



réalités

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

LE DOSSIER : HPV



Nouvelles vraies/fausses idées en allergologie

Hémangiomes et propranolol : qui, quand, comment ?

Actualités dans le traitement chirurgical du mélanome

Quand hospitaliser un enfant présentant un exanthème fébrile ?

Peau et lasers : une histoire de tunnels et de chaleur



réalités

THÉRAPEUTIQUES
EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE

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. Moraiillon, Dr N. Scharz

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Rybojad

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, A. Le Fur

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

J. Delorme

PUBLICITÉ

D. Chargy

CHEF DE PROJET WEB

J. Nakache

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 : 0117 T 81119
ISSN : 1155-2492
Dépôt légal : 4^e trimestre 2015



Novembre 2015 #246

LE DOSSIER

HPV

7

Éditorial

C. de Belilovsky

8

Human papillomavirus : épidémiologie et vaccination

D. Héquet

14

Diagnostic clinique des VIN : un mini atlas

C. de Belilovsky

16

VIN classique (induite par le HPV) : diagnostic histologique

F. Plantier, C. de Belilovsky

18

VIN classique et imiquimod

C. de Belilovsky

25

Traitement chirurgical des VIN

E. Guillot, J. Seror, R. Rouzier

29

HPV : tout ce que le dermatologue doit savoir sur la prise en charge gynécologique

J.-L. Mergui

REVUES GÉNÉRALES

34

Nouvelles vraies/fausses idées en allergologie

E. Amsler

40

Hémangiomes et propranolol : qui, quand, comment ?

O. Boccara

44

Actualités dans le traitement chirurgical du mélanome

O. Zehou

47

Quand hospitaliser un enfant présentant un exanthème fébrile ?

M. Rybojad

LASERS

53

Une histoire de tunnels et de chaleur

T. Fusade, H. Cartier, B. Pusel

Un bulletin d'abonnement est en page 24.

LE DOSSIER HPV

Éditorial

Cher amis, chers collègues,

Les connaissances et les traitements des infections génitales à papillomavirus (HPV) évoluent vite, et les dermatologues sont souvent en première ligne pour ce qui est de leur prise en charge chez l'homme et, en association avec le gynécologue, chez la femme.

L'orientation de ce dossier HPV est résolument pratique. Une attention toute particulière est portée aux néoplasies intraépithéliales vulvaires (VIN), dont nous connaissons tous le potentiel récidivant, extensif et potentiellement oncogène. Ce dossier n'est pas exhaustif!

Des chiffres précis sur l'épidémiologie des infections HPV au cours de la vie sont précieux pour bien expliquer aux patients (souvent très anxieux et mal informés par Internet) l'histoire naturelle de la maladie, la contagiosité, la nécessité d'un bilan gynécologique et d'un suivi prolongé.

Connaître la problématique de l'infection HPV du col de l'utérus, le vocabulaire utilisé par nos collègues gynécologues lors des frottis et colposcopies, nous aidera certainement à mieux dialoguer avec nos collègues et surtout à parler d'une seule voix à nos patientes.

Le terme de VIN est une notion histologique: ainsi, une description simple et précise peut aider le clinicien à mieux s'y retrouver dans le compte rendu de biopsie et parfois à redresser des diagnostics erronés établis par des anatomopathologistes non spécialisés.

L'imiquimod est devenu le traitement de première intention des VIN. Une revue bibliographique très récente fait le point sur ce sujet. Toutefois, la chirurgie garde toute sa place pour les formes localisées.

Nous espérons tous que la couverture vaccinale anti-HPV va s'élargir en France, en particulier avec le futur vaccin nonavalent: outre les HPV 6, 11, 16, 18, il protège contre les HPV 31, 33, 45, 52 et 58. Une étude récemment publiée dans le *New England Journal of Medicine* et menée par E.-A. Joura *et al.* auprès de 14 000 femmes montre une non-infériorité par rapport au vaccin quadrivalent et une efficacité de 96,7 % pour les 5 nouvelles souches. Son utilisation permettrait de passer de 70 % à 90 % d'efficacité dans la prévention des cancers invasifs du col de l'utérus.

Bonne lecture à tous !



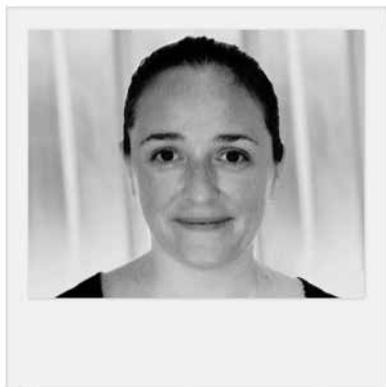
→ **C. DE BELLOVSKY**
Institut Alfred Fournier,
PARIS.

LE DOSSIER HPV

Human papillomavirus : épidémiologie et vaccination

RÉSUMÉ : Les HPV (*Human Papilloma Virus*) sont responsables de 5 % des cancers. L'infection par les virus HPV se fait par contact cutanéomuqueux, dès les premiers rapports sexuels. Le risque cumulé d'infection génitale par un virus HPV est de 80 %. La persistance d'une infection par HPV peut entraîner la survenue d'une dysplasie cervicale. Lors d'une infection par HPV, le risque de développer un CIN 3 à 10 ans varie en fonction du type de HPV. Ce risque est de 17,2 % en cas de HPV 16, de 13,6 % en cas de HPV 18 et de 3 % en cas de test HPV positif, hors HPV 16 et HPV 18.

Les HPV 6 et 11 sont responsables de 90 % des lésions condylomateuses. Ces lésions extrêmement contagieuses se transmettent essentiellement par voie sexuelle. Le diagnostic est clinique. Bénignes, elles ont des conséquences souvent lourdes psychologiquement pour les patients, et les traitements sont généralement longs, contraignants, voire douloureux. Ces lésions peuvent être prévenues par la vaccination anti-HPV. La couverture vaccinale reste très faible en France, principalement en raison d'une médiatisation polémique du vaccin anti-HPV. Pourtant, dans des pays où un programme scolaire de vaccination a été adopté (Australie, Grande-Bretagne), une diminution de la prévalence des CIN 2-3 a été observée.



→ **D. HÉQUET**

Service de chirurgie oncologique,
Centre René Huguenin – Institut
Curie, PARIS.

Plus de 180 papillomavirus humains (*HPV, Human Papilloma Virus*) ont été identifiés, et environ 40 d'entre eux concernent la sphère génitale. Jusqu'à 5 % de l'ensemble des cancers chez l'Homme sont liés à une infection par un virus HPV.

Les HPV sont dits à haut risque, ou oncogènes, lorsqu'ils sont capables d'induire des lésions de haut grade susceptibles d'évoluer vers un cancer invasif. Les HPV dits à bas risque, ou non oncogènes, peuvent induire des lésions bénignes telles que des condylomes acuminés, ainsi que des dysplasies cervicales (CIN, *Cervical Intraepithelial Neoplasia*). La vaccination anti-HPV a été introduite en France en 2007. La couverture vaccinale est cependant toujours très faible, malgré les recommandations des autorités sanitaires françaises.

HPV oncogènes et non oncogènes

1. Structure des virus HPV

Les virus HPV sont des virus à ADN circulaire, contenant environ 8 000 paires de bases (*fig. 1*). Leur génome comporte les gènes E1 à E7 qui codent pour la réplication et la transcription de l'ADN (E1, E2), l'amplification du génome viral dans les couches supérieures de l'épithélium (E3, E4, E5), et la prolifération cellulaire et l'immortalisation (E6, E7). Les gènes L1 et L2 codent pour des protéines de structure composant la capsid. Les protéines de réplication sont exprimées au niveau de la partie basale de l'épithélium, dans des cellules en division, alors que les protéines de la capsid sont exprimées tardivement dans les couches superficielles de l'épithélium.

Sympo GSIC

LE DOSSIER HPV

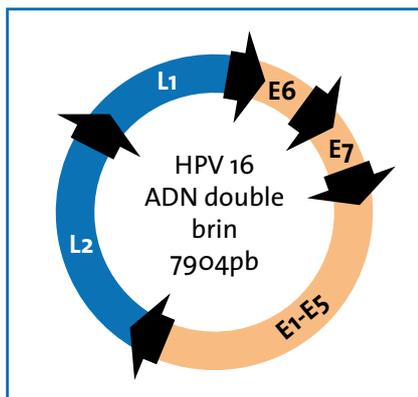


FIG. 1: Structure des papillomavirus humains.

2. Histoire naturelle de l'infection par les virus HPV

L'infection par les virus HPV se fait par contact cutanéomuqueux, dès les premiers rapports sexuels. Le risque cumulé d'infection génitale par un virus HPV est de 80 %. Les méthodes de prévention des infections sexuellement transmissibles, telles que l'utilisation de préservatifs, sont inefficaces pour les virus HPV, puisqu'un simple contact cutané suffit à la transmission.

Une clairance spontanée du virus HPV survient 10 à 14 mois suivant l'infection (fig. 2), dans environ 80 % des cas [1]. La clairance dépend du type de HPV, de l'âge et du statut immunitaire. Lorsque le virus persiste dans l'épithélium, il peut entraîner des néoplasies intraépithéliales de bas grade. Ces lésions peuvent évoluer en lésions de haut grade, voire en cancer, dans un temps plus ou moins long et dépendant de la charge virale, du statut immunitaire ou d'autres facteurs comme le tabagisme.

3. Lésions précancéreuses : les dysplasies cervicales ou néoplasies intraépithéliales (CIN)

La persistance d'une infection par HPV peut entraîner la survenue d'une dysplasie cervicale. Il existe 3 stades de CIN. Le CIN 1 correspond à une dysplasie de bas grade et concerne le tiers inférieur de

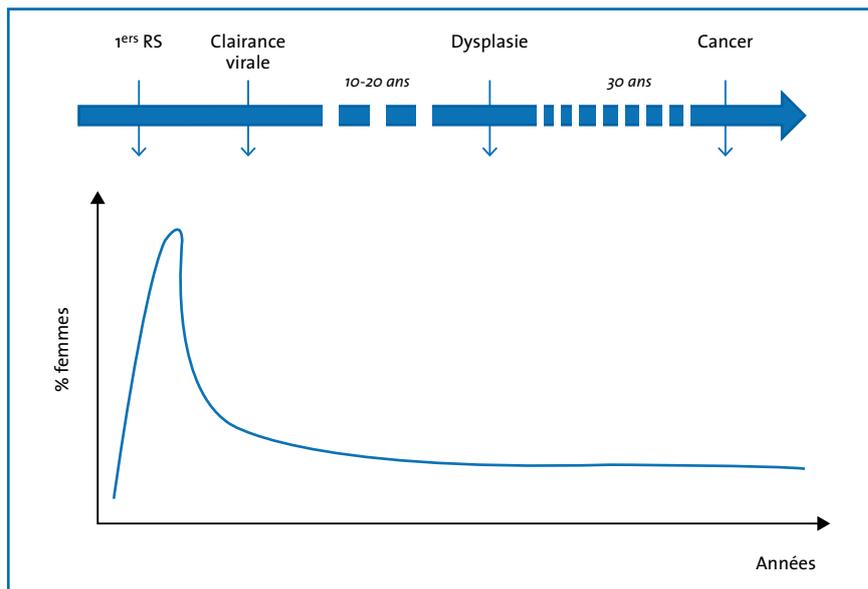


FIG. 2: Histoire naturelle de l'infection par HPV.

l'épithélium cervical. La dysplasie progresse ensuite vers la superficie (CIN 2) jusqu'à concerner tout l'épithélium (CIN 3). Lors d'une infection par HPV, le risque de développer un CIN 3 à 10 ans varie en fonction du type de HPV. Ce risque est de 17,2 % en cas de HPV 16, de 13,6 % en cas de HPV 18 et de 3 % en cas de test HPV positif, hors HPV 16 et HPV 18 [2].

4. Cancer du col utérin

En 2012, 3 028 nouveaux cas de cancer du col utérin ont été recensés en France. Ce cancer est la 2^e cause de décès par cancer chez la femme, avec 1 102 décès en 2012 (données de l'INCa, <http://lesdonnees.e-cancer.fr>). Les infections par HPV oncogènes sont responsables d'environ 95 % des cancers du col utérin. Une quinzaine de virus HPV sont oncogènes. Les HPV 16 et 18 entraînent à eux seuls plus de 65 % des cancers du col [3].

Les virus HPV sont également responsables de 80 % des cancers de l'anus, de 60 % des cancers du vagin, de 40 % des cancers de la vulve, de 40 % des

cancers du pénis et de 60 % de cancers ORL, tels que ceux de la langue ou des amygdales [4].

5. Lésions bénignes : les condylomes

Les condylomes sont des tumeurs bénignes de l'épithélium malpighien et peuvent être localisés au niveau de la vulve, du vagin, du col utérin, de l'urètre, ou sur l'ensemble du périnée ou de la région anale. Les HPV 6 et 11 sont responsables de 90 % des lésions condylomateuses. Ces lésions extrêmement contagieuses se transmettent essentiellement par voie sexuelle. Les condylomes peuvent régresser spontanément dans 20 à 30 % des cas.

Vaccination anti-HPV

1. Les différents types de vaccins

Les vaccins anti-HPV sont des *virus-like-particle*, dépourvus d'ADN viral, obtenus à partir de protéines de capsid L1. Deux vaccins existent sur le marché : – Gardasil (Sanofi Pasteur MSD) est un vaccin quadrivalent dirigé contre les

HPV oncogènes 16 et 18 et les HPV non oncogènes 6 et 11. Gardasil a eu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) le 20/06/2006 en France, et l'autorisation de la Food and Drug Administration (FDA) le 16/10/2009 aux États-Unis ;
– Cervarix (GlaxoSmithKline) est un vaccin bivalent dirigé contre les HPV 16 et 18. Cervarix a eu l'AMM le 20/09/2007 en France et l'autorisation de la FDA le 08/06/2006 aux États-Unis.

2. La polémique

En 2007, le décès de cause inconnue de 2 jeunes femmes de 18 et 19 ans en Allemagne et en Autriche, moins d'un mois après avoir été vaccinées par Gardasil, entraîne un signalement par l'Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency, EMA) et, en France, une saisine, par la ministre de la Santé, de la Commission spécialisée de la sécurité sanitaire du Haut Conseil de la santé publique (HCSP). L'avis du 01/02/2008 conclut à l'absence de lien de causalité entre la vaccination et les décès, et au maintien des recommandations en vigueur concernant la vaccination en France.

En octobre 2013, une plainte est déposée contre le Gardasil et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) par une jeune fille atteinte de sclérose en plaques et vaccinée peu avant par Gardasil. En avril 2014, 32 nouvelles plaintes sont enregistrées contre Sanofi Pasteur MSD et l'ANSM.

3. Sécurité vaccinale : les données

Plus de 170 millions de doses de vaccin anti-HPV ont été délivrées dans le monde, dont plus de 6 millions en France. À ce jour, aucun lien de causalité n'a été établi entre la vaccination anti-HPV et la survenue de maladie auto-immune (MAI). L'ANSM a rendu publics les résultats d'une étude sur les données du Système national d'infor-

mation inter-régimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM) dans le rapport du HCSP du 21/10/2011. Une cohorte de jeunes filles nées entre 1983 et 1996 a été constituée et suivie pendant 3 ans. Au total 1 774 622 jeunes filles âgées de 11 à 15 ans ont été incluses dans l'étude, et 33,8 % d'entre elles ont reçu au moins une dose de vaccin. 1 103 mises en affection longue durée (ALD) pour MAI ont été recensées, avec un taux d'incidence de 2,01/10 000 patients/année chez les jeunes filles vaccinées *versus* 2,09/10 000 patients/année chez les non-vaccinées (HR = 1,08 [0,91-1,29]).

