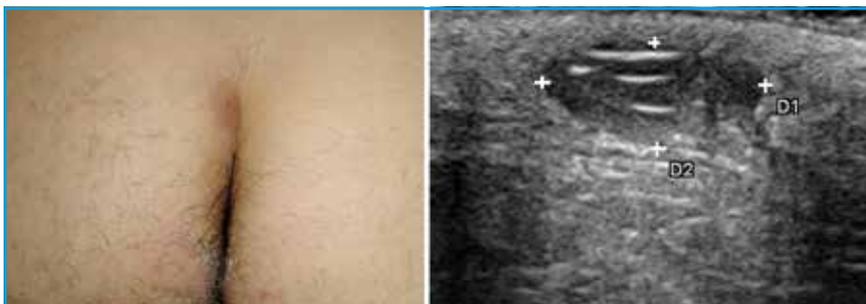


Fig. 7 : Sinus pilonidal. Les cheveux au sein de la cavité sont bien visibles en échographie (image réalisée avec une sonde de 14 MHz).

I Revues générales

l'histologie (**fig. 8**). Le suivi longitudinal permet d'évaluer l'efficacité des thérapeutiques [16, 17].

Chez les patients atteints de sclérodémie diffuse, l'ECHR peut identifier la phase œdémateuse précédant la fibrose et donc identifier précocement les patients ayant une atteinte cutanée étendue [18]. L'élastographie de la sclérodémie commence à être décrite, mais elle est peu utilisable en pratique courante [19].

■ Appareil unguéal

Les composants de l'appareil unguéal sont bien visibles en échographie,

tant sur l'ongle sain que pathologique (**fig. 9**) [20]. Pour les tumeurs de l'appareil unguéal, à l'exception des lésions strictement intra-épidermiques ou de

POINTS FORTS

- L'EC prolonge l'examen clinique dans les tissus et n'a de réelle valeur ajoutée que pratiquée par le clinicien lui-même.
- Plus la fréquence d'émission des ultrasons est élevée, meilleure est la résolution spatiale, au prix toutefois d'une atténuation en profondeur.
- Les situations pour lesquelles l'EC est la plus utile sont les pathologies unguéales, tumorales, infectieuses, inflammatoires et cosmétiques.

trop petite taille, l'échographie permet d'en définir la taille, l'extension, le type kystique ou tumoral, éventuellement de poser le diagnostic et de dépister précocement une récurrence après exérèse (tumeur glomique, onychopapillome, verrue, exostose...) [21].

■ Vieillesse cutané, cosmétique et compétition

La traduction échographique des modifications cutanées du vieillissement intrinsèque et extrinsèque, notamment l'héliodermie, associe une bande hypoéchogène sous-épidermique bien visible en zone photo-exposée et un amincissement du derme [22]. La mesure de la profondeur et de la densité des rides, de l'épaisseur, de la densité et de l'élasticité du derme sont des paramètres utilisés pour déterminer l'efficacité des traitements anti-âge [23].

L'échographie peut contrôler le site et le volume de produit de comblement injecté, ainsi que le reliquat des précédentes injections pour les résorbables, dans une optique d'amélioration des résultats [24]. L'échographie de l'hypoderme des athlètes de haut niveau permet le suivi de leur bonne condition physique, surtout dans les disciplines avec catégorie de poids ou soumises à la gravité (où le poids influence la performance, par exemple dans le saut à ski, le running d'endurance...) [25].

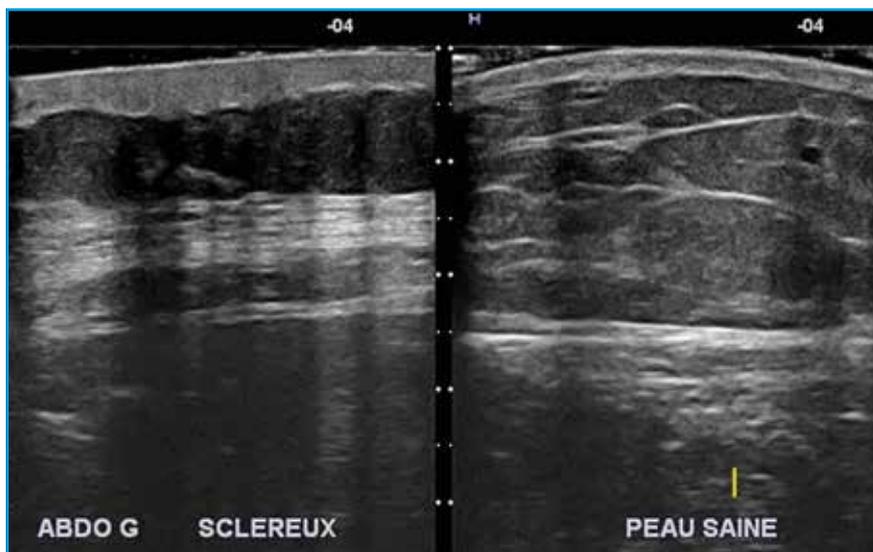


Fig. 8 : Sclérodémie et fasciite de Shulman. Derme et fascia fibrosés (à gauche) plus épais qu'en zone saine (à droite). L'hypoderme est atrophié et hypoéchogène (image réalisée avec une sonde de 14 MHz).