De nombreuses études internationales et suivis de cohortes concluent également en l'absence de causalité démontrée entre la vaccination et la survenue de MAI (*Centers for Disease Control and Prevention*, États-Unis ; base *Kaiser Permanente* de Californie ; FDA ; base de pharmacovigilance britannique ; plan de gestion des risques mis en place par l'ANSM et l'EMA). Plus de 15 rapports et avis du HCSP ont été publiés sur la vaccination HPV (disponibles sur hcspp.fr).

4. Les recommandations

Les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans constituent la population cible de la vaccination, avec un rattrapage possible jusqu'à l'âge de 19 ans (avis du HCSP du 28/09/2012). Le schéma vaccinal recommandé est de 2 doses espacées de 6 mois (avis des 20/02/2014 et 28/03/2014). Le dépistage par frottis cervico-utérin (FCU) est toujours recommandé et nécessaire. En effet, la vaccination est dirigée contre les HPV 16 et 18, responsables de plus de 65 % des cancers du col. Il convient donc de dépister les lésions précancéreuses liées aux autres HPV par la réalisation d'un FCU tous les 3 ans chez les femmes âgées de 25 à 65 ans.

5. Efficacité de la vaccination

Nous disposons de données d'efficacité de la vaccination HPV en conditions

réelles d'utilisation. La prévalence de l'infection par HPV a diminué entre les périodes pré et post-introduction de la vaccination dans plusieurs pays [5-10]. Ainsi, en Australie, où la couverture vaccinale est supérieure à 70 % grâce à un programme de vaccination en milieu scolaire (vaccin quadrivalent, 3 doses), la prévalence du HPV a diminué de 28,7 % à 6,7 % chez les femmes de 18 à 24 ans. Aux États-Unis, le programme de vaccination en milieu scolaire concernait les jeunes filles de 13 à 17 ans (vaccin quadrivalent, 3 doses), permettant une diminution de la prévalence des HPV de 11,5 % à 5,1 % chez les jeunes filles de 14 à 19 ans. Des résultats similaires sont également retrouvés au Royaume-Uni, où la couverture vaccinale atteint 80 %, avec le vaccin bivalent (3 doses).

Les résultats les plus intéressants concernent la diminution de la prévalence des CIN 2-CIN 3 depuis l'introduction de la vaccination. En Australie, le taux de CIN 2-CIN 3 dépisté en 2011 dans une cohorte de plus de 39 000 jeunes filles vaccinées en 2007 (alors âgées de 12 à 17 ans) était inférieur à celui observé chez les non-vaccinées (HR = 0,72, IC 95 % : 0,58-0,91, $p > 0,05$). L'efficacité vaccinale vis-à-vis des CIN 2-CIN 3 pour un schéma complet, ajustée sur l'âge, le statut socio-économique et la résidence dans des régions reculées (*Australian Standard Geographic Classification*, ASGC) est estimée à 47,5 % (IC 95 % : 22,7-64,4) [11]. Toujours en Australie, dans une étude cas-témoin sur registre régional, l'efficacité vaccinale, ajustée sur le niveau socio-économique, l'éloignement, l'âge et la durée de suivi, est estimée à 46 % (IC 95 % : 33-57) pour la prévention des CIN 2-CIN 3 avec un schéma complet de 3 doses de vaccin quadrivalent [12].

Une immunité de groupe a également été démontrée. En effet, la prévalence du HPV chez les jeunes filles non vaccinées depuis l'introduction de la

LE DOSSIER HPV

vaccination est en baisse en Australie (*odds ratio* [OR] 0,42 ; IC 95 % : 0,19-0,93) [5], en Angleterre [9] et aux États-Unis [13]. Des résultats similaires sont retrouvés pour la prévalence des condylomes. En Australie toujours, le taux de condylomes chez les hommes hétérosexuels de moins de 30 ans a diminué de 12,1 à 2,2 % entre 2007 et 2011, soit depuis l'introduction de la vaccination anti-HPV (vaccin quadrivalent). Les hommes n'étant pas la population cible de la vaccination, ils ont bénéficié d'une immunité de groupe grâce à la baisse de l'infection par HPV dans la population générale [5]. Des résultats similaires ont été observés en Angleterre [9] et aux États-Unis [13].

Perspectives

La couverture vaccinale en France est insuffisante du fait d'une réticence des Français à la vaccination et de la médiatisation polémique du vaccin HPV.

Ainsi, le plan cancer 2014-2019 présente des objectifs relatifs à la vaccination anti-HPV :

- renforcer la communication auprès des jeunes filles et des parents ;
- mobiliser les professionnels de santé ;
- diversifier les structures donnant un accès gratuit à la vaccination ;
- promouvoir des études sur l'acceptabilité de la vaccination des jeunes filles en milieu scolaire.

Le dernier rapport du HCSP de juillet 2014 recommande :

- La généralisation rapide de la mise en place du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus sur le territoire national.

- La mise en place de modalités d'administration de la vaccination permettant d'atteindre un pourcentage élevé de jeunes filles, indépendamment de leur niveau social :

- l'adjonction d'une offre vaccinale en milieu scolaire (telle que le Royaume-Uni et l'Australie l'ont mise en place) permettrait d'atteindre cet objectif ;
- l'abaissement de l'âge de la vaccination de 11 ans à 9 ans pourrait être recommandé si cette mesure était susceptible de favoriser la mise en place d'un tel programme (ce type de modalité est appliqué avec succès au Québec).

Bibliographie

1. WOODMAN CB, COLLINS SI, YOUNG LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer*, 2007;7:11-22.
2. KHAN MJ, CASTLE PE, LORINCZ AT *et al*. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst*, 2005;97:1072-1079.
3. ARBYN M, CASTELLSAGUÉ X, DE SANJOSÉ S *et al*. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann Oncol*, 2011; 22:2675-2686.
4. PARKIN DM, BRAY F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*, 2006;24 Suppl 3: S3/11-25.
5. TABRIZI SN, BROTHERTON JM, KALDOR JM *et al*. Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. *J Infect Dis*, 2012;206:1645-1651.
6. KAHN JA, BROWN DR, DING L *et al*. Vaccine-type human papillomavirus and evidence of herd protection after vaccine introduction. *Pediatrics*, 2012;130:e249-256.
7. CUMMINGS T, ZIMET GD, BROWN D *et al*. Reduction of HPV infections through vaccination among at-risk urban adolescents. *Vaccine*, 2012;30:5496-5499.
8. MARKOWITZ LE, HARIRI S, LIN C *et al*. Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003-2010. *J Infect Dis*, 2013;208:385-393.
9. MESHER D, SOLDAN K, HOWELL-JONES R *et al*. Reduction in HPV 16/18 prevalence in sexually active young women following the introduction of HPV immunisation in England. *Vaccine*, 2013;32:26-32.
10. DELERÉ Y, REMSCHMIDT C, LEUSCHNER J *et al*. Human Papillomavirus prevalence and probable first effects of vaccination in 20 to 25 year-old women in Germany: a population-based cross-sectional study via home-based self-sampling. *BMC Infect Dis*, 2014;14:87.
11. GERTIG DM, BROTHERTON JM, BUDD AC *et al*. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med*, 2013;11:227.
12. CROWE E, PANDEYA N, BROTHERTON JM *et al*. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ*, 2014;348:g1458.
13. BAUER HM, WRIGHT G, CHOW J. Evidence of human papillomavirus vaccine effectiveness in reducing genital warts: an analysis of California public family planning administrative claims data, 2007-2010. *Am J Public Health*, 2012;102:833-835.

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

Pub NOVARTIS

Diagnostic clinique des VIN : un mini atlas

RÉSUMÉ : Le terme de néoplasie intraépithéliale vulvaire (VIN) est un terme histologique qui désigne des anomalies cytologiques et architecturales restant localisées à l'épithélium. Ainsi, les VIN peuvent favoriser le développement de carcinomes épidermoïdes.



→ C. DE BELLOVSKY
Institut Alfred Fournier, PARIS.

Cliniquement, on ne fait plus aujourd'hui de distinction entre la maladie de Bowen et la papulose bowénoïde. Il existe un continuum entre les formes cliniques unifocale et multifocale, et même s'il est classique de décrire la forme unifocale surtout chez les femmes ménopausées, elle peut apparaître beaucoup plus tôt. Toutes les formes cliniques peuvent se manifester par un prurit vulvaire localisé, des brûlures ou des fissures. Les lésions peuvent siéger n'importe où, mais le plus souvent

sur la zone vestibulaire postérieure. Elles sont érythroplasiques, leucoplasiques, érythroleucoplasiques, verruqueuses, pigmentées et souvent polymorphes. L'existence d'une ulcération ou d'une zone infiltrée fait suspecter une zone d'invasion ou de micro-invasion, et doit être biopsiée.

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



FIG. 1 : Nappe leucoplasique bien limitée de la face interne de la petite lèvre droite.



FIG. 2 : Nappe érythroplasique vestibulaire avec un liseré leucoplasique.



FIG. 3 : Nappe papuleuse pigmentée bien limitée de la fourchette postérieure et du périnée.



FIG. 4 : Plaque leucoplasique et érythroplasique extensive avec infiltration de la petite lèvre droite.



FIG. 5 : Nappes rosées, leucoplasiques, diffuses chez une patiente greffée rénale.

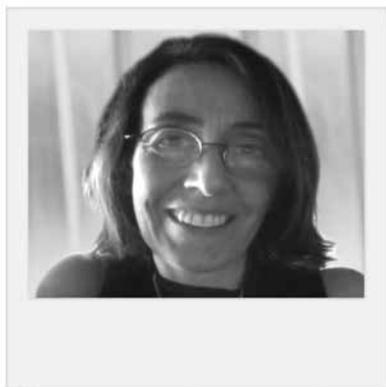


FIG. 6 : Papules pigmentées disséminées, à prédominance péri-anale et associées à un condylome. Une anoscopie est nécessaire.

VIN classique (induite par le HPV): diagnostic histologique

RÉSUMÉ : Le terme de néoplasie intraépithéliale est anatomopathologique. Il désigne une prolifération qui reste cantonnée à l'épaisseur de l'épithélium, sans franchissement de la membrane basale. Seules les néoplasies intraépithéliales malpighiennes seront abordées ici.

La maladie de Paget non invasive et le mélanome de niveau I de Clark sont également des néoplasies intraépithéliales, mais de nature glandulaire et mélanocytaire.



→ **F. PLANTIER**¹
C. DE BELILOVSKY²

¹ Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, CHI de CRÉTEIL.

² Institut Alfred Fournier, PARIS.

Le terme de néoplasie intraépithéliale est en principe réservé aux muqueuses, mais il est licite de l'utiliser pour des lésions du versant cutané de la vulve et des régions adjacentes : fesses, plis inguinaux, mont de Vénus, haut des cuisses...

La définition anatomopathologique est celle de la dysplasie, association à des degrés divers d'un désordre architectural, d'atypies des noyaux de cytoplasmes et de mitoses. Ce terme sous-entend que la prolifération est de nature maligne et qu'elle constitue un stade précurseur du carcinome invasif.

Depuis 2005, l'International Society for the Study of Vulvar Disease (ISSVD) propose une classification des VIN en deux types : classique et différencié.

Néoplasies intraépithéliales vulvaires classiques

C'est la forme la plus commune, comme l'indique la terminologie anglo-saxonne (*usual type*). Dans 75 % des cas, un HPV oncogène y est retrouvé : surtout le type 16, mais aussi le 18 et le 33.

1. Description histologique

Le désordre architectural occupe toute l'épaisseur de l'épithélium, qui est le plus souvent hyperplasique, parfois papillomateux. L'épithélium est basophile car les noyaux des kératinocytes sont à la fois plus volumineux, avec une augmentation du rapport nucléocytoplasmique, plus nombreux et plus tassés. Il existe le plus souvent une épaisse parakératose. Les modifications nucléocytoplasmiques rappellent la maladie de Bowen cutanée : multinucléation, noyaux de très grande taille dits "monstrueux", éléments dyskératosiques, éléments vacuolaires (ou koilocytaires), mitoses anormales [1, 2, 3] (**fig. 1, 2 et 3**).

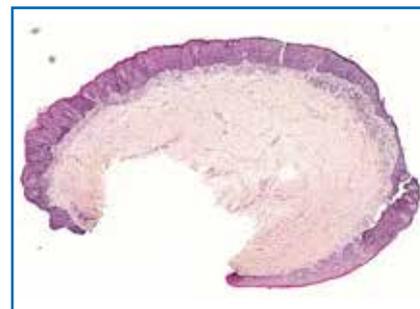


FIG. 1 : VIN (grandissement × 3).

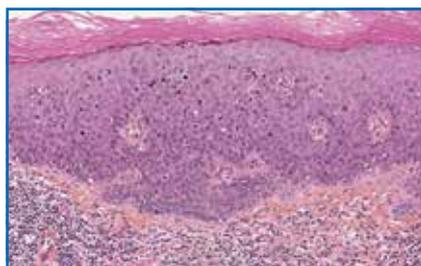


FIG. 2: VIN (grandissement $\times 20$).

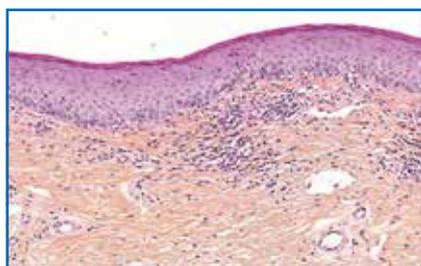


FIG. 3: Muqueuse normale à 1 cm de la VIN au même grossissement (pour comparaison).



FIG. 4: VIN en plusieurs foyers.



FIG. 5: Même VIN avec immunomarquage anti-P16.

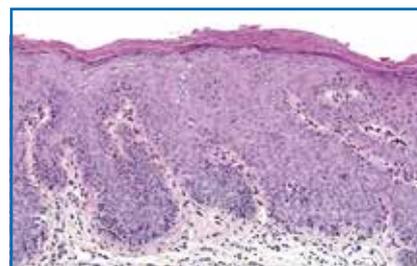


FIG. 6: Condylome (grossissement $\times 20$).

Une maladie de Paget sera éliminée par un immunomarquage de la cyto-kératine 7, positive dans la presque totalité des cas.

Sur les zones cutanées de la vulve (grandes lèvres, pubis, périnée), un carcinome basocellulaire superficiel se différencie aisément d'une VIN classique.

2. Diagnostic différentiel histologique

Le principal diagnostic différentiel est celui de condylome, qui comporte le plus souvent des koilocytes, témoins de l'infection virale; les couches basales sont actives et mitotiques mais il n'y a pas d'atypies ni de mitoses étagées (fig. 6). Il existe cependant des lésions difficiles à étiqueter; certains pathologistes parlent alors de "condylomes atypiques". Le terme est ambigu et il paraît préférable que le pathologiste explique clairement qu'il ne peut trancher entre condylome et VIN classique. Par ailleurs, dans certaines lésions, des foyers de condylome typique joutent des zones caractéristiques de VIN classique.

Dans de nombreuses publications, une distinction est faite entre les VIN classiques dites basaloïdes et les VIN classiques dites condylomateuses.