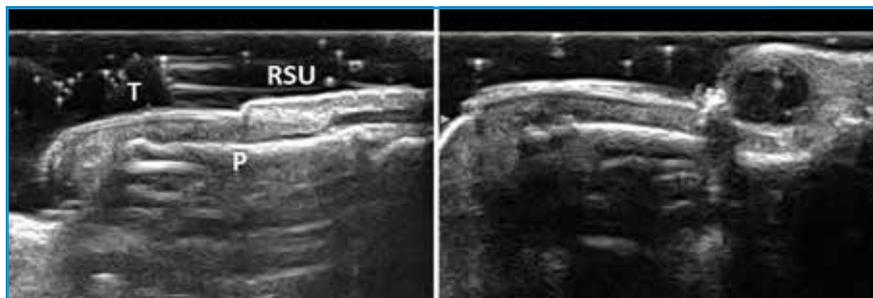


Fig. 9 : Appareil unguéal: sain (à droite) et pseudokyste mucoïde (à gauche). T: tablette; P: phalange; RSU: repli sus-unguéal.

■ Conclusion

L'apprentissage de la dermoscopie est désormais obligatoire pour le DES de Dermatologie. Souhaitons qu'il en soit de même pour l'EC, à l'instar de ce qui se pratique depuis longtemps en Allemagne ou même dans d'autres spécialités en France (rhumatologie ou cardiologie, par exemple). Le prix de l'équipement, bien qu'élevé, n'est pas un frein insurmontable.

L'EC n'est réellement utile que lorsqu'elle est réalisée par le clinicien lui-même. Il est recommandé un minimum de 300 examens/an pour maintenir la compétence [26].

Remerciements : Pr Laurent Machet pour l'iconographie et ses conseils.