Cette distinction est aussi faite dans les publications sur les néoplasies intraépithéliales du pénis [4], mais elle n'a pas été retenue par l'ISSVD car il s'agit de deux sous-types histologiques, de même pronostic et coexistant souvent chez une même patiente, au sein d'une même lésion ou dans des foyers distincts si les lésions sont multifocales.

L'immunomarquage anti-P16 est le plus souvent positif (fig. 4 et 5).

Bibliographie

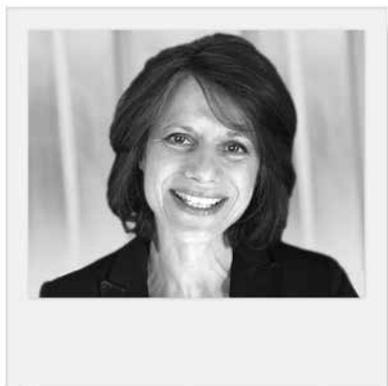
1. VAN DER AVOORT IA, SHIRANGO H, HOEVENAARS BM *et al.* Vulvar squamous cell carcinoma is a multifactorial disease following two separate and independent pathways. *Int J Gynecol Pathol*, 2006;25:22-29.
2. FOX H, WELLS M. Recent advances in the pathology of the vulva. *Histopathology*, 2003;42:209-216.
3. NEILL SM. Noninfectious inflammation and systemic diseases of the vulva. A vulvar disease clinicopathological approach. In: Heller DS, Wallach RC, editors. 1st ed. New York: *Informa Healthcare*;2007:37-65.
4. CUBILLA AL, VELAZQUEZ EF, YOUNG RH. Epithelial lesions associated with invasive penile squamous cell carcinoma: a pathologic study of 288 cases. *Int J Surg Pathol*, 2004;12:351-364.

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

VIN classique et imiquimod

RÉSUMÉ : De nombreuses études de bonne qualité attestent de l'efficacité de l'imiquimod pour traiter les VIN classiques. La chirurgie, quant à elle, garde toute sa place pour les lésions localisées, en association ou non avec l'imiquimod.

Ce traitement, assez "technique" à utiliser, nécessite des explications détaillées sur les modes d'application et sur les éventuels effets secondaires locaux ou généraux.



→ C. DE BELILOVSKY
Institut Alfred Fournier, PARIS.

Hors AMM, la prescription d'imiquimod se généralise pour traiter les néoplasies intravulvaires (VIN) classiques, induites par le papillomavirus humain (HPV). L'imiquimod stimule à la fois l'immunité innée et acquise, et possède ainsi des propriétés antivirales et antitumorales.

La classification des VIN vient tout récemment d'évoluer en se rapprochant de la dénomination gynécologique et en recommandant d'utiliser le terme HSIL (*High-grade Squamous Intraepithelial Lesion*). Néanmoins, par simplicité, nous continuerons d'utiliser le terme de VIN classique dans cet article.

Les principales études

>>> C'est en 2008 que l'équipe hollandaise de van Seters et al. [1] a publié une vaste étude randomisée en double aveugle, contre placebo. 52 patientes ont appliqué l'imiquimod à 5 %, à raison de 2 fois par semaine pendant 16 semaines, ou le placebo. Respectivement 18/26 et 19/26 patientes avaient eu au moins un traitement chirurgical au préalable. L'imiquimod s'est révélé significativement supérieur au placebo, avec une réduction de plus de 25 % de la taille des lésions chez 21/26 patientes contre 0/26 sous placebo ($p < 0,001$). Une régression

totale des lésions a été constatée chez 9 patientes du groupe imiquimod à la 20^e semaine, sans récurrence après un an de suivi. Une diminution significative des symptômes cliniques (douleurs, prurit) a également été constatée à la 20^e semaine et au 12^e mois.

Sur le plan biologique, le HPV, présent dans 96 % des cas avant traitement, a disparu des lésions chez 58 % des femmes du groupe imiquimod contre 8 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$).

On parlait à l'époque de grades pour les VIN (1, 2 et 3) et une régression histologique du grade lésionnel (du grade 2 ou 3 à un grade inférieur) a été constatée chez 69 % des patientes sous imiquimod contre 4 % sous placebo ($p < 0,001$). Une progression des lésions vers un cancer invasif (plus de 1 mm de profondeur) a été observée dans 2 cas sous placebo et dans 1 observation sous imiquimod.

De plus, sous imiquimod, le nombre de cellules dendritiques CD1a+, T CD8+ et *Natural Killer* CD9+ dans l'épiderme a augmenté significativement, tandis que le nombre de cellules dendritiques CD207+, CD208+ et T régulatrices avait, lui, diminué dans le derme.

Ces modifications du nombre de cellules immunitaires situées dans le derme

Encart Epithéliale AH

Encart Epithéliale AH

Quelques explications pratiques lors de la prescription

- Les traitements locaux, à appliquer uniquement 2 ou 3 fois par semaine, ne sont pas fréquents et les jours d'application doivent être bien précisés (certaines patientes appliquent accidentellement l'imiquimod tous les jours avec des irritations locales sévères).
- Le nombre d'heures d'application est à moduler pour chaque patiente (8 heures en moyenne pour commencer), souvent la nuit, mais certaines patientes sont moins gênées par les sensations de brûlure et le prurit après les applications diurnes.
- La crème doit être appliquée au doigt et non à l'aide d'un coton-tige car la tolérance (et l'efficacité ?) est meilleure lorsqu'on la fait pénétrer complètement.
- La quantité à appliquer doit être montrée en pratique en consultation (ne pas toujours appliquer le sachet en entier).
- Un miroir est indispensable pour bien montrer à la patiente la zone à traiter.
- Nous recommandons le conseil systématique d'une crème cicatrisante ou apaisante en complément du traitement, et ce dès les premiers jours, à appliquer après rinçage du produit et les jours sans traitement.
- Bien expliquer les effets secondaires locaux et généraux les plus fréquents.

et l'épiderme n'ont été observées que chez les patientes ayant bénéficié d'une diminution supérieur à 75 % de leurs lésions. Ces résultats seraient directement en rapport avec le mode d'action du médicament.

La tolérance du traitement a été relativement satisfaisante avec, cependant, significativement plus de prurit, de douleurs vulvaires, d'érythème léger à modéré, d'érosions locales légères à modérées et d'œdème avec l'imiquimod qu'avec le placebo.

Ainsi, les auteurs de cette première étude contrôlée ont conclu à l'efficacité de l'imiquimod – la régression des lésions étant corrélée à la clearance de l'HPV – et ont recommandé ce traitement en première intention pour les VIN classiques.

>>> En 2014, Tristram *et al.* [2] ont rapporté les résultats de leur étude ouverte randomisée sur 180 patientes, comparant 6 semaines de cidofovir topique à l'imiquimod 3 fois par semaine pendant un maximum de 24 semaines, avec analyse histologique avant et 6 semaines après l'arrêt du traitement. Une réponse

totale a été atteinte dans 46 % des cas pour les deux groupes.

Des effets secondaires de grade 3 ou 4 ont été signalés dans respectivement 37 % et 46 % des cas : douleur et prurit vulvaire

(59,8 %), céphalées (65,6 %), fatigue (75,9 %), avec un total d'effets secondaires sérieux de 46,5 % et un arrêt du traitement dans 16,8 % des cas.

>>> Tout récemment, en 2015, une revue *Cochrane* sur le traitement médical des VIN a été actualisée [3] (tableau I). Elle comprend 5 études, dont 4 sur l'imiquimod (incluant celles de van Seters et de Tristram). La méta-analyse comparant les 3 études imiquimod 5 % vs placebo ont montré que l'imiquimod induisait davantage de réponses totales et partielles à 5-6 mois (risque relatif: 11,95). Une réponse complète a été obtenue dans 58 % des cas vs 0 % avec le placebo. Les effets secondaires, peu détaillés dans les études vs placebo, font état de douleurs dans 92,2 % des cas (tous degrés) et 21,8 % des patientes ont dû réduire les doses d'imiquimod.

>>> Une revue bibliographique sur l'imiquimod dans les VIN, VaIN et CIN réunissant 21 articles a également été

	Imiquimod vs placebo (3 études) (Pepas) n = 104	Imiquimod vs cidofovir (Pepas/Tristram) n = 180	VIN (16), VaIN (2), CIN (3) articles (de Witte)
R complète + partielle à 5-6 mois	RR = 11,95 n = 104 18/62 vs 1/42 R partielles 36/62 vs 0/42 R totales	RR = 0,92 (57 % vs 62 %)	
R totale à 5-6 mois	RR = 14,40 (58 % vs 0 %) n = 104	RR = 1,00 (45 % vs 46 %)	VIN : 5 à 88 %
R totale à 1 an	RR = 9,10 (38 % vs 0 %) n = 47 10/24 vs 2/23 R partielles 9/24 vs 0/23 R totales		
R totale (délais divers)			VIN : 5 à 88 % VaIN 1-3 : 57 à 86 % CIN 2-3 : 67 à 75 %
ES locaux (érythème, érosion, douleur, prurit)	Imiquimod > placebo RR = 7,77 pour la réduction des doses (19/47 vs 1/36)	Imiquimod > cidofovir (NS)	
R = réponse ; ES = effets secondaires.			

TABEAU I : Revues 2015 VIN Cochrane (Pepas) + VIN-VaIN-CIN (de Witte).

LE DOSSIER HPV

publiée [4] (**tableau I**). Seize études concernent les VIN. Les réponses complètes cliniques varient de 16 à 76 %, les réponses histologiques de 5 à 88 %. Les réponses partielles ≥ 50 % varient quant à elles de 19 à 58 %. Six études rapportent des taux de *clearance* de l'HPV après traitement de 33 à 85 %. Les effets secondaires varient de 66 à 100 % des cas : prurit, brûlures, douleurs vulvaires, parfois ulcérations et symptômes pseudo-grippaux.

>>> Parallèlement, l'imiquimod a été utilisé en association avec d'autres traitements physiques (chirurgie, laser) et il est rapidement apparu que son application pouvait diminuer la fréquence des récurrences. En 2012, Wallbillich *et al.* [5] ont publié une étude rétrospective sur les facteurs de risque de récurrences de VIN classiques en reprenant 303 dossiers de patientes prises en charge entre 1993 et 2011. Les patientes qui avaient reçu de l'imiquimod en plus du traitement physique ont eu beaucoup moins de récurrences que les autres (tableau II**).**

À noter que les facteurs de récurrences élevées étaient le tabac, une grande taille des lésions, des marges positives et un traitement par laser.

>>> En 2013, Frega *et al.* [6] ont rapporté les résultats de leur étude prospective (2000-2012) comparant imiquimod et chirurgie chez 80 patientes (tableau III**). Les auteurs ont distingué récurrence (réapparition des lésions après rémission totale) et rechute (récurrence + échec thérapeutique). L'imiquimod 5 % a été appliqué 2 fois par semaine pendant 16 semaines, soit pendant 1 cycle (avec un deuxième cycle si persistance), et la chirurgie pratiquée avec une marge de 5 mm.**

Les patientes ont été examinées tous les 6 mois pendant 5 ans. Dans le groupe imiquimod, 6 patientes ont stoppé l'étude en raison d'effets secondaires.

Patientes (298)	Traitement (%)	Récidive (%)
Excision	176 (59,1 %)	47 (26,4 %)
Laser	40 (13,4 %)	18 (41,9 %)
Imiquimod	22 (7,4 %)	3 (13,6 %)
Excision + laser	24 (8,1 %)	12 (50 %)
Excision + imiquimod	10 (3,4 %)	1 (10 %)
Laser + imiquimod	3 (1 %)	0 (0 %)
Autres*	5 (1,7 %)	1 (20 %)

* Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator (n = 2), interféron/accutane/cidofovir (n = 1), radiation (n = 1).

TABLEAU II : Fréquence des récurrences après associations thérapeutiques (Wallbillich).

	Imiquimod (n = 32)	Chirurgie (n = 38)	Chirurgie + imiquimod (n = 33)
Tabac	56,3 %	52,7 %	45,4 %
Lésions multifocales	78,2 %	71,1 %	69,7 %
Réponse totale	46,8 %	Marges saines 73,6 %	
Récurrence	15,6 %	44,7 %	48,4 %
Rechute (récurrence + échec)	68,7 %	44,7 %	
Délai de récurrence	25,6 ± 19 mois	29 ± 26 mois	31 ± 30 mois
Cancer invasif	2	3	
Réponse totale globale	31 %	55 %	

TABLEAU III : Imiquimod vs chirurgie (Frega et Gentile).



A : VIN leucoplasique vestibule postérieur. **B :** Disparition après 3 mois d'imiquimod 3 × semaine. Photo 6 mois après disparition.



A: VIN irritée après 1 mois d'imiquimod. **B**: Disparition après 3 mois d'imiquimod 3 × semaine. Noter les troubles pigmentaires séquellaires. Les biopsies ont confirmé leur absence de VIN. Pas de récurrence à 3 ans.

Par ailleurs, 13/32 patientes ont eu une réponse totale après 1 cycle (40,6 %) et 15/32 après 2 cycles. Le taux de récurrence après rémission totale correspond aux autres données de la littérature : 15,6 %. Dans le groupe chirurgie, le taux de récurrence a été de 44,7 %. La présence de lésions multifocales était un facteur de risque de récurrence.

Cette étude montre que l'imiquimod peut induire une réponse totale chez un peu moins de la moitié des patientes et que les taux de récurrence sont très bas.

Les auteurs semblent opposer chirurgie et imiquimod, alors que ces résultats montrent bien que ces deux traitements sont complémentaires et qu'il semble logique, au moins en cas de lésions multifocales, de proposer l'imiquimod en première intention.

>>> **L'année suivante, Gentile *et al.*** [7], appartenant à la même équipe, ont publié une étude, semble-t-il avec des patientes de la même cohorte mais comparant 40 traitements par chirurgie seule à 40 traitements avec chirurgie suivie

d'imiquimod, à raison de 2 applications par semaine pendant 16 semaines. Le suivi à 5 ans a montré le même taux de récurrence de 44,8 % et 48,4 %.

Notons encore la grande fréquence des lésions multifocales (71,1 % et 69,7 %) pour lesquelles l'option de la chirurgie en première intention est très discutable.

>>> **Dans leur revue générale en français, Paternotte *et al.*** [8] ont colligé 4 études dont celles de van Seters et Frega. La troisième a suivi 26 patientes du contingent de van Seters pendant 7 ans. Le taux de récurrence des patientes ayant eu une réponse complète était de 9 %. Dans la quatrième étude rétrospective, les patientes avaient été traitées une fois par semaine pendant 12 semaines, avec des réponses complètes dans 76 % des cas et partielles dans 22,6 % des cas. Après un suivi de 21 mois, le taux de récurrence globale a été de 27,4 %.

>>> **Les publications relatives à l'utilisation de l'imiquimod pour traiter les VIN classiques des patientes HIV**

positives sont très rares et portent sur quelques cas seulement. En cas d'immunité équilibrée et stable, l'imiquimod garde une certaine efficacité. L'étude la plus récente, celle de Toby *et al.* [9], collige de façon rétrospective 7 cas dont 5 traités par l'imiquimod, 1 par chirurgie et 1 par l'association des deux. Il est à noter que 5 des 7 patientes ont eu une résolution complète.

Conclusion

L'imiquimod topique apparaît comme un traitement efficace et sûr des VIN classiques, bien que des effets secondaires locaux puissent nécessiter des réductions de doses.