BIBLIOGRAPHIE

1. CHARTIER C, MOFID Y, BASTARD C *et al.* High-Resolution Elastography for Thin-Layer Mechanical Characterization: Toward Skin Investigation. *Ultrasound Med Biol*, 2017;43:670-681.
2. UHARA H, HAYASHI K, KOGA H *et al.* Multiple hypersonographic spots in basal cell carcinoma. *Dermatol Surg*, 2007;33:1215-1219.
3. BOBADILLA F, WORTSMAN X, MUÑOZ C *et al.* Pre-surgical high resolution ultrasound of facial basal cell carcinoma: correlation with histology. *Cancer Imaging*, 2008;8:163-172.
4. MOORE JV, ALLAN E. Pulsed ultrasound measurements of depth and regression of basal cell carcinomas after photodynamic therapy: relationship to probability of 1-year local control. *Br J Dermatol*, 2003;149:1035-1040.
5. TANAKA T, TADA Y, OHNISHI T *et al.* Usefulness of real-time tissue elastography for detecting the border of basal cell carcinomas. *J Dermatol*, 2016;10.1111/1346-8138.13578.
6. MEYER N, LAUWERS-CANCES V, LOURARI S *et al.* High-frequency ultrasonography but not 930-nm optical coherence tomography reliably evaluates melanoma thickness in vivo: a prospective validation study. *Br J Dermatol*, 2014;171:799-805.
7. MACHET L, SAMIMI M, GEORGESCO G *et al.* High Resolution Ultrasound Imaging of Melanocytic and Other Pigmented Lesions of the Skin, Ultrasound Imaging, Mr Masayuki Tanabe (Ed.), ISBN: 978-953-307-239-5, InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/ultrasound-imaging/high-resolution-ultrasound-imaging-of-melanocytic-and-other-pigmented-lesions-of-the-skin>.
8. MACHET L, BELOT V, NAOURI M *et al.* Preoperative measurement of thickness of cutaneous melanoma using high-resolution 20 MHz ultrasound imaging: A monocenter prospective study and systematic review of the literature. *Ultrasound Med Biol*, 2009;35:1411-1420.
9. FERNÁNDEZ CANEDO I, DE TROYA MARTÍN M, FÚNEZ LIÉBANA R *et al.* Preoperative 15-MHz ultrasound assessment of tumor thickness in malignant melanoma. *Actas Dermosifiliogr*, 2013;104:227-231.
10. MA C, SUN Y, YANG X *et al.* Improving precision of resection by pre-surgery inspections with contrast-enhanced ultrasound for dermatofibrosarcoma protuberans. *Dermatol Ther*, 2016;29:473-475.
11. RYU JA, LEE SH, CHA EY *et al.* Sonographic Differentiation Between Schwannomas and Neurofibromas in the Musculoskeletal System. *J Ultrasound Med*, 2015;34:2253-2260.
12. RAFFIN D, ZARAGOZA J, GEORGESCO G *et al.* High-frequency ultrasound imaging of cutaneous neurofibroma in patients with neurofibromatosis type I. *Eur J Dermatol*, 2017. doi: 10.1684/ejd.2017.3015. [Epub ahead of print]
13. WORTSMAN X, MORENO C, SOTO R *et al.* Ultrasound in-depth characterization and staging of hidradenitis suppurativa. *Dermatol Surg*, 2013;39:1835-1842.
14. SUEHIRO K, MORIKAGE N, MURAKAMI M *et al.* Significance of Ultrasound Examination of Skin and Subcutaneous Tissue in Secondary Lower Extremity Lymphedema. *Ann Vasc Dis*, 2013;6:180-188.
15. NAOURI M, SAMIMI M, ATLAN M *et al.* High-resolution cutaneous ultrasonography to differentiate lipoedema from lymphoedema. *Br J Dermatol*, 2010;163:296-301.
16. HESSELSTRAND R, CARLESTAM J, WILDT M *et al.* High frequency ultrasound of skin involvement in systemic sclerosis - a follow-up study. *Arthritis Res Ther*, 2015;17:329.
17. AKESSON A, HESSELSTRAND R, SCHEJA A *et al.* Longitudinal development of skin involvement and reliability of high frequency ultrasound in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 2004;63:791-796.
18. HESSELSTRAND R, SCHEJA A, WILDT M *et al.* High-frequency ultrasound of skin involvement in systemic sclerosis reflects oedema, extension and severity in early disease. *Rheumatol (Oxford)*, 2008;47:84-87.
19. HOU Y, ZHU Q-L, LIU H *et al.* A preliminary study of acoustic radiation force impulse quantification for the assessment of skin in diffuse cutaneous systemic sclerosis. *J Rheumatol*, 2015;42:449-455.
20. MARINA ME, SOLOMON C, BOLBOACA SD *et al.* High-frequency sonography in the evaluation of nail psoriasis. *Med Ultrason*, 2016;18:312-317.
21. WORTSMAN X, WORTSMAN J, SOTO R *et al.* Benign tumors and pseudotumors of the nail: a novel application of sonography. *J Ultrasound Med*, 2010;29:803-816.
22. SANDBY-MØLLER J, WULF HC. Ultrasonographic subepidermal low-echogenic band, dependence of age and body site. *Skin Res Technol*, 2004;10:57-63.
23. HAHN HJ, JUNG HJ, SCHRAMMEK-DRUSIOS MC *et al.* Instrumental evaluation of anti-aging effects of cosmetic formulations containing palmitoyl peptides, Silybum marianum seed oil, vitamin E and other functional ingredients on aged human skin. *Exp Ther Med*, 2016;12:1171-1176.
24. WORTSMAN X, WORTSMAN J, ORLANDI C *et al.* Ultrasound detection and identification of cosmetic fillers in the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012;26:292-301.
25. MÜLLER W, LOHMAN TG, STEWART AD *et al.* Subcutaneous fat patterning in athletes: selection of appropriate sites and standardisation of a novel ultrasound measurement technique: ad hoc working group on body composition, health and performance, under the auspices of the IOC Medical Commission. *Br J Sports Med*, 2016;50:45-54.
26. WORTSMAN X, ALFAGEME F, ROUSTAN G *et al.* Guidelines for Performing Dermatologic Ultrasound Examinations by the DERMUS Group. *J Ultrasound Med*, 2016;35:577-580.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

I Revues générales

Le syndrome pieds-mains-bouche

RÉSUMÉ: Le syndrome pieds-mains-bouche est une infection virale fréquente, affectant essentiellement les jeunes enfants de moins de 5 ans. Elle est très contagieuse, évolue par bouffées épidémiques saisonnières et son agent causal est un entérovirus. La présentation clinique classique faite d'érosions de la muqueuse buccale et de petites vésicules en grains de riz sur les mains, les pieds et les fesses s'est modifiée au cours des 5 dernières années. On observe maintenant de nombreuses formes atypiques caractérisées par des lésions cutanées plus importantes et plus étendues, faites de grandes vésicules, de bulles et d'érosions sur les 4 membres, le tronc, le siège et la région péri-orale. L'onychomadèse (chute des ongles) qui survient quelques semaines après l'éruption est habituelle. Ces changements cliniques sont probablement liés à une évolution des entérovirus responsables. En effet, le coxsackievirus A6 est devenu l'agent causal le plus fréquent. La plupart des études font un lien entre ce sérotype et le nouveau phénotype de SPMB.



N. BODAK
Dermatologie pédiatrique,
PARIS.

Le syndrome pieds-mains-bouche (SPMB) est une maladie virale décrite pour la première fois en 1957. Elle est fréquente et affecte les jeunes enfants le plus souvent avant l'âge de 5 ans. Elle est liée à certains types d'entérovirus comme les coxsackies A (CV-A16, CV-A6, CV-A10) et l'entérovirus 71 (EV-71), essentiellement présent en Asie. La transmission se fait par voie féco-orale, aérienne et par l'intermédiaire des lésions cutanées. Les signes cliniques habituels sont la fièvre, la pharyngite, parfois des signes digestifs, et surtout la présence de petites vésicules grisâtres ou d'érosions sur fond érythémateux affectant les pieds, les mains, souvent les fesses, et la muqueuse buccale. En Asie, l'EV-71 a été responsable de plusieurs épidémies associées à de rares mais graves complications neurologiques. Nous n'avons pas observé ces formes neurologiques en France.

Depuis quelques années, de nombreuses formes cliniques atypiques par la nature et l'extension des lésions cutanées ont été décrites. Ces formes sont plus intenses, plus étendues et peuvent

poser des difficultés diagnostiques avec d'autres infections virales comme l'herpès ou la varicelle, voire même avec des maladies bulleuses ou des toxidermies. Ces nouvelles formes semblent liées à l'émergence du sérotype CV-A6.

■ Nouveaux phénotypes

Le SPMB se caractérise classiquement par la présence d'érosions de la muqueuse buccale et de petites vésicules de moins de 5 mm sur base rouge sur les paumes des mains, les doigts, les pieds, les fesses en contexte fébrile. Depuis 2008, de plus en plus de formes différentes par l'intensité et l'extension des lésions ont été observées et rapportées. Aux États-Unis, le CDC d'Atlanta publiait en mars 2012 une note sur un nombre croissant de cas de SPMB étendus et sévères [1]. En 2012, Cambazard *et al.* avaient aussi attiré l'attention, en France, sur ces nouvelles formes cliniques impressionnantes observées au cours de l'hiver 2011 et caractérisées par une atteinte du visage à prédominance péri-orale (**fig. 1**), des ulcérations péri-

anales (**fig. 2**), des lésions vésiculeuses disséminées ou confluentes en placards (**fig. 3, 4 et 5**) ou encore de volumineuses vésiculo-bulles palmo-plantaires (**fig. 6 et 7**) [2]. Il est maintenant presque habituel de voir des SPMB avec des lésions vésiculo-bulleuses ou érosives sur les membres, le tronc, la région péri-buccale et péri-anales. On décrit aussi des lésions papuleuses et vésiculeuses de type Gianotti-Crosti (**fig. 8**) et des formes purpuriques. L'eczéma *coxsackium* désigne,

par analogie à l'eczéma *herpeticum*, le renforcement des vésicules virales sur les zones bastions de dermatite atopique. Cet aspect clinique était inconnu ou exceptionnel auparavant. En 2013, une étude rétrospective menée au sein d'unités de dermatologie pédiatrique aux États-Unis et portant sur 80 patients atteints d'un SPMB défini comme atypique sur l'aspect clinique et l'extension des lésions a retrouvé 55 % d'eczéma *coxsackium*, 17 % de lésions hémor-

ragiques ou purpuriques et un aspect "Gianotti-Crosti-like" dans 37 % des cas [3]. À noter aussi pour 8 % des enfants, une accentuation des lésions virales sur des zones traumatisées par une blessure, un coup de soleil, une dermite du siège ou le pouce sucé. Cela peut s'expliquer par le fait que le virus étant diffusé par voie hématogène, les zones plus rouges donc plus vascularisées reçoivent une charge virale plus importante. On fait les mêmes observations au cours de la



Fig. 1.



Fig. 4.



Fig. 7. (Photo du Dr Michel Robin).



Fig. 2.



Fig. 5.



Fig. 3.



Fig. 6.



Fig. 8.

I Revues générales

varicelle. La présence de bulles a été constatée par plusieurs auteurs, sur les extrémités notamment. Elle semble plus fréquente chez les enfants de moins de un an. Les lésions érosives de la région péri-orale sont aussi très caractéristiques de ces nouvelles formes. Alors que les lésions cutanées sont plus importantes et plus étendues, les lésions de la muqueuse buccale sont restées “classiques”. Dans l'étude de Mathes *et al.*, les signes extra-cutanés étaient la fièvre et la pharyngite. Les signes digestifs étaient plutôt rares et aucun patient n'avait présenté de complication neurologique. La durée des signes cutanés allait de 3 à 35 jours [3].

Bien que l'aspect clinique de ces formes atypiques de SPMB soit plus impressionnant, l'évolution est toujours favorable. Aucune complication viscérale et notamment neurologique n'a été rapportée jusqu'à présent.

Une autre particularité de ce nouveau phénotype est la fréquence de l'onychomadèse, qui survient dans un délai moyen de 5 semaines (3 à 8) après l'épisode aigu. L'onychomadèse désigne la séparation de la tablette unguéale proximale de la matrice et du lit de l'ongle (**fig. 9**). Elle résulte d'une interruption de la synthèse unguéale par la matrice. Cela se traduit par une chute d'un nombre variables d'ongle (de 1 à 20). Cette chute est immédiatement suivie d'une



Fig. 9. (Photo du Dr Éric Osika).

repousse d'un ongle sain, sans aucune douleur ni séquelle. La forme mineure de l'onychomadèse est la ligne de Beau, dépression linéaire transversale sur la tablette unguéale. L'onychomadèse est rapportée par tous les auteurs [2-6]. Elle s'observe maintenant couramment et il est préférable d'en avertir les familles lors du diagnostic de SPMB afin d'éviter d'inutiles consultations, inquiétudes et prélèvements mycologiques. De même, devant une chute des ongles chez un jeune enfant, il faut rechercher un antécédent récent de SPMB. Le mécanisme exact de l'onychomadèse est inconnu. S'agit-il d'une conséquence des lésions cutanées inflammatoires situées en regard des régions matricielles ou d'une atteinte spécifique des matrices par le virus ? Il semblerait que la deuxième hypothèse soit la meilleure car on observe des chutes des ongles sans lésion cutanée notable lors de la phase aiguë. Une desquamation des extrémités, moins caractéristique que celle de la scarlatine, peut également s'observer à distance de l'éruption.