Des études à long terme sont nécessaires pour confirmer la persistance de la réponse au traitement et évaluer son action sur la progression vers un carcinome invasif. L'association à la chirurgie est intéressante, quand bien même les études sont contradictoires sur la fréquence des récurrences.

Plusieurs questions restent néanmoins sans réponse aujourd'hui :

- Quelle est l'influence de la taille ou de la localisation des lésions sur l'efficacité thérapeutique ?
- Quelle est la meilleure posologie pour les VIN (2 ou 3 fois par semaine selon les études) ?
- Quelle est l'efficacité réelle sur le risque de progression ?
- Quelles sont les conséquences sur la qualité de vie et la sexualité ?

Dans tous les cas, les patientes atteintes d'une VIN classique sont considérées à risque de récurrence et de cancer invasif à vie. Après rémission, elles doivent être suivies à 6 mois, 12 mois puis annuellement, et ce pour toujours.

LE DOSSIER HPV

Bibliographie

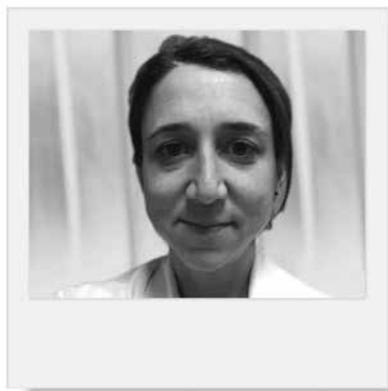
1. VAN SETERS M, VAN BEURDEN M, TEN KATE FJ *et al.* Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod. *N Engl J Med*, 2008;358:1465-1473.
2. TRISTRAM A, HURT CN, MADDEN T *et al.* Activity, safety, and feasibility of cidofovir and imiquimod for treatment of vulvar intraepithelial neoplasia (RT⁰VIN): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2014;15:1361-1368.
3. PEPAS L, KAUSHIK S, NORDIN A *et al.* Medical interventions for high-grade vulvar intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015;18:8:CD007924.
4. DE WITTE CJ, VAN DE SANDE AJ, VAN BEEKHUIZEN HJ *et al.* Imiquimod in cervical, vaginal and vulvar intraepithelial neoplasia: A review. *Gynecol Oncol*, 2015;139:377-384.
5. WALLBILICH JJ, RHODES HE, MILBOURNE AM *et al.* Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN2/3): comparing clinical outcomes and evaluating risk factors for recurrence. *Gynecol Oncol*, 2012;127: 312-315.
6. FREGA A, SESTI F, SOPRACORDEVOLE F *et al.* Imiquimod 5% cream versus cold knife excision for treatment of VIN 2/3: a five-year follow-up. *European Rev Med Pharmacol Sci*, 2013;17:936-940.
7. GENTILE M, BIANCHI P, SESTI F *et al.* Adjuvant topical treatment with imiquimod 5% after excisional surgery for VIN 2/3. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014;18:2949-2952.
8. PATERNOTTE J, HEBERT T, OULDAMER L *et al.* Traitement des néoplasies vulvaires intra-épithéliales par imiquimod. *Gyn Obstet Fertil*, 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gyobfe.2015.04.005>
9. TOBY M, CONWAY K, SETHI G *et al.* Usual vulvar intraepithelial neoplasia in HIV-positive women - a case series. *Int J STD AIDS*, 2015. pii: 0956462415611513 [Epub ahead of print].

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

Traitement chirurgical des VIN

RÉSUMÉ : La dernière classification de l'*International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD)* date de 2004 et ne parle de VIN (*vulvar intraepithelial neoplasia*) qu'en cas de dysplasie sévère [1]. On distingue les dysplasies d'origine virale (*human papilloma virus [HPV]*) – que l'on nomme VIN classiques et qui sont les plus fréquentes – et celles d'origine non virale, dites "différenciées", essentiellement développées sur lichen scléreux.

L'examen vulvaire devrait idéalement se faire sous colposcopie et toute lésion atypique justifie une biopsie. En cas de lésion d'origine virale, il faut systématiquement penser à explorer le col et le vagin sous colposcopie, ainsi que l'anus. L'évolution vers un cancer de type carcinome épidermoïde n'est pas fréquente, mais cette possibilité justifie des biopsies, une surveillance et un traitement adapté. Le traitement repose sur trois options qui sont : le laser en cas de lésion non suspecte confirmée à la biopsie, la chirurgie en cas de lésion suspecte à la biopsie ou cliniquement, l'imiquimod pour les lésions non suspectes d'origine virale.



→ **E. GUILLOT, J. SEROR,
R. ROUZIER**
Hôpital René Huguenin,
Institut Curie, SAINT-CLOUD.

Les néoplasies intraépithéliales de la vulve (*vulvar intraepithelial neoplasia*), classiquement désignées par l'acronyme VIN, sont des lésions précancéreuses de la vulve. Les néoplasies vulvaires ont été identifiées comme une des 12 néoplasies dont l'incidence augmente dans les pays développés. Les néoplasies vulvaires intraépithéliales (VIN) et invasives augmentent de 2,4 % par an, essentiellement chez les femmes jeunes. Les VIN représentent 57 % des néoplasies vulvaires et sont en réalité plus fréquentes que les carcinomes invasifs. Elles correspondent à deux entités anatomopathologiques : les VIN liées au papillomavirus humain (HPV) ou VIN classiques, et les VIN survenant dans un contexte d'hyperplasie épithéliale ou de lichen, et qui ne sont pas liées au HPV. L'association entre les VIN et le papillomavirus humain (HPV) a été bien établie.

>>> **Les VIN classiques** peuvent être séparées en deux catégories :

– VIN condylomateuses, volontiers multifocales, touchant les femmes jeunes, fumeuses, très liées au HPV (*fig. 1*);

– VIN indifférenciées, basaloïdes, avec des lésions uniques souvent bien limitées, touchant des femmes plus âgées (*fig. 2*).

Ces deux formes ont un potentiel invasif certain, même si celui des VIN condylomateuses semble plus faible. L'ensemble des données de la littérature s'accorde sur le fait que les récurrences de VIN sont significativement plus fréquentes si les



FIG. 1 : VIN classique avec début d'infiltration.

LE DOSSIER HPV



FIG. 2: VIN classique.

berges sont atteintes, sans que cela ne modifie le risque évolutif. Il n'est donc nécessaire de réaliser des traitements chirurgicaux larges et très invalidants pour prévenir le risque de cancer [2, 3].

>>> **Les VIN différenciées** sont moins fréquentes que les VIN classiques (fig. 3). Ces VIN, non HPV-induites, surviennent sur des affections dermatologiques d'évolution chronique atteignant préférentiellement les organes génitaux externes. Le lichen scléreux vulvaire (LSV), dans sa forme atrophique ou



FIG. 3: VIN différenciée sur lichen scléreux.

hyperplasique, est la dermatose la plus fréquemment associée au carcinome épidermoïde. La VIN différenciée se développe dans un contexte d'inflammation chronique et d'hyperplasie épithéliale, et forme la lésion précancéreuse. Macroscopiquement, les VIN différenciées se présentent sous la forme d'une lésion leucoplasique fixée, infiltrée ou ulcérée, résistante au traitement du lichen. Si le lichen est diagnostiqué et traité correctement, le risque de transformation maligne n'est que de 5 % environ. Le mécanisme de dégénérescence est encore inexplicé [4-6]. 9 % des patientes ayant un lichen scléreux vulvaire symptomatique développeront une VIN différenciée d'après Carlson *et al.* [6]. Il n'existe pas de régression spontanée de ces lésions. L'évolution se fait toujours vers le cancer. Par conséquent, leur constatation impose la chirurgie d'exérèse complète afin de rechercher des signes de micro-invasion, voire d'invasion franche.

Diagnostic

Ces lésions sont souvent révélées par un prurit, voire des douleurs (60 % des patientes), mais elles peuvent être asymptomatiques et découvertes lors d'un examen clinique systématique [2]. Seules les biopsies affirment le diagnostic; elles sont donc nécessaires au diagnostic en raison du caractère très divers des aspects cliniques: les lésions sont plus ou moins en relief et leur couleur va du blanc au brun, en passant par le rouge et le gris. Il est ainsi licite de biopsier toute lésion vulvaire pigmentée ou en relief, en particulier après la ménopause.

L'examen vulvaire se fait au mieux sous colposcopie. L'application prolongée d'acide acétique à 3 à 5 % – quelques minutes sont en effet nécessaires car les lésions sont kératinisées – blanchit encore les lésions et peut aider au diagnostic. Le bleu de toluidine permet de mieux préciser les limites lésionnelles, mais il est peu

utilisé en pratique courante. Lors d'un geste opératoire, il permet d'adapter au mieux la zone de résection.

Les biopsies sont réalisables en consultation sous anesthésie locale à la Xylocaine 1 %, précédée ou non d'une anesthésie de contact par Emla. Elles peuvent être effectuées à l'aide d'un bistouri froid (lame 11) ou d'un bistouri circulaire (*punch biopsy*) de 3 à 5 mm de diamètre.

Si le diagnostic de VIN commune est posé, il est indispensable, étant donné leur origine virale, de rechercher des lésions cervicales et/ou anales associées. L'arrêt du tabac doit être fortement encouragé.

Traitement chirurgical

Le traitement de ces lésions est obligatoire étant donné leur risque de transformation maligne. Il comporte trois options: la chirurgie, la destruction par laser et le traitement local par immunomodulateur. Nous développerons dans cet article le traitement chirurgical.

1. Vulvectomie superficielle

La chirurgie des VIN consiste en une vulvectomie superficielle, c'est-à-dire en l'ablation de la peau seule et de la partie toute superficielle du tissu sous-cutané (maximum 5 mm). Cette exérèse peut être partielle, centrée sur les lésions, ou totale, emportant toute la vulve en superficie. Il est indiqué de réaliser cette chirurgie pour les carcinomes *in situ* (stade FIGO 0) et micro-invasif (stade FIGO IA), sans geste ganglionnaire associé. Les marges macroscopiques doivent être de 5 mm au minimum (fig. 4).

Ces caractéristiques seront bien évidemment adaptées à la localisation des lésions et les marges pourront être réduites pour les lésions proches de l'urètre, de l'anus ou du clitoris. Le principal enjeu de la chirurgie est, tout en procurant des



FIG. 4 : Vulvectomy partielle superficielle antérieure.

résections suffisantes avec des marges adéquates, de ne pas compromettre excessivement la fonction de la vulve. Dans ce but, le chirurgien doit avoir constamment à l'esprit deux objectifs : respecter les diamètres et la souplesse de la vulve. Pour cela, toutes les sutures doivent être réalisées si possible dans le sens procurant un élargissement des diamètres : l'exérèse d'une lésion juxtahyménéale située sur le rayon de 6 heures devra, par exemple, comporter une excision en fuseau vertical mais une suture horizontale. Dans la même optique, des procédés de chirurgie plastique avec des lambeaux de glissement ou des lambeaux de rotation pourront être réalisés.

Dans des cas de résection étendue ou de localisation très défavorable, des greffes pourront être nécessaires. L'administration préalable d'imiquimod peut permettre une réduction des lésions de VIN classique, ce qui autorise ensuite une chirurgie plus limitée, et

donc moins délabrante [7]. De même, un traitement par laser pourra être associé à la chirurgie sur des zones de VIN non suspectes d'être invasives. Cependant, c'est avec le laser que les plus forts taux de récurrence sont observés (jusqu'à 45 % pour Wallbillich *et al.*) [8].

Les pièces d'exérèse doivent être orientées et au mieux épinglées sur un liège, de manière à être fixées sans rétraction préalable. En cas de berges atteintes, le risque de récurrence est de l'ordre de 50 % [9], ce qui doit faire discuter une reprise opératoire, lorsqu'elle est possible.

Les sutures peuvent se faire au fil résorbable ou non selon le choix du chirurgien. En cas de résection étendue nécessitant des décollements larges pour la fermeture, et en particulier lorsque des lambeaux sont réalisés, un drainage aspiratif ou filiforme est indiqué. La localisation vulvaire est caractérisée par des difficultés de cicatrisation, il s'agit,

en effet, d'une zone humide, facilement colonisée par les germes d'origine vaginale ou anale et qui, de plus, est soumise à des tractions et à des pressions. Les désunions de suture ou les infections du site opératoire sont donc fréquentes. Des soins locaux biquotidiens sont nécessaires. En cas de désunion des sutures, une cicatrisation dirigée est souvent préférable à une tentative de reprise.

2. Technique de lambeaux de reconstruction locaux

Du fait de la richesse du réseau pudendal, la peau fessière ou celle du sillon génitocrural se prête à l'utilisation de lambeaux d'avancement cutanéograsseux locaux et permet des exérèses larges associées à une fermeture cutanée sans tension. Chaque défaut latéral sera traité séparément par un lambeau homolatéral. Au niveau de la fourchette vulvaire, deux lambeaux prélevés de chaque côté seront suturés ensemble sur la ligne médiane. Les lambeaux au hasard admettent une longueur limitée à 1,5 fois la largeur du pied, les lambeaux à vascularisation axiale peuvent dépasser 3 sur 1.

Les plasties V-Y sont très sûres car leur mobilisation laisse une vaste surface d'apport vasculaire profond. Le principe est simple : un triangle, dont le bord médial est le défaut vulvaire, est tracé, libéré sur ses deux autres angles, puis mobilisé en direction médiane (fig. 5) : la base comble le défaut, le site donneur est suturé au niveau de la pointe. L'axe



FIG. 5 : Lambeau V-Y.

LE DOSSIER HPV

du triangle peut être centré sur la face interne de la cuisse, utilisant le territoire vasculaire du *gracilis*, ou sur le pli fessier, utilisant le territoire vasculaire du grand fessier (*gluteus maximus*). Ces plasties s'adaptent à toutes les dimensions, du simple défaut latéral aux vastes pertes de substance latérales et éventuellement bilatérales. La sûreté de ce lambeau tient à la vaste base d'implantation qui porte sur la totalité du triangle, ainsi qu'à l'absence de vastes décollements.

Indications

Quelques notions aident à déterminer la proposition thérapeutique :

- La région clitoridienne, étant donné sa fonction sexuelle, doit être préservée au maximum. Les lésions clitoridiennes ou périclitoridiennes doivent être traitées préférentiellement par imiquimod, puis laser, pour que l'anatomie et la fonction soient préservées [10].
- Si les lésions sont multiples et/ou étendues, la chirurgie n'est pas le traitement de choix étant donné le risque de séquelles douloureuses ; risque qui est majoré quand les sutures lâchent.
- La zone de la fourchette vulvaire doit rester souple pour être indolore pendant les rapports.
- Le traitement initial par imiquimod est licite quelle que soit la localisation, uniquement en cas de VIN classique d'origine virale, et sous réserve que des biopsies aient exclu l'existence d'une zone d'infiltration.

- Pour une lésion latérale unique permettant une suture sans tension, la chirurgie est le traitement de choix, précédée ou non d'un traitement par imiquimod.

- Pour des lésions latérales multiples, l'imiquimod peut obtenir une réduction des lésions, dont la destruction est obtenue ensuite par une association de laser et de chirurgie.

- Pour des lésions de la fourchette vulvaire, un lambeau d'avancement vaginal peut permettre une fermeture sans tension et procure une zone d'appui solide et indolore pendant les rapports.

Surveillance

Les récurrences sont fréquentes, de l'ordre de 30 % tous traitements confondus et atteignant jusqu'à 50 % des cas, en particulier en l'absence de résection complète avec berges atteintes ou en cas de lésions multifocales [11, 12]. Une surveillance tous les 6 mois, puis annuelle conjointe entre le chirurgien et le dermatologue, doit être organisée.