Une étude multicentrique et prospective française conduite entre 2010 et 2012, incluant 89 cas de SPMB chez des enfants de moins de 18 ans, et tous documentés par une PCR positive pour un entérovirus (écouvillonnage naso-pharyngé et cutané) retrouvait 87,6 % d'enfants dont les lésions affectaient d'autres sites anatomiques que les pieds, les mains et la bouche [7]. Pour 41,5 % des patients, on avait au moins 5 sites atteints (pieds, mains, bouche, zone péri-orale, bras, jambes et tronc). Les zones hors pieds, mains et bouche atteintes étaient les fesses (73 %), les membres inférieurs (60,7 %), la région péri-orale (51,7 %), les membres supérieurs (33 %) et le tronc (22 %). Aucun patient n'avait de lésion du cuir chevelu, détail qui peut être utile en cas de difficulté diagnostique avec la varicelle. Huit patients (17 %) présentaient des placards de vésicules confluentes; seuls 2/8 avaient ces plaques sur des zones bastions de dermatite atopique. Dans cette étude, aucune

lésion purpurique ni bulleuse n'a été observée. Aucune complication n'est survenue.

Enfin, une large étude prospective française conduite après des pédiatres libéraux en 2014-2015 portant sur 530 infections à entérovirus (SPMB et herpangine) retrouvait 18 % de SPMB typiques (considérés comme typiques si atteinte de pieds, mains, bouche, fesses, coudes et genoux), 46 % de SPMB atypiques (hors des zones précédentes) et 8 % de formes généralisées [8]. Cette étude soulignait aussi la fréquence de l'atteinte de la région péri-orale (30 %) et l'existence de forme “*Gianotti-Crosti-like*”. Là encore, aucune complication n'était à déplorer. La sévérité des lésions cutanées n'est donc pas associée, jusqu'à ce jour, à une augmentation du risque d'atteinte systémique. Nos observations européennes diffèrent sur ce point des publications asiatiques où les complications neurologiques sont bien connues. Elles sont particulièrement liées à l'EV-71 mais aussi maintenant au CV-A6, responsable de méningite ou d'encéphalite dans 3 à 18 % des cas lors des dernières épidémies de SPMB en Chine [9,10].

■ Nouveaux sérotypes

La modification du phénotype du SPMB au cours des 5 dernières années est associée à une évolution des sérotypes d'entérovirus responsables. En effet, toutes les études ont montré l'émergence, depuis 2008, du sérotype CV-A6 comme agent causal du SPMB, et plus particulièrement de ces SPMB atypiques par l'importance des lésions cutanées. Jusqu'alors, le SPMB était lié à CV-A16, CV-A10 ou à l'EV-71 en Asie et le CV-A6 était plutôt responsable d'herpangine. Les premières observations de SPMB atypique lié au CV-A6 ont été publiées à partir de 2008 en Finlande, en Espagne, à Singapour, à Taïwan, au Japon et aux États-Unis en 2012 [1, 4, 6, 11-13]. Elles décrivent toutes cette éruption intense, diffuse,

POINTS FORTS

- La présentation clinique du SPMB s'est modifiée depuis 2012.
- Les lésions cutanées sont plus importantes et plus extensives avec une atteinte dépassant largement les zones typiques des pieds, mains, bouche et fesses.
- L'atteinte péri-buccale, la présence de grandes vésicules ou de bulles, de grandes plaques de vésicules confluentes, une atteinte importante et érosive du siège et l'onychomadèse sont caractéristiques de ces nouvelles formes.
- Malgré la plus grande sévérité de l'atteinte dermatologique, il n'a pas été observé de complications systémiques.
- Ce nouveau phénotype est en rapport avec l'émergence du coxsackievirus A-6, devenu au cours des dernières années l'agent causal principal du PMB et plus particulièrement de ces formes atypiques.

avec présence de bulles ou de grandes vésicules, les lésions péri-orales et l'onychomadèse au décours. Depuis, plusieurs études rétrospectives ainsi que de nombreuses observations de par le monde [14-16] semblent confirmer ce lien entre formes extensives de SPMB et CV-A6.