Bibliographie

1. SIDERI M, JONES RW, WILKINSON EJ *et al.* Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. *J Reprod Med*, 2005;50:807-810.
2. VAN SETERS M, VAN BEURDEN M, DE CRAEN AJ. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients. *Gynecol Oncol*, 2005;97:645-651.
3. JONES RW, ROWAN DM. Spontaneous regression of vulvar intraepithelial neoplasia 2-3. *Obstet Gynecol*, 2000;96:470-472.

4. 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.
5. POWELL JJ, WOJNAROWSKA F. Lichen sclerosus. *Lancet*, 1999;353:1777-1783.
6. CARLSON JA, AMBROS R, MALFETANO J *et al.* Vulvar lichen sclerosus and squamous cell carcinoma: a cohort, case control, and investigational study with historical perspective; implications for chronic inflammation and sclerosis in the development of neoplasia. *Hum Pathol*, 1998;29:932-948.
7. FREGA A, SESTI F, SOPRACORDEVOLE F *et al.* Imiquimod 5% cream versus cold knife excision for treatment of VIN2/3: a five-year follow-up. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013;17:936-940.
8. WALLBILICH JJ, RHODES HE, MILBOURNE AM *et al.* Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN 2/3): comparing clinical outcomes and evaluating risk factors for recurrence. *Gynecol Oncol*, 2012;127:312-315.
9. JONES RW, ROWAN DM, STEWART AW. Vulvar intraepithelial neoplasia: aspects of the natural history and outcome in 405 women. *Obstet Gynecol*, 2005;106:1319-1326.
10. CHAN JK, SUGIYAMA V, TAJALLI TR *et al.* Conservative clitoral preservation surgery in the treatment of vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol*, 2004;95:152-156.
11. HILLEMANN P, WANG X, STAEHLE S *et al.* Evaluation of different treatment modalities for vulvar intraepithelial neoplasia (VIN): CO(2) laser vaporization, photodynamic therapy, excision and vulvectomy. *Gynecol Oncol*, 2006;100:271-275.
12. FEHR MK, BAUMANN M, MUELLER M *et al.* Disease progression and recurrence in women treated for vulvovaginal intraepithelial neoplasia. *J Gynecol Oncol*, 2013;24:236-241.

Remerciements au Dr Sophie Berville-Levy (gynécologue, Hôpital Tarnier) pour les photos.

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

HPV : tout ce que le dermatologue doit savoir sur la prise en charge gynécologique

RÉSUMÉ : Le gynécologue peut se trouver confronté aux HPV devant différentes situations cliniques : devant la découverte de lésions cliniques vulvopérinéales, devant une cytologie atypique, voire devant un test virologique HPV positif ou, au contraire, devant des symptômes cliniques.

En présence de lésions vulvaires, il est souhaitable d'envisager un bilan gynécologique, dont la colposcopie est la pierre angulaire.

Le dépistage cytologique connaît des limites. Il est en effet possible, notamment chez les femmes de moins de 40 ans, de voir se développer des cancers invasifs, alors même qu'elles sont soumises à un dépistage cytologique régulier. Le test HPV, proposé dans certains pays européens en dépistage primaire seul, est beaucoup moins opérateur-dépendant et donc plus facile à réaliser par des opérateurs moins entraînés. Il est également possible de proposer des autotests réalisés par les patientes elles-mêmes.

Enfin, il convient d'insister sur la place de la vaccination HPV, qui pourra demain réduire de façon considérable l'ensemble des affections causées par les virus HPV.



→ J.-L. MERGUI

Centre IGO
(Iéna-Gynécologie-Obstétrique), PARIS.
Hôpital Tenon, PARIS.
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, PARIS.

La prise en charge des infections par les HPV dépend de la nature des circonstances de leur découverte. En effet, on sait désormais que le type de HPV en cause influence la nature des lésions. Ainsi, les HPV à bas risque, comme les HPV 6 et 11, responsables principalement des lésions exophytiques vulvopérinéales, ont une durée d'incubation plus courte (de l'ordre de 6 mois). Il en va tout autrement des lésions liées aux HPV dits à haut risque (HPV HR), dont la période de latence clinique, cytologique ou même virologique, est beaucoup plus longue, pouvant aller jusqu'à 10 ou 15 ans.

Ces virus HPV, dits à haut risque, sont responsables, une fois la cellule basale infectée, de deux types de lésions :

– **des lésions productrices de virus** (schématiquement, les lésions dites de

bas grade ou CIN 1) dont le potentiel évolutif (vers une lésion néoplasique) est faible (mais non nul), et qui sont responsables de la production de particules virales par les cellules qui desquament et donc de leur transmission. Ces lésions peuvent parfois évoluer, avec le temps, vers des lésions de haut grade, mais leur régression spontanée, du fait de l'immunité cellulaire, est le chemin le plus fréquent, surtout chez la femme jeune ;

– **des lésions transformantes** (schématiquement, les lésions dites de haut grade ou CIN 2 ou CIN 3) où le virus, au lieu d'utiliser la machinerie cellulaire uniquement pour se reproduire, augmente la division cellulaire. Il y a dès lors transformation de la cellule qui perd ses mécanismes de régulation. Le potentiel évolutif de ces lésions (vers une lésion néoplasique) est beaucoup plus élevé, mais leur régression est également toujours possible.

LE DOSSIER HPV

Ainsi, le médecin peut se trouver confronté aux HPV devant différentes situations cliniques : soit devant la découverte de lésions cliniques vulvopérinéales, soit devant une cytologie atypique, voire devant un test virologique HPV positif, soit encore devant des symptômes cliniques pouvant évoquer la survenue d'une lésion invasive cervicale, vaginale ou vulvaire, voire anale.

Devant la découverte de lésions cliniques vulvopérinéales

1. Les condylomes exophytiques

Ils sont parfois révélés par un prurit, une gêne ou la sensation de végétations cutanéomuqueuses bien connus des dermatologues. Le clinicien ne doit pas se contenter du seul examen clinique de la région vulvaire, mais poursuivre par une exploration colposcopique de la filière génitale haute (vaginale et cervicale) afin de vérifier l'absence de lésions associées qui pourraient échapper au seul traitement local vulvaire.

Il est ainsi possible de découvrir l'existence d'autres lésions exophytiques vaginales ou cervicales, mais également de lésions planes (en général, dites de bas grade) soit liées aux mêmes virus dits à bas risque (HPV 6 et 11), soit liées à d'autres virus HPV (en cas de co-infections multiples), avec possibilité d'infection associée par des virus dits à haut risque dont les potentialités sont plus péjoratives. C'est dire l'intérêt, devant la présence de lésions vaginales, d'envisager un bilan gynécologique dont la colposcopie est la pierre angulaire, sans oublier la pratique d'une cytologie cervico-utérine de sécurité. Par ailleurs, devant la présence de lésions péri-anales, une anoscopie peut se révéler utile à la détection de lésions intracanales, sources de récurrences lorsqu'elles sont négligées.

Le cas particuliers de la grossesse : le risque de transmission à l'enfant des HPV à bas risque lors de l'accouchement par les voies naturelles, bien que faible, n'est pas nul (risque de papillomatose laryngée le plus souvent d'apparition retardée) et justifie la mise en route de solutions thérapeutiques après un bilan "cartographique" complet des lésions par colposcopie. Rappelons que **l'application de Condylone et d'Efudix sont strictement contre-indiquées pendant la grossesse**. L'utilisation d'Aldara, bien que possible, n'a pas de véritable recommandation dans cette situation clinique (cf. conseils du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, CRAT). Il reste donc à notre disposition les méthodes de destruction thermique (cryothérapie ou électrocoagulation, ou mieux encore, vaporisation laser, méthode plus sélective avec une cicatrisation probablement de meilleure qualité en raison de l'absence de dénaturation thermique en profondeur) ou chimique (application(s) d'acide trichloracétique). Ces traitements peuvent (ou doivent) parfois être répétés en raison du risque de récurrence au cours des quelques mois de la grossesse. Certains proposent de ne traiter ces lésions qu'au cours du dernier mois de la grossesse, en raison de la possibilité de régressions spontanées ; d'autres, au contraire, préféreront traiter ces lésions dès leur apparition, en raison du risque d'extension (plus difficile à traiter), quitte à répéter les traitements si nécessaire. Rappelons que les indications de césarienne (extraction par voie haute avant rupture de la poche des eaux) ne se justifient que pour les lésions extensives, au-delà des ressources thérapeutiques habituelles et sources d'éventuels délabrements périnéaux difficiles à réparer en *per-partum*.

2. Les lésions planes (ou maculopapuleuses)

Qu'il s'agisse de lésions pigmentées ou non, de lésions extensives plus volontiers retrouvées chez la femme jeune

(ex. : papulose bowénoïde) ou de lésions paucifocales plus volontiers observées chez la femme plus âgée, ces lésions justifient, en raison des virus HPV en cause (le plus souvent HPV à haut risque ou HR, notamment HPV 16 et 18), la **réalisation d'un bilan cytologique et colposcopique afin de rechercher la présence de lésions cervicales et/ou vaginales** possiblement induites par ces mêmes HPV. Chez les patientes immunodéprimées, ce bilan colposcopique de toute la filière génitale, dont la région anale, doit être systématique et répété à intervalles réguliers, en général tous les 6 mois.

Devant la découverte d'un test de dépistage anormal

Depuis plus de 20 ans, les associations de gynécologues réclament l'organisation d'un dépistage du cancer du col. Le dernier Plan cancer, présenté en février 2014 par le président de la République, semble vouloir "enfin" le mettre en œuvre. Il s'agit de **généraliser un test de dépistage à l'ensemble de la population féminine âgée de 25 à 65 ans**.

Jusqu'à présent, ce test de dépistage était réalisé sous la forme d'un frottis cytologique – réalisé tous les 3 ans (après 2 frottis normaux réalisés à 1 an d'intervalle) chez toutes les patientes âgées de 25 à 65 ans – au niveau de la zone de l'orifice du col utérin, les cellules ainsi prélevées (détachées) de l'orifice cervical étant ensuite déposées soit dans un milieu liquide (frottis dit en milieu liquide), soit sur une lame de verre puis "fixées" (frottis dit conventionnel). La sensibilité de ces deux méthodes pour dépister les anomalies des cellules pouvant évoquer l'existence d'un précurseur du cancer du col (que l'on appelle encore dysplasies ou surtout CIN, acronyme pour *Cervical Intraepithelial Neoplasia*) est identique. Il n'y a donc pas de supériorité de l'une sur l'autre ; néanmoins, l'utilisation du frottis en milieu liquide (qui est une suspension cellulaire) permet d'utiliser

le liquide afin de pouvoir faire d'autres types de recherches, comme la pratique d'un test HPV ou la réalisation de test d'immunocytochimie (double marquage par la p16 INKa et le Ki-67), ce que ne permet pas le frottis conventionnel. Ce frottis, dit conventionnel, sera donc moins "pratique" puisque, pour réaliser ces tests complémentaires (souvent utilisés en triage pour décider d'un éventuel bilan colposcopique), il faudra reconvoquer la patiente, ce qui peut être source d'angoisse, de défaut de présentation (ou perdue de vue), mais également de surcoût (nouvelle consultation, nouveaux prélèvements...), d'où l'intérêt prospectif des frottis faits en milieu liquidien !

1. Le dépistage cytologique : le classique "frottis"

Le frottis de dépistage cytologique doit être prélevé par un médecin ou une sage-femme, précisément au niveau de l'orifice externe du col, car c'est à cet endroit que "naissent" les précurseurs du cancer du col. En effet, les HPV, qui sont le "moteur" ou la cause de ces lésions préneoplasiques, ne peuvent infecter précisément que les cellules des couches basales de l'épithélium malpighien, or celles-ci sont facilement "accessibles" au virus au niveau de l'orifice externe du col, jonction entre les épithéliums malpighiens et glandulaires (c'est la fameuse jonction squamo-cylindrique). **D'où la nécessité d'une certaine expertise dans la réalisation du frottis**, qui requiert une bonne visualisation du col utérin, et donc l'utilisation d'un spéculum adapté à la taille du vagin et du col, et une bonne source de lumière... **ce qui ne sera pas le cas du dépistage virologique** (cf. chapitre suivant). Les résultats des frottis cytologiques sont classés aujourd'hui selon le système dit de Bethesda.

Schématiquement :

>>> 95 % des frottis seront généralement dits normaux et devront être contrôlés

tous les 3 ans, entre 25 et 65 ans, après deux frottis normaux réalisés à 1 an d'intervalle.

>>> 5 % environ des frottis pourront être porteurs d'anomalies :

- 2 à 3 % de frottis dits ASC-US (acronyme pour *Atypical squamous cells of undetermined significance*), ce qui signifie qu'il existe des anomalies des cellules malpighiennes, mais "mineures", pouvant être en rapport soit avec une anomalie de bas grade, soit avec rien de significatif. Mais, 7 à 10 % de ces patientes sont en réalité porteuses de lésions dites de haut grade (CIN 2 ou CIN 3) et doivent donc être prises en charge. Afin de trier les patientes "à risque" des autres, on propose de **réaliser un test HPV dit "reflex"** (c'est-à-dire que le liquide de suspension qui a servi à réaliser la lecture cytologique sera utilisé pour pratiquer une recherche d'ADN du virus HPV, voire parfois, en association avec un génotypage partiel, pour rechercher les génotypes HPV 16 et 18 à plus haut risque de développer une lésion de haut grade). Plus récemment, on a également proposé de réaliser (en alternative au test HPV) un double marquage immunocytologique (marquages de la protéine p16 et du Ki-67 qui sont des témoins intracellulaires de la transformation de la cellule) afin de sélectionner les patientes plus à risque de développer ou porteuses de lésions de haut grade :

celles qui sont HPV HR positives ou celles qui seront p16 Ki-67 positives seront adressées en colposcopie afin de visualiser les éventuelles lésions sur le col et de les biopsier ; celles qui seront négatives pour ces marqueurs de risque seront, elles, au contraire, simplement surveillées cytologiquement, afin de ne pas encombrer les consultations de colposcopie par des patientes à très bas risque d'avoir une lésion évolutive ;

- environ 1 % d'anomalies plus sévères se partageant entre des anomalies dites ASC-H (acronyme pour *Atypical squamous cells cannot exclude high-grade lesion*) et des frottis évocateurs de lésions de haut grade. Dans cette situation, la prévalence des lésions de CIN 2+ est beaucoup plus élevée (entre 50 et 95 %) et justifie la réalisation rapide d'une colposcopie ;

- environ 1 % d'anomalies plus sévères se partageant entre des anomalies dites ASC-H (acronyme pour *Atypical squamous cells cannot exclude high-grade lesion*) et des frottis évocateurs de lésions de haut grade. Dans cette situation, la prévalence des lésions de CIN 2+ est beaucoup plus élevée (entre 50 et 95 %) et justifie la réalisation rapide d'une colposcopie ;

- il reste encore la possibilité, beaucoup plus rare (< 0,1%), d'avoir des anomalies des cellules glandulaires, dites AGC (adénocarcinomes *in situ*...) qui peuvent être également (au niveau de l'endocol) infectées par les HPV à haut risque. Ceux ci sont, également à ce niveau, possiblement "transformants". Mais la cytologie cervicale est peu sensible à la détection des anomalies de l'endocol, dont la prévention par le frottis cytologique reste décevante. En leur présence cependant, un bilan colposcopique avec curetage de l'endocol est réclamé avec bilan utéro-annexiel en complément.

2. Le dépistage virologique

Plus récemment, les études ont montré que, même si le dépistage cytologique a montré son efficacité au cours des 40 dernières années – faisant chuter l'incidence du cancer du col dans la plupart des pays développés où le dépistage (opportunisme ou organisé) s'est mis en place – il

LE DOSSIER HPV

est possible (dans plus de 40 % des cas), et notamment chez la femme jeune de moins de 40 ans, de voir se développer des cancers invasifs alors même que les femmes se sont soumises à un dépistage cytologique régulier. Cela montre bien les limites de ce type de dépistage.

Le développement de techniques de biologie moléculaire, permettant désormais de rechercher “facilement” la présence des virus HPV par des méthodes d’hybridation d’ADN, a révolutionné les possibilités de ce dépistage primaire. Il est désormais possible, grâce à de nombreuses trousse (correspondant à différentes méthodes de recherche virale avec ou sans PCR, recherche d’ARN messager, génotypage partiel...), d’appliquer la recherche des HPV dans la pratique clinique.

Au tout début proposé en association avec le frottis cytologique (*co-testing*), notamment aux États-Unis, ce test HPV est désormais proposé dans certains pays européens en dépistage primaire seul :

- les femmes HPV négatives, ayant un risque très faible de développer un précurseur du cancer du col au cours des 5 années qui suivent, pourront se voir proposer un espacement du dépistage ;
- les femmes HPV positives pour les virus à haut risque (HPV HR) verront se concentrer tous les efforts de diagnostic.

Le problème posé par ce type de dépistage dit virologique est celui de sa très haute sensibilité (qui est très utile sur le plan individuel, laissant “passer” très peu de lésions donc, à terme, de cancers) mais aussi de **sa mauvaise spécificité** : entre 10 et 25 % des femmes seront positives pour les HPV HR (les HPV HR sont positifs chez près de 25 % des jeunes femmes entre 25 et 30 ans, puis ces chiffres baissent avec l’âge), ce qui peut entraîner une cascade d’examens diagnostiques et parfois de surtraitements pour des infections qui sont, pour la plupart, passagères, d’où la nécessité d’un triage secondaire.

Ainsi, certains ont proposé un triage secondaire des femmes HPV HR positives par une cytologie “*reflex*” (c’est-à-dire réalisée sur la même suspension cellulaire) avec, en cas d’anomalie cytologique supérieure à ASC-US, une demande d’examen colposcopique ; d’autres ont proposé un triage “génotypique”, avec recherche des HPV 16 ou 18, et un bilan colposcopique en cas de positivité. Dans tous les cas, une surveillance virologique à 1 an serait préconisée en cas de négativité soit de la cytologie “*reflex*”, soit du génotypage 16-18.

Ce type de dépistage, qui peut sélectionner jusqu’à 25 % d’une tranche de la population, **nécessite un contrôle de qualité** à tous les niveaux de la chaîne et une **surveillance de l’organisation** afin de limiter les surévaluations et/ou surtraitements générés en raison de la possible inquiétude déclenchée par un test positif, tant au niveau de la patiente elle-même que du corps médical dont la connaissance de la physiopathologie des infections à HPV n’est pas toujours optimale.

Ce type de dépistage présente par ailleurs 2 autres avantages :

- la **réalisation du test est beaucoup moins opérateur-dépendante** (il n’est plus aussi nécessaire de prélever avec précision les cellules de l’orifice externe du col) et pourrait donc être plus facile à réaliser par des opérateurs moins entraînés ;
- il est **possible de proposer des autotests** (réalisés par les femmes elles-mêmes à domicile), notamment pour celles qui sont réticentes à consulter et, par définition, échappent au dépistage traditionnel (même dans le cadre d’une organisation), **sans baisse significative de la sensibilité**.

Il est, par ailleurs, probable que les femmes ayant bénéficié d’une vaccination HPV (et qui auront de ce fait une plus faible prévalence de lésions de haut

grade) seront plus aisément dépistées par un test virologique que cytologique, dont la spécificité serait par conséquent beaucoup plus basse.

Devant la survenue de symptômes cliniques

La survenue de métrorragies provoquées (ou même spontanées) doit faire craindre la présence d’une lésion cervicale et imposer un bilan cervical avec, au minimum, un examen du col au spéculum, ou mieux, un bilan colposcopique (même si un frottis cytologique récent est normal car la sensibilité de la cytologie n’est pas suffisante).

La présence de lésions vulvaires, anales ou périanales doit faire rechercher l’absence de lésion vaginale ou cervicale associée.

Parfois, l’examen “à l’œil nu” du col au spéculum montrant une zone rouge suspecte, fragile ou saignant facilement au contact, peut en imposer pour une lésion suspecte et nécessiter un bilan colposcopique.

À part la situation des sujets immunodéprimés

Qu’il s’agisse de patientes séropositives pour le VIH, de femmes greffées, de patientes lupiques ou souffrant d’une affection nécessitant la mise sous traitement immunosuppresseur, toutes présentent, du fait de l’immunodépression, une **susceptibilité à développer une infection persistante par les HPV** qui demandera à être bilatée de façon exhaustive au niveau de toute la filière génitale : col, vagin, vulve et anus. Seules les lésions de haut grade, quels qu’en soient le niveau et le siège, devront mériter une prise en charge thérapeutique, en raison du caractère volontiers récidivant des lésions et du risque éventuel d’invasion sous-jacent.

Conclusion

Le gynécologue se trouve fréquemment confronté aux infections par les HPV, qu'il s'agisse de la découverte d'un frottis positif, de lésions exophytiques vulvopérinéales ou, plus rarement (heureusement), devant une lésion invasive de la filière génitale, dont le col est la localisation la plus fréquente. Demain, lorsque le dépistage virologique aura (peut-être) remplacé le classique frottis, ou après-demain, lorsque les autotests HPV auront peut-être supplanté les acteurs de santé dans la chaîne de dépistage, le gynécologue ou le médecin traitant se trouveront confrontés à la présence d'un HPV découvert sur un test biologique.

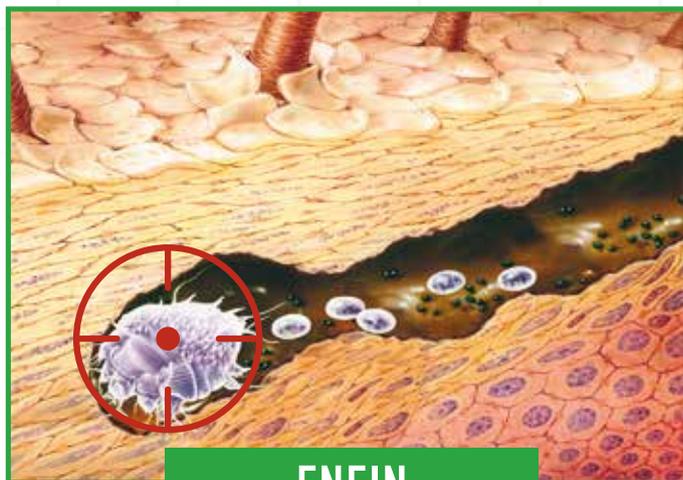
Il importera, dès lors, pour ceux-ci de bien connaître la valeur "pathologique" de ce seul test HPV HR positif qui ne permet qu'une seule chose en réalité : **séparer deux groupes de femmes, à savoir celles à risque** (HPV positives), qui mériteront d'être particulièrement suivies et prises en charge, **et celles à très faible risque** (HPV négatives), qui pourront espacer la surveillance. La présence d'un HPV même à haut risque n'est pas synonyme de lésion, ni *a fortiori* de traitement ! D'où la nécessité, aujourd'hui, de développer des tests biologiques complémentaires (marquages des ARN messagers, des protéines issues des fragments génomiques E6-E7, double immunomarquage cytotologique p16 INKa/Ki-67) capables peut-être de pré-

dire l'évolutivité de l'infection en place, mais également **d'insister sur la place de la vaccination HPV**. Celle-ci pourra réduire demain, de façon considérable, l'ensemble des affections causées par les virus HPV, tant au niveau génital qu'au niveau des voies aérodigestives supérieures ou pharyngées.

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

Topiscab® 5% Crème

Perméthrine



**ENFIN
LE BOUT DU TUNNEL !**

Traitement de la gale due à l'infestation par *Sarcoptes scabiei* chez les adultes et les enfants âgés de 2 mois et plus

Médicament remboursé à 65% et agréé aux collectivités en date du 01/2015
Prix : 18,72€ (hors honoraires de dispensation)
Les mentions légales sont disponibles sur la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>)

CODEXIAL
DERMATOLOGIE

L'engagement dermatologique haute tolérance

COM /2015/ 011v1 – Novembre 2015 – 15/07/61712553/PM/003 – Conception : agence-berlioz.com

Nouvelles vraies/fausses idées en allergologie

RÉSUMÉ : Cet article, basé sur une FMC des JDP 2014, reprend un certain nombre de vraies/fausses idées en allergologie. Si la lessive ne doit toujours pas être suspect numéro un devant toute éruption prurigineuse, l'épidémie d'allergie à la méthylisothiazolinone dans les cosmétiques s'accompagne d'eczémas aigus aéroportés, déclenchés par la présence de ce même type de conservateur dans les peintures à l'eau.

Dans le domaine alimentaire, une allergie particulière à un sucre, α -gal, peut expliquer des urticaires aiguës ou anaphylaxie plusieurs heures après consommation de viande de mammifère, la sensibilisation des patients se faisant après morsure de tiques. Les hydrolysats de protéine de blé contenus dans des cosmétiques peuvent rarement être responsables de sensibilisation par voie percutanée ou muqueuse, et secondairement conduire à des manifestations allergiques à l'ingestion, voire des manifestations d'anaphylaxie alimentaire d'effort.

Pour finir, n'oublions pas que les injections de produits de contraste iodés peuvent être responsables de toxidermies. L'eau douce ou de mer, le froid peuvent déclencher des urticaires, mais cela ne repose pas sur un mécanisme allergique ; de rares cas d'eczéma allergiques aux produits ajoutés dans les piscines sont rapportés.



→ E. AMSLER

Service de Dermatologie
et Allergologie, hôpital Tenon,
PARIS.

Le domaine de l'allergologie reste assez méconnu, et la tendance est forte d'évoquer des causes allergiques devant des manifestations inexplicables. Les patients, quant à eux, s'autoproclament fréquemment allergiques à tout et parfois à n'importe quoi. Le dermatologue se retrouve ainsi confronté à des allégations qui peuvent parfois lui paraître farfelues.

Cet article reprend une partie d'une FMC présentée aux JDP 2014.

Docteur, je suis allergique à l'iode

L'iode est un organite naturel dont les besoins quotidiens sont évalués entre 150 et 200 $\mu\text{g}/\text{j}$. Le sel de table est fréquemment iodé et fluoré. Si l'allergie à l'iode n'existe pas, les réactions aux produits de contraste iodés – PCI – méritent quant à elles d'être connues.

Les injections de PCI peuvent déclencher des manifestations survenant moins d'une heure après l'injection. Dans la grande majorité des cas, ces manifestations ne sont pas d'origine allergique, mais seraient liées à l'hyperosmolarité du produit. Cependant, d'authentiques réactions allergiques IgE-médiées, pouvant aller jusqu'au décès, sont rarement rapportées. Le test en intradermoréaction avec le PCI peut alors s'avérer positif en lecture immédiate (**fig. 1**, p. 2) sans que l'iode ne soit l'épitope responsable [1, 2].

Les réactions survenant plus d'une heure après l'injection d'un PCI ne sont pas rares et, cliniquement, tous les types de toxidermie sont rapportés même si l'exanthème maculopapuleux en reste la forme clinique la plus fréquente. Les tests allergologiques réalisés en *patch test* et/ou en IDR à lecture retardée peuvent objectiver une positivité (**fig. 2**) [3]. Ces accidents retardés méritent d'être connus pour ne pas

Pub EMBREL

REVUES GÉNÉRALES

Allergologie



FIG. 1: PCI positif en IDR (photo: Dr C. Pecquet).



FIG. 2: Patch tests très positifs à différents PCI chez un patient ayant présenté un DRESS.

oublier, face à un patient présentant une toxidermie, de compter les PCI comme suspects potentiels au même titre que les médicaments.

Alors non, votre patient n'est pas allergique à l'iode mais peut l'être au PCI. Bien sûr, tout cela ne l'empêche pas d'aller au bord de la mer ni de consommer des huîtres et autres fruits de mer...

Docteur, je suis allergique au rognon ; quand j'en mange, 6 heures après je gonfle !

L'allergie alimentaire survient classiquement dans un délai de moins d'une heure après l'ingestion d'un aliment et concerne les protéines des aliments. Ce "dogme" est remis en question par une situation très particulière de description récente, les premiers cas ayant été rapportés aux États-Unis en 2009. Il s'agit de patients présentant des manifestations allergiques, de l'urticaire aiguë au choc anaphylactique, survenant 3 à 6 heures après la consommation de viande de mammifères dont des rognons (bœuf, porc, agneau...). Il a été mis en évidence que ces patients étaient allergiques, non pas à une protéine de la viande mais à un oligosaccharide, galactose- α -1,3-galactose (α -gal) qui est un épitope du groupe sanguin des mammifères non primates. En parallèle, α -gal a aussi été objectivé responsable de réactions anaphylactiques survenant lors de la première injection de cétuximab, ce dernier étant fabriqué sur des cellules murines exprimant α -gal.

Il a été trouvé une corrélation entre IgE spécifiques α -gal et la notion de piquûre de tiques du genre *Amblyomma americana* ou *Ixodes*, aux États-Unis et en Australie, et du genre *Ixodes* en Europe, avec confirmation récente de la présence d' α -gal dans le tractus digestif de la tique *Ixodes ricinus*. La sensibilisation des patients à α -gal passerait donc par une morsure de tique. À ce jour, la prévalence n'est pas connue, environ 1 000 cas ont été rapportés aux États-Unis, mais des cas ont été aussi décrits en Australie, France, Allemagne, Suède, Espagne, Japon, Corée, etc. [4-7]. Le diagnostic repose sur l'histoire clinique, le dosage d'IgE spécifiques α -gal et les *prick tests* avec les aliments natifs.

Alors oui, votre patient peut rarement être allergique au rognon de bœuf, et que cela se produise en pleine nuit. Pour rap-

pel, l'anaphylaxie alimentaire d'effort, nécessitant la conjonction de la consommation d'un aliment auquel le patient est sensibilisé et la réalisation d'un effort physique, peut survenir elle aussi dans les 4 heures.

Docteur, Je suis allergique à l'eau de mer, de piscine...

La survenue d'une urticaire après contact avec l'eau doit faire évoquer une urticaire au froid. L'urticaire au froid est typiquement déclenchée par une différentielle thermique beaucoup plus que par une température seuil. Elle atteint surtout les sujets jeunes, parfois l'enfant. Les formes idiopathiques sont les plus nombreuses, mais il existe des formes secondaires ainsi que des formes d'urticaire au froid familiale. Les symptômes sont en général localisés au contact du froid que celui-ci soit solide, liquide ou gazeux ; mais des réactions généralisées peuvent survenir lors des baignades, ce qui fait la gravité de ce tableau. Il est rarement décrit des urticaires au froid segmentaires qui ne se produisent que sur certaines zones.