En Chine, une étude montre comment l'épidémiologie des épidémies de SPMB a évolué entre 2008 et 2013 [9]. De 2008 à 2012, les 2 entérovirus responsables étaient l'EV-71 (plus de 30 %) et le CV-A16. Le CV-A6 est passé de 1,6 % en 2008, à 20 % en 2009, 23-24 % de 2010 à 2012 puis à 56 % en 2013, supplantant l'EV-71 et le CV-A16. De plus, les souches de CV-A6 isolées en Chine à partir de 2012 sont différentes des souches isolées entre 2008 et 2011. Et ces souches de CV-A6 présentent de fortes analogies génétiques avec les souches responsables des épidémies en Finlande (2008), Taiwan (2009/10), Japon (2011) et France (2010 et 2014) [8, 9, 15, 17]. On a donc une double observation : d'une part, le CV-A6 est devenu l'agent causal principal du SPMB, et d'autre part, le SPMB lié à ces

nouveaux sérotypes de CV-A6 est cliniquement différent des formes "classiques".

Dans l'étude française prospective de Mirand *et al.* conduite d'avril 2014 à mars 2015, incluant 530 infections à entérovirus, le CV-A6 était l'entérovirus le plus fréquent (53,9 %), suivi de CV-A16 (23,2 %) et CV-A10 (7,3 %) [8]. Six EV-71 ont été isolés. Le CV-A6 était prédominant sur 2 vagues épidémiques. Il était associé à un SPMB dans 74 % des cas et à une herpangine dans 57,7 % des cas. Le même type d'étude par les mêmes auteurs sur l'année 2010 montrait une proportion inverse avec 50 % des SPMB et 70 % d'herpangine liés au CV-A6 [17]. Là encore, la présentation clinique des SPMB associés au CV-A6 était plus volontiers atypique (63 % des cas) avec des lésions s'étendant au-delà des sites définis comme typiques dans cette étude (pieds, mains, bouche, fesses, coudes et genoux). Les auteurs concluent que le phénotype de l'infection à CV-A6 a évolué en France vers ce tableau du SPMB atypique entre 2010 et 2014. L'étude de Hubiche *et al.* n'a pas retrouvé ce lien entre CV-A6 et extension des lésions [7].

Dans cette étude prospective sur 2 ans et 89 patients entre mars 2010 et février 2012, le diagnostic de SPMB était confirmé par le sérotypage par PCR de l'entérovirus. 47 % étaient positifs pour CV-A6; 31 % pour CV-A16; 4,5 % pour CV-A10 et 2,2 % pour l'EV-71. Les auteurs ont classé les cas selon le nombre de sites anatomiques atteints. Parmi les patients avec 5 ou plus sites anatomiques atteints, 41,6 % étaient positifs pour CV-A6 et 46,4 % pour CV-16 sans différence significative. Seule l'atteinte péri-orale était significativement plus fréquente dans le groupe CV-A6. Ces observations vont à l'encontre de la plupart. Les auteurs soulignent qu'il s'agit de la seule étude prospective sur une longue période incluant plusieurs épidémies alors que les autres études sont rétrospectives, ciblées sur une seule épidémie avec un nombre plus faible de cas pour lequel l'entérovirus était identifié. Il est possible aussi que la période de l'étude soit un peu précoce par rapport au changement de profil des sérotypes responsables. La définition de SPMB atypique varie selon les études, en termes de surface atteinte ou de sémiologie des lésions, ce qui rend aussi les études difficiles à comparer.

Néanmoins, il est clair, et tous les cliniciens pourront l'attester, que le phénotype du SPMB s'est modifié au cours des dernières années avec l'apparition de formes étendues et plus sévères sur un plan dermatologique. D'après la grande étude prospective de Mirand *et al.*, les formes atypiques sont mêmes devenues plus fréquentes que les formes typiques [8]. En parallèle, on constate une augmentation du rôle du CV-A6 comme agent causal du SPMB, qui devient le sérotype principal devant le CV-A16 et l'EV-71 en Asie. Lorsqu'on analyse les sérotypes responsables de ces formes atypiques, on observe une majorité de CV-A6. Il est donc probable que ce sérotype soit à l'origine de ces nouvelles formes cliniques. Seule l'étude de Hubiche *et al.* ne soutient pas cette hypothèse mais la période d'inclusion

I Revues générales

des patients avant 2012 en est peut-être l'explication. À ce jour, aucune complication neurologique n'est rapportée en Europe ni aux États-Unis au cours de ces formes étendues et atypiques liées au CV-A6. En Chine, bien que dans une moindre mesure par rapport à l'EV-71, de rares complications neurologiques (méningites et encéphalites) ont été observées au cours des dernières épidémies de CV-A6. Il convient donc de rester vigilant. Tous les entérovirus ont un tropisme neurologique et le haut niveau de circulation actuelle des souches de CV-A6, quelle que soit la forme clinique de l'infection cutanée, pourrait conduire à l'émergence de formes neurologiques.

En conclusion, il apparaît à travers toutes les études et nous l'avons constaté dans notre pratique quotidienne, que la présentation clinique du SPMB s'est modifiée au cours des dernières années. Nous observons aujourd'hui en France et à travers le monde des tableaux dermatologiques nettement plus marqués. Les lésions sont plus étendues dépassant largement les zones classiques : l'atteinte de la région péri-orale est devenue fréquente et caractéristique. Les lésions cutanées sont aussi de plus grande taille, avec parfois des bulles, elles peuvent confluer en grands placards vésiculeux. L'onychomadèse est habituelle, elle survient 4 à 6 semaines après l'épisode aigu. Il convient d'en avertir les patients. Cette intensification des signes cutanés ne s'accompagne pas, à ce jour et en France, de complications systémiques, notamment neurologiques. Ces changements phénotypiques sont associés à une forte prévalence de la souche CV-A6, qui est devenue l'agent causal numéro 1 des dernières épidémies de SMPB en Europe, en Asie et aux États-Unis. Et la plupart

des études montrent que CV-A6 est plus fréquemment associé aux formes étendues et atypiques. L'évolution tant sur le plan phénotypique que virologique du SPMB incite à rester prudent sur la possibilité de survenue de formes plus sévères, notamment neurologiques.

BIBLIOGRAPHIE

- Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Notes from the fields: severe hand, foot, and mouth disease associated with coxsackievirus A6- Alabama, Connecticut, California and Nevada, November 2011- February 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2012;61:213-214.
- GAMBAZARD F, PHAN A, CINOTTI E *et al*. Manifestations cutanées atypiques du syndrome mains-pieds-bouche. *Ann Dermatol Venerol*, 2012;139:159-160.
- MATHES E, OZA V, FRIEDEN IJ *et al*. "Eczema coxsackium" and unusual cutaneous findings in an enterovirus outbreak. *Pediatrics*, 2013;132:e149-e157.
- OSTERBACK R, VUORINEN T, LINNA M *et al*. Coxsackievirus A6 and hand, foot, and mouth disease. *Emerg Infect Dis*, 2009;15:1485-1488.
- BRACHO MA, GONZALEZ-CANDELAS F, VALERO A *et al*. Enterovirus co-infections and onychomadesis after hand, foot, and mouth disease. *Emerg Infect Dis*, 2011;17:2223-2231.
- WEI SH, HUANG YP, LIU MC *et al*. An outbreak of coxsackievirus A6 hand, foot and mouth disease associated with onychomadesis in Taiwan. *BMC Infect Dis*, 2011;11:346.
- HUBICHE T, SCHUFFENECKER I, BORALEVI F *et al*. Dermatological spectrum of hand, foot and mouth disease from classical to generalized exanthema. *Pediatr Infect Dis J*, 2014;33:92-98.
- MIRAND A, VIÉ LE SAGE F, PEREIRA B *et al*. Ambulatory pediatric surveillance of Hand, Foot and Mouth Disease as signal of an outbreak of coxsackies A6 infections. *Emerg Infect Dis*, 2016;22:1884-1893.
- ZENG H, LU J, ZHENG H *et al*. The epidemiological study of Coxsackievirus A6 revealing hand, foot and mouth disease epidemic patterns in Guangdong, China. *Sci Rep*, 2015;5:10550.
- HONGYAN G, CHENGJIE M, QIAOZHI Y *et al*. Hand, foot and mouth disease caused by Coxsackievirus A6. *Pediatr Infect Dis J*, 2014;33:1302-1303.
- BLOMQVIST S, KLEMOLA P, KAJALAINEN S *et al*. Co-circulation of Coxsackievirus A6 and A10 in hand, foot and mouth disease outbreak in Finland. *J Clin Virol*, 2010;48:49-54.
- FLETT K, YOUNGSTER I, HUANG J *et al*. Hand, foot and mouth disease caused by coxsackievirus A6. *Emerg Infect Dis*, 2012;18:1702-1703.
- FUJIMOTO T, IZUKA T, ENOMOTO M *et al*. Hand, foot, and mouth disease caused by coxsackievirus A6, Japan 2011. *Emerg Infect Dis*, 2012;18:337-339.
- LOTT JP, LIU K, LANDRY ML *et al*. Atypical hand-foot-and-mouth disease associated with coxsackievirus A6 infection. *J Am Acad Dermatol*, 2013;69:736-741.
- YAN X, ZHANG ZZ, YANG ZH *et al*. Clinical and etiological characteristics of atypical hand-foot-and-mouth disease in children from Chongqing, China: a retrospective study. *Biomed Res Int*, 2015;2015:802046.
- HUANG WC, HUANG LM, LU CY *et al*. Atypical hand-foot-mouth disease in children: a hospital-based prospective cohort study. *Virology Journal*, 2013;10:209.
- MIRAND A, HENQUELL C, ARCHIMBAUD C *et al*. Outbreak of hand, foot, and mouth disease/herpangina associated with coxsackievirus A6 and A10 infections in 2010. *Clin Microbiol Infect*, 2012;18:110-118.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

DÉJEUNERS-DÉBATS – 13^e JIRD

JEUDI 19 OCTOBRE 2017

DÉJEUNER-DÉBAT : SESSION INTERACTIVE

Retransmis
en direct
par internet

12 h 45 – 14 h 00

Salle Lulli (niveau -1)

Psoriasis en plaques en 2017 : vers une évolution des objectifs de prise en charge ?