L'urticaire aquagénique est une forme d'urticaire inductible, plus fréquente chez la femme que chez l'homme. Le délai d'apparition est de 5 à 20 minutes après le contact avec l'eau, quelle que soit sa température. Le test de provocation consiste à apposer une compresse imbibée d'eau à 35° sur le bras. La physiopathologie reste inconnue ; mais comme toutes les urticaires physiques, elle ne repose pas sur un mécanisme allergique [8].

Il est décrit des urticaires à l'eau de mer qui seraient une variante d'urticaire aquagénique. Un article rapporte 6 femmes présentant un rash urticarien prurigineux de la face (périauriculaire, mandibulaire) et du cou, disparaissant en 30 minutes après rinçage à l'eau douce. Le test de mise en évidence

consistait à appliquer une compresse d'eau salée hypertonique à température ambiante sur la région mandibulaire ou le cou pendant 20 minutes (utilisant un comparatif avec de l'eau douce) [9].

Le prurit aquagénique, comme son nom l'indique, ne comporte aucune manifestation cutanée. Il se manifeste par un prurit parfois sévère, immédiat à 15 minutes après contact avec l'eau (toilette, mais aussi bain de mer, eau de pluie...), prédominant au tronc et aux extrémités et durant 1 heure environ. Il faut penser, face à ce tableau, à faire une NFS. En effet, le prurit aquagénique peut être secondaire à des maladies hématologiques, au premier rang desquelles la polyglobulie (présent dans presque 1 cas sur 2) qu'il pourrait même précéder [10].

Pour finir, l'eau de piscine est parfois accusée de déclencher des réactions allergiques. La littérature sur le sujet est assez pauvre, avec quelques cas cliniques rapportés d'eczéma allergique de contact à différents produits ajoutés à l'eau, chez des utilisateurs ou des professionnels. Un article décrit 10 cas d'allergie de contact au bromo-3-chloro-5,5-diméthylhydantoïne (BCDMH) utilisé comme désinfectant avec *patch test* au BCDMH positif à 1 % et rechute de la dermatose après test d'immersion [11].

Alors oui, le contact avec l'eau peut déclencher du prurit, de l'urticaire mais, en dehors des rares cas d'allergie de contact au désinfectant de l'eau de piscine, tout cela ne repose pas sur un mécanisme allergique.

Docteur, je suis allergique à la lessive

Devant une éruption prurigineuse inexpliquée, bon nombre de patients mais aussi de médecins vont suspecter la lessive (ainsi que bien souvent l'alimentation et surtout ses conservateurs...)

et changer pour des lessives soi-disant moins allergisantes.

Pour autant, l'analyse de la littérature sur le sujet est pauvre et loin de plaider en faveur de cette attitude. Il y a bien dans les lessives des conservateurs dont les isothiazolinones, des parfums, des solvants et des surfactants [12]. Cependant, les cycles de rinçage permettent d'éliminer ces produits. Deux études avaient conclu que les résidus parfumés restant sur les vêtements lavés n'étaient pas à risque de rendre allergique au parfum, et qu'ils ne risquaient pas non plus de déclencher de réactions allergiques chez les personnes sensibilisées aux parfums [13, 14].

La question des enzymes a aussi été soulevée, et une revue de la littérature en 2008 balaye leur rôle quant à la survenue de dermatite de contact irritative ou allergique, voire d'urticaire de contact allergique [15]. Les auteurs allant même jusqu'à conclure que "les professionnels de santé devraient, de leur point de vue, arrêter d'expliquer les rashes des enfants et des adultes par les lessives, et feraient mieux de se concentrer à en rechercher la vraie cause pour effectuer un diagnostic correct".

Alors jusqu'à preuve du contraire face à une éruption cutanée, la lessive ne doit pas constituer le suspect numéro 1.

Docteur, je suis allergique aux travaux de mon appartement !

Depuis quelques années, les peintures à l'huile sont massivement remplacées par des peintures à l'eau, sans odeur, de maniement plus facile mais nécessitant la présence de conservateurs. Les isothiazolinones (méthylisothiazolinone MI, methylchloroisothiazolinone MCI mais aussi benzisothiazolinone BIT) sont ici au premier plan, notamment en cas d'eczéma allergique professionnel chez les peintres.



FIG. 3 : Eczéma aigu aéroporté du visage par allergie aux isothiazolinones contenues dans la peinture (photo: Dr O. Bayrou).

"L'épidémie" européenne récente de cas d'allergie à la méthylisothiazolinone (MI) contenue dans les cosmétiques s'accompagne de cas de dermatoses aéroportées par exposition aux peintures (**fig. 3**). Dans une étude réalisée au Danemark, la moitié des patients allergiques à la MI étaient exposés par le biais des cosmétiques et 1/3 par les peintures dont 3/4 présentaient une dermatite aéroportée, avec atteinte des zones découvertes (visage, cou) et aussi des plis. Ces manifestations cutanées étaient parfois accompagnées d'asthme, et survenaient après que les patients aient peint eux-mêmes ou qu'ils aient séjourné dans des endroits fraîchement peints [16]. Des études ont mis en évidence la présence de façon prolongée dans l'air des isothiazolinones plusieurs semaines après peinture.

Alors oui, l'allergie à la peinture ne concerne pas que les peintres, et il faut savoir l'évoquer devant des tableaux d'eczémas aigus aéroportés. N'oublions pas que les isothiazolinones sont actuellement très largement utilisées dans les cosmétiques mais aussi de nombreux produits d'entretien.

REVUES GÉNÉRALES

Allergologie

POINTS FORTS

- ➔ Face à une toxidermie, n'oublions pas de compter les produits de contraste iodés comme suspects potentiels.
- ➔ Les isothiazolinones peuvent être responsables d'eczémas aigus aéroportés par exposition à des peintures à l'eau, et cela ne concerne pas que les peintres.
- ➔ Les hydrolysats de protéine de blé présents dans des cosmétiques peuvent entraîner des sensibilisations par voie cutanée ou muqueuse, avec secondairement des manifestations allergiques lors de l'ingestion.

Docteur, je suis allergique à mon savon, et maintenant quand je mange du gluten je gonfle

Les allergies aux hydrolysats de protéine de blé contenues dans des produits cosmétiques ont été décrites dans les années 2000, sous forme d'urticaire de contact majoritairement avec des crèmes hydratantes visages, et la survenue de réactions allergiques (urticaire, angioœdème, anaphylaxie) après ingestion d'aliments contenant des hydrolysats de protéines de blé. Les réactions aux cosmétiques précédaient les réactions alimentaires, amenant à penser qu'elles étaient la voie de sensibilisation [17].

Le savon Cha no Shizuku (une goutte de thé) contenant des hydrolysats de protéine de blé est très célèbre au Japon. Dans les années 2010, ont été rapportés des urticaires de contact à l'utilisation du savon et un tableau d'anaphylaxie alimentaire d'effort lors de la consommation d'aliments à base de blé hydrolysé ou pas. L'anaphylaxie alimentaire d'effort, comme rappelée plus haut, nécessite la conjonction de la consommation de l'aliment et la réalisation d'un effort physique dans les heures qui suivent pour que les manifestations n'apparaissent. Le mécanisme supposé serait la sensibilisation percutanée ou

muqueuse avec survenue de manifestations allergiques immédiates lors de l'utilisation du savon, puis dans un délai variable l'apparition des manifestations d'allergie alimentaire d'effort lors de la consommation de blé (fig. 4) [18, 19]. Ce phénomène, qui semble avoir concerné de nombreuses personnes au Japon, a conduit au retrait de ce savon du marché.

Alors oui, des cosmétiques peuvent amener à une sensibilisation par voie percutanée ou muqueuse, avec secondairement des manifestations aller-

giques à l'ingestion. Ce phénomène rare n'a, bien sûr, rien à voir avec une maladie cœliaque.

Docteur, je suis allergique au parfum de ma collègue de bureau

Le SIOC ou syndrome d'intolérance aux odeurs chimiques est encore appelé sensibilité chimique multiple, ou intolérance idiopathique à l'environnement incluant l'intolérance aux ondes électromagnétiques. La multiplicité des appellations va de pair avec une physiopathologie inconnue et différentes théories proposées, toxicologique, psychiatrique... Il atteint surtout la femme entre 30 et 50 ans, et associe un ensemble de symptômes subjectifs affectant différents organes. Ce syndrome qui n'a pas de définition communément admise, débiterait parfois après un changement d'environnement, ou un accident industriel.

Parmi le top 15 des symptômes rapportés, on retrouve des difficultés de concentration, une fatigue, rhinorrhée et congestion nasale, troubles de mémoire, irritabilité, maux de tête, prurit oculaire,

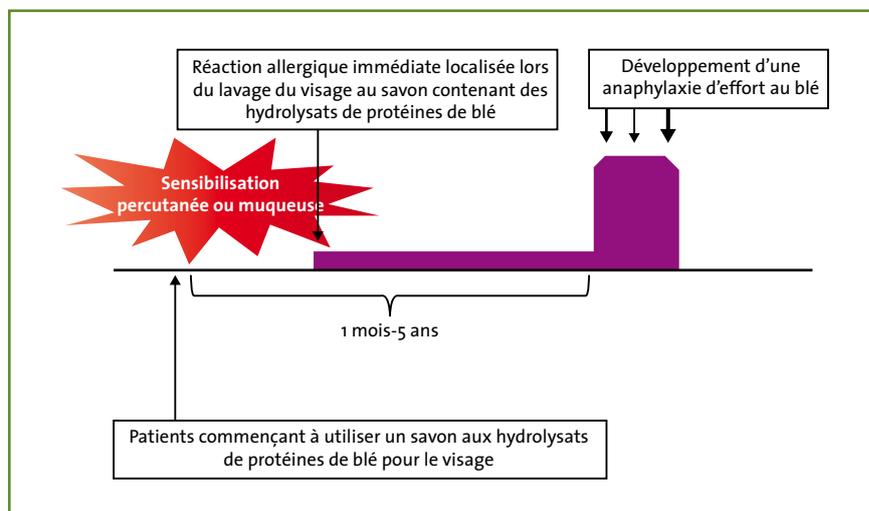


Fig. 4 : Histoire naturelle présumée des patients avec anaphylaxie alimentaire d'effort au blé, (WDEIA) sensibilisés aux hydrolysats de protéine de blé (HWP).

difficulté pour trouver le bon mot... [20]. Les symptômes sont reproductibles avec les expositions, surviennent pour des seuils d'exposition faible, avec des substances chimiques variées, atteignant plusieurs organes, évoluent de façon chronique et disparaissent lors de l'éviction [20].

Bien entendu, tout cela n'a rien à voir avec une quelconque allergie au parfum, mais mérite d'être connu, ne serait-ce que pour mettre un nom sur un ensemble de symptômes conduisant souvent à une errance médicale.

Pour conclure, en matière d'allergie, oublions l'iode mais pensons aux PCI face à une toxidermie; oublions l'eau à de très rares exceptions près; continuons à oublier la lessive mais pensons aux peintures devant des eczémas aigus aéroportés, et gardons dans un petit coin de notre mémoire alphagal des rognons et autres viandes de mammifères ainsi que les hydrolysats de blé...

Bibliographie

1. PRIETO-GARCÍA A, TOMÁS M, PINEDA R *et al.* Skin test-positive immediate hypersensitivity reaction to iodinated contrast media: the role of controlled challenge testing. *J Invest Allergol Clin Immunol*, 2013;23:183-189.
2. BROCKOW K, ROMANO A, ABERER W *et al.* Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media – a European multicenter study. *Allergy*, 2009;64:234-241.
3. GÓMEZ E, ARIZA A, BLANCA-LÓPEZ N *et al.* Nonimmediate hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2013;13:345-353.
4. GÓMEZ E, ARIZA A, BLANCA-LÓPEZ N *et al.* Nonimmediate hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2013;13:345-353.
5. MORISSET M, RICHARD C, ASTIER C *et al.* Anaphylaxis to pork kidney is related to IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *Allergy*, 2012;67:689-704.
6. GONZALEZ-QUINTELA A, DAM LAURSEN AS, VIDAL C *et al.* IgE antibodies to alpha-gal in the general adult population: relationship with tick bites, atopy, and cat ownership. *Clin Exp Allergy*, 2014;44:1061-1068.
7. COMMINS SP, PLATTS-MILLS TA. Tick bites and red meat allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2013;13:354-359.
8. PARK H, KIM HS, YOO DS *et al.* Aquagenic urticaria: a report of 2 cases. *Ann Dermatol*, 2011;23:S371-S374.
9. GALLO R, GONÇALO M, CINOTTI E *et al.* Localized salt-dependent aquagenic urticaria: a subtype of aquagenic urticaria? *Clin Exp Dermatol*, 2013;38:754-757.
10. NOSBAUM A, PECQUET C, BAYROU O *et al.* Treatment with propranolol of 6 patients with idiopathic aquagenic pruritus. *J Allergy Clin Immunol*, 2011;128:1113.
11. DALMAU G, MARTÍNEZ-ESCALA ME, GÁZQUEZ V *et al.* Swimming pool contact dermatitis caused by 1-bromo-3-chloro-5,5-dimethyl hydantoin. *Contact Dermatitis*, 2012;66:335-339.
12. MAGNANO M, SILVANI S, VINCENZI C *et al.* Contact allergens and irritants in household washing and cleaning products. *Contact Dermatitis*, 2009;61:337-341.
13. COREA NV, BASKETTER DA, CLAPP C *et al.* Fragrance allergy: assessing the risk from washed fabrics. *Contact Dermatitis*, 2006;55:48-53.
14. BASKETTER DA, PONS-GUIRAUD A, VAN ASTEN A *et al.* Fragrance allergy: assessing the safety of washed fabrics. *Contact Dermatitis*, 2010;62:349-354.
15. BASKETTER DA, ENGLISH JS, WAKELIN SH *et al.* Enzymes, detergents and skin: facts and fantasies. *Br J Dermatol*, 2008;158:1177-1181.
16. MOSE AP, LUNDOV MD, ZACHARIAE C *et al.* Occupational contact dermatitis in painters: an analysis of patch test data from the Danish Contact Dermatitis Group. *Contact Dermatitis*, 2012;67:293-297.
17. LAURIÈRE M, PECQUET C, BOUCHEZ-MAHIOUT I *et al.* Hydrolyzed wheat proteins present in cosmetics can induce immediate hypersensitivities. *Contact Dermatitis*, 2006;54:283-289.
18. JENSEN P, MENNÉ T, THISSEN JP. Allergic contact dermatitis in a nurse caused by airborne rubber additives. *Contact Dermatitis*, 2011;65:43-58.
19. CHINUKI Y, MORITA E. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis sensitized with hydrolyzed wheat protein in soap. *Allergol Int*, 2012;61:529-537.
20. WATANABE M, TONORI H, AIZAWA Y. Multiple chemical sensitivity and idiopathic environmental intolerance (part one). *Environ Health Prev Med*, 2003;7:264-272.

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

**RENCONTRES DE LA
DERMATOLOGIE
VÉNÉROLOGIE**

L'exercice professionnel : de la clinique à la technique

Organisées par le Syndicat National des Dermatologues-Vénérologues

rdv
dermatos
.fr

15 ET 16
JANVIER
2016

PARIS
Centre de conférences
Étoile Saint-Honoré
75008

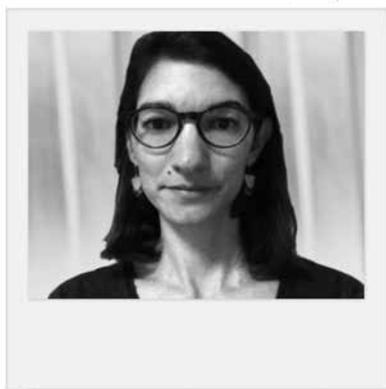
REVUES GÉNÉRALES

Angiome

Hémangiomes et propranolol : qui, quand, comment ?