- **Avenir de la prise en charge de la dermatologie : vers une médecine plus personnalisée ?**
Pr Vincent Descamps (Paris)
- **IL17 et anti-IL17 : un nouveau mécanisme d'action pour un nouvel objectif de prise en charge**
Dr Ziad Reguiai (Reims)
- **Anti-IL17 : quelles perspectives pour les patients ?**
Dr Marc Perrussel (Rennes)

Avec le soutien de



<http://sympolilly.jird.info>

DÉJEUNER-DÉBAT

12 h 45 – 14 h 00

Salle Colbert-Montesquieu (niveau +2)

Eczémas : partageons nos expériences pour améliorer nos pratiques Déjeuner-débat autour de cas cliniques

- Dr Claire Bernier, Dermatologue hospitalier, CHU (Nantes)
- Dr Didier Coustou, Dermatologue libéral (Toulouse)
- Mme Florence Leandro, Pharmacienne, Association Française de l'Eczéma

Avec le soutien de



DÉJEUNERS-DÉBATS – 13^e JIRD

VENDREDI 20 OCTOBRE 2017

DÉJEUNER-DÉBAT

12 h 45 – 14 h 00

Salle Lulli (niveau -1)

Viser la modulation de l'inflammation pathogène, une révolution ?

- **Une dermatologie prédictive**: et si nous y étions pour le traitement du psoriasis en plaques ?
Pr Nadem Soufir (Paris)
- **Quand la cascade s'emballe...** Effets délétères de l'inflammation chronique en dermatologie
Pr Jean-David Bouaziz (Paris)
- **En pratique**: points communs et différences entre le patient traité en ville et le patient référé à l'hôpital.
Dr Emmanuel Mahé (Argenteuil)
- **Questions – réponses**

Avec le soutien de



DÉJEUNER-DÉBAT

12 h 45 – 14 h 00

Salle Colbert-Montesquieu (niveau +2)

Sécheresse oculaire : un problème en dermatologie ?

Avec le soutien de



Le nouveau portail de Performances Médicales

| www.performances-medicales.com |

performances
médicales

QUI SOMMES-NOUS NOS REVUES NOS ÉDITIONS SPÉCIALES NOS CONGRÈS

Médicaments qui peuvent causer ou exacerber une insuffisance cardiaque

Par F. Delahaye

RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES | RECOMMANDATIONS ACC/AHA

NOS REVUES

 ACCÉDER AU SITE S'ABONNER À LA VERSION PAPIER			
 ACCÉDER AU SITE S'ABONNER À LA VERSION PAPIER			

NOS CONGRÈS

 JOURNÉES INTERACTIVES DE FORMATION DE RÉALITÉS OPHTALMOLOGIQUES EN SAVOIR PLUS	 JOURNÉES INTERACTIVES DE RÉALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE EN SAVOIR PLUS	 JOURNÉES INTERACTIVES DE RÉALITÉS PÉDIATRIQUES EN SAVOIR PLUS
---------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------

| Un accès à tous nos sites de spécialités à partir d'une seule et même inscription. |

Des patients plus autonomes ?

LET'S GO,
un programme d'apprentissage destiné à vos patients
traités par Cosentyx®

Le laboratoire Novartis met en place un **programme d'apprentissage du geste technique de l'auto-injection** :
le programme LET'S GO, pour les patients atteints de psoriasis modéré à sévère traités par Cosentyx®.

Le programme LET'S GO a pour objectif de **rendre vos patients autonomes** à la technique d'auto-injection de Cosentyx®.

Il s'agit d'un programme gratuit et d'accompagnement du patient.

Ce programme d'apprentissage LET'S GO met à disposition de vos patients :



Des **documents** et du **matériel d'accompagnement à l'utilisation du produit Cosentyx®**.



Un **apprentissage personnalisé** de la technique d'auto-injection **par une Infirmière Diplômée d'État** libérale formée à Cosentyx®, **au domicile du patient**.



Un **suivi téléphonique de 1 an** pour suivre l'appropriation du geste technique et assurer le bon usage du médicament.

NUMÉRO VERT

Disponible 24h/24h et 7j/7

0800 940 438

(appel gratuit depuis un poste fixe)

LET'S GO : par qui ? Et pour qui ?

Le programme LET'S GO ne peut être proposé que par les médecins **dermatologues** habilités à prescrire Cosentyx® et **avec le consentement des patients**.

Le programme LET'S GO est à destination de **tous les patients traités par Cosentyx®**, et notamment ceux qui débutent leur traitement. Il est prévu pour une durée d'1 an.

Comment obtenir plus d'informations sur le programme LET'S GO ?

Les délégués médicaux Novartis sont à votre disposition pour vous présenter le programme LET'S GO et répondre à vos questions à l'occasion d'une visite dédiée.

Vous pouvez également appeler le numéro vert mis à votre disposition et celle de vos patients afin de répondre aux questions sur le programme LET'S GO.

NUMÉRO VERT

Disponible 24h/24h et 7j/7

0800 940 438

(appel gratuit depuis un poste fixe)