RÉSUMÉ : L'hémangiome infantile (HI) est une tumeur vasculaire bénigne auto-involutive mais qui peut, dans certaines topographies, menacer le pronostic vital, fonctionnel ou esthétique à long terme. Le propranolol est maintenant le traitement de première intention de ces HI – dont les complications à plus ou moins long terme ont été considérablement réduites – avec parallèlement une tolérance très bonne.

Si la décision du traitement et l'introduction du propranolol doivent être confiées au médecin hospitalier, les pédiatres et médecins de ville participent au suivi régulier de l'efficacité et de la tolérance du traitement.



→ O. BOCCARA

Service de Dermatologie,
Hôpital Necker, PARIS.

L'hémangiome infantile est une tumeur vasculaire bénigne, correspondant à une prolifération de cellules endothéliales, touchant entre 5 et 10 % des bébés après leur naissance [1]; c'est l'anomalie vasculaire de loin la plus fréquente chez l'enfant. Les HI, qu'ils soient superficiels, sous-cutanés ou mixtes, ont une évolution stéréotypée, apparaissant dans les jours ou semaines après la naissance, augmentant progressivement de taille pendant quelques mois à un an, puis involuant spontanément, très lentement, en plusieurs années, et pouvant laisser une cicatrice. Ainsi, dans la majorité des cas (80 %), aucun traitement n'est nécessaire.

Cependant, certaines formes, du fait de leur topographie et/ou de leur taille, peuvent induire des complications justifiant une prise en charge thérapeutique spécifique. Celle-ci repose actuellement essentiellement sur le propranolol systémique, qui a donc l'AMM pour les HI compliqués [1-5]. Il est fondamental de bien différencier l'HI des autres anomalies vasculaires de l'enfant (en particulier des hémangiomes congénitaux, dont la cinétique est très différente puisqu'ils sont présents d'emblée à la naissance à leur taille maximale), mais aussi des

angiomes plans, qui sont des malformations vasculaires de type capillaire et n'ont pas de potentiel prolifératif. Cela est fondamental car leur prise en charge thérapeutique est totalement différente, le propranolol n'ayant aucune efficacité sur ces angiomes.

En pratique, dans la mesure où la grande majorité des hémangiomes infantiles ne nécessite pas de traitement, il est indispensable de bien savoir reconnaître les indications afin de ne pas perdre de temps pour adresser l'enfant dans un centre ayant la capacité d'initier le traitement.

Quels hémangiomes infantiles faut-il traiter ?

La première étape est de bien faire le diagnostic d'HI, le propranolol n'ayant aucune efficacité sur les autres types d'angiomes.

L'aspect clinique est caractéristique dans les formes superficielles : lésion papuleuse, plus ou moins ferme, bien limitée, couleur framboise, avec une surface volontiers mamelonnée (fig. 1). Les formes sous-cutanées sont de diagnostic



FIG 1 : Hémangiomes infantiles typiques, non compliqués, ne nécessitant pas de traitement.

parfois moins aisé, puisqu'elles apparaissent sous la forme d'une voussure bleutée assez bien limitée. Cependant, la chronologie caractéristique d'une lésion, absente à la naissance et qui apparaît secondairement et augmente de taille dans les jours, semaines et mois qui suivent, est très évocatrice. Devant une lésion caractéristique, il n'y a pas d'indication à effectuer un examen complémentaire, qui pourrait retarder la mise en place du traitement.

En cas de doute diagnostique, il est préférable d'adresser l'enfant au spécialiste. Les formes segmentaires, c'est-

à-dire en nappe, du visage sont parfois difficiles à différencier des angiomes plans. Cependant, l'observation d'une lésion vasculaire plane du visage qui fonce avec le temps, c'est-à-dire qui est évolutive dans le temps et rapidement, est en faveur d'une lésion proliférative et doit faire adresser l'enfant rapidement dans un centre spécialisé. En effet, ces formes, certes rares, constituent des urgences thérapeutiques par le risque élevé d'ulcération notamment en péri-orificiel, le risque fonctionnel en cas d'atteinte palpébrale et le risque vital en cas d'atteinte sous-glottique associée (**fig. 2**). Par ailleurs, ces formes segmentaires peuvent s'intégrer dans un syndrome complexe appelé syndrome PHACE (*Posterior fossae, facial Hemangioma, Arterial, Cardiac, Eye anomalies*), dans lequel il peut y avoir des anomalies cardiaques, aortiques et artérielles cérébrales, des anomalies cérébelleuses et ophtalmologiques nécessitant un bilan diagnostique en milieu spécialisé.

Ainsi, les indications au traitement sont les suivantes : HI induisant un risque



FIG 2 : Hémangiome infantile segmentaire du visage, avec atteinte palpébrale supérieure à risque d'amblyopie, atteinte labiale inférieure à risque d'ulcération, et nécessitant un bilan à la recherche d'une atteinte sous-glottique et d'anomalies du syndrome PHACE. Le bilan ne doit pas retarder l'introduction du propranolol.

vital ou un risque fonctionnel, HI ulcéré hyperalgique, et HI présentant un risque de défiguration ou de séquelle inesthétique sévère définitive. Il arrive que certains HI cumulent plusieurs risques.

Lorsque le propranolol est indiqué, quand faut-il traiter ?

Une fois le diagnostic d'HI confirmé et les indications reconnues, il faut savoir que le propranolol est d'autant plus efficace que le traitement est commencé tôt. En effet, plus on traite l'HI causal tôt, plus on a de chances de prévenir les complications ou que les complications induites soient réversibles. C'est pourquoi, selon les termes de l'AMM, le traitement doit être institué avant l'âge de 5 mois. Les résultats observés sont mêmes meilleurs lorsque le traitement est commencé avant l'âge de 3 mois [4]. Dans les formes segmentaires du visage, atteignant en particulier les lèvres et dont les complications sont multiples – la première complication observée étant souvent l'ulcération labiale, extrêmement douloureuse et responsable d'une destruction définitive – le traitement doit être institué le plus précocement possible, éventuellement avant l'âge autorisé de 5 semaines par l'AMM, en hospitalisation. À l'inverse, plus le traitement est commencé tard, moins il a d'intérêt car il ne modifiera pas le résultat final, et il est donc exceptionnel de commencer le traitement après l'âge de 1 an.

Quelles sont les modalités d'utilisation du propranolol ?

Le traitement doit être commencé par "un médecin expérimenté dans le diagnostic, le traitement et la prise en charge des HI et dans un environnement clinique adapté". Le médecin expert valide l'indication du traitement et s'assure de l'absence de contre-indications : asthme ou antécédents de bronchospasme, troubles de la conduction auriculoventri-

REVUES GÉNÉRALES

Angiome

culaire de 2^e et 3^e degrés, insuffisance cardiaque non contrôlée, enfants prédisposés à l'hypoglycémie, phéochromocytome. L'enfant est surveillé cliniquement pendant 2 heures après la 1^{re} prise, avec une mesure de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque à 1 heure et 2 heures de la prise.

Le traitement doit être pris obligatoirement au moment d'un repas pour prévenir tout risque d'hypoglycémie. Il est initié à doses progressivement croissantes à 1, puis 2, puis 3 mg/kg/j en 2 prises, toutes les semaines. Une fois l'introduction et la titration faites, le renouvellement et l'ajustement de la posologie du traitement au poids de l'enfant peuvent être réalisés par le médecin traitant ou le pédiatre de l'enfant.

La durée de traitement est de 6 mois. En cas de récurrence suffisamment conséquente de l'hémangiome à l'arrêt du traitement, celui-ci peut être repris selon les mêmes modalités d'utilisation, pour une durée de 3 à 6 mois. Il n'y a pas d'intérêt à effectuer une décroissance progressive, que ce soit pour des raisons d'efficacité ou de tolérance.

L'expérience montre que le taux de récurrence est plus faible lorsque le traitement a été poursuivi d'emblée jusqu'à l'âge de 1 an. Dans les formes segmentaires plus agressives, les récurrences sont d'autant plus fréquentes si le traitement est trop court, et on conseille dans ces formes de traiter d'emblée jusqu'à l'âge de 18 mois [6].

Sur le plan de la tolérance, les données sont très rassurantes. La survenue de bronchiolite est l'événement indésirable le plus fréquent; elle impose d'interrompre le traitement et de ne le reprendre qu'une fois la complication respiratoire résolue. Les troubles du sommeil et les cauchemars ne sont pas

POINTS FORTS

- Le propranolol est le traitement de 1^{re} intention dans le cadre d'une AMM des hémangiomes infantiles compliqués.
- Les indications au traitement sont les HI menaçant le pronostic vital, les HI engageant un pronostic fonctionnel, les ulcérations hyperalgiques, les HI entraînant un risque de défiguration ou de séquelle inesthétique définitive.
- Le propranolol n'a pas d'efficacité et n'est donc pas indiqué dans les autres types d'angiomes.
- Les hémangiomes infantiles segmentaires du visage constituent une urgence thérapeutique.
- Le traitement doit être institué précocement avant l'installation de séquelles définitives, au mieux dans les tout premiers mois de vie.
- L'institution est hospitalière, le renouvellement pouvant être effectué par les médecins de ville.

exceptionnels, mais justifient rarement d'interrompre le traitement. Les hypoglycémies sont facilement évitées en accompagnant la prise médicamenteuse par un repas. Concernant le syndrome PHACE associé à des anomalies artérielles intracrâniennes, les données sont rassurantes et la mise en évidence des anomalies vasculaires ne doit pas faire retarder un traitement dont l'indication est formelle dans ces formes d'HI [7, 8].

Bibliographie

1. MUNDEN A, BUTSCHEK R, TOM WL *et al.* Prospective study of infantile haemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies. *Br J Dermatol*, 2014;170:907-913.
2. LÉAUTÉ-LABRÈZE C, DUMAS DE LA ROQUE E, HUBICHE T *et al.* Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*, 2008;358:2649-2651.
3. LÉAUTÉ-LABRÈZE C, HOEGER P, MAZEREUW-HAUTIER J *et al.* A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile

hemangioma. *N Eng J Med*, 2015;372:735-746.

4. LÉAUTÉ-LABRÈZE C. Traitement par propranolol des hémangiomes infantiles. *Arch Pediatr*, 2015 22:452-455.
5. MAZEREUW-HAUTIER J, HOEGER PH, BENLAHRECH S *et al.* Efficacy of propranolol in hepatic infantile hemangiomas with diffuse neonatal hemangiomatosis. *J Pediatr*, 2010;157:340-342.
6. AHOGO CK, EZZEDINE K, PREY S *et al.* Factors associated with the relapse of infantile haemangiomas in children treated with oral propranolol. *Br J Dermatol*, 2013; 169:1252-1256.
7. METRY D, FRIEDEN IJ, HESS C *et al.* Propranolol use in PHACE syndrome with cervical and intracranial arterial anomalies: collective experience in 32 infants. *Pediatr Dermatol*, 2013;30:71-89.
8. HERNANDEZ-MARTIN S, LOPEZ-GUTIERREZ JC, LOPEZ-FERNANDEZ S *et al.* Brain perfusion SPECT in patients with PHACES syndrome under propranolol treatment. *Eur J Pediatr Surg*, 2012;22:54-59.

L'auteur a déclaré être consultante pour le laboratoire Pierre Fabre Dermatologie.

Pub LA MÉDICALE

Actualités dans le traitement chirurgical du mélanome

RÉSUMÉ : Le mélanome cutané est une tumeur de bon pronostic au stade précoce, mais à risque de récurrence, voire de décès, aux stades avancés. La chirurgie a une place centrale dans le traitement des formes localisées et garde des indications en cas de maladie régionale, voire métastatique. Cet article fait la synthèse des recommandations publiées pour la chirurgie du mélanome, dans ses indications formelles, telles les marges d'exérèses selon l'indice de Breslow, ou dans ses indications plus débattues, telles la procédure du ganglion sentinelle ou la chirurgie micrographique.



→ O. ZEHOU
Service de dermatologie,
CHU H. Mondor, CRÉTEIL

Chirurgie du mélanome primitif

Le mélanome est un cancer cutané d'incidence croissante. Le diagnostic se fait au stade de primitif localisé dans la grande majorité des cas. Le traitement repose alors sur la chirurgie. Des recommandations françaises ont été élaborées en 2005 [1] et restent la base décisionnelle.

Toute lésion pigmentée suspecte de mélanome, par exemple du fait d'un critère ABCDE (*tableau I*) (*fig. 1*), doit faire l'objet d'une exérèse à visée diagnostique, avec des marges limitées à quelques millimètres. Dans les



FIG. 1: Lésion pigmentée suspecte dont l'exérèse a confirmé le diagnostic de mélanome de type superficiel extensif (Breslow 0,5 mm, non ulcéré).

situations où une exérèse est difficile à envisager en l'absence de diagnostic formel (régions palmoplantaires, lésion de grande taille), une biopsie peut être réalisée (unique ou multiple), dans la portion la plus suspecte et la plus épaisse de la lésion, dont le résultat sera d'interprétation prudente.

Après exérèse d'un mélanome confirmé histologiquement, le traitement repose sur la reprise chirurgicale, avec des marges dépendant de l'indice de Breslow (*tableau II*), sur la base du compte-rendu anatomopathologique standardisé. Celui-ci doit faire figurer le type anatomoclinique de mélanome (superficiel extensif, nodulaire, acrolentigineux, Dubreuilh) ainsi que des éléments pronostics tels que l'indice de Breslow, la présence ou non d'une ulcération et l'index mitotique, d'après les recommandations de l'Institut National du Cancer (INCa) [2], afin de définir le

- A: Asymétrie
- B: Bords irréguliers
- C: Couleur inhomogène, polychromie
- D: Diamètre > 6 mm
- E: Évolutivité

TABLEAU I: Critères cliniques ABCDE de suspicion de mélanome devant une lésion pigmentée.

Breslow	Marges recommandées
o (mélanome <i>in situ</i>)	0,5 cm (sauf mélanome de Dubreuilh <i>in situ</i> : 1 cm)
< 1 mm	1 cm, procédure du ganglion sentinelle en option si ulcéré
≥ 1 mm	2 cm*, procédure du ganglion sentinelle en option
* marge de 1 à 2 cm pour des mélanomes de Breslow entre 1,01 et 2 mm, marge de 2 à 3 cm pour des mélanomes de Breslow > 4 mm d'après les SOR [1].	

TABLEAU II : Prise en charge chirurgicale initiale. Marges d'exérèse en fonction de l'indice de Breslow.

stade de la tumeur selon la classification AJCC [3].

D'après les Standards Options Recommendations (SOR) 2005 [1], les mélanomes avec indice de Breslow situé entre 1,01 et 2 mm doivent faire l'objet d'une reprise avec des marges entre 1 et 2 cm. Pour les mélanomes de Breslow supérieur à 4 mm, les marges recommandées sont de 2 à 3 cm. Les marges de 3 cm sont abandonnées dans les recommandations plus récentes [4-6] et en pratique clinique.

Du fait de ces marges latérales nécessaires, une amputation est souvent requise pour les mélanomes acrolentigineux des doigts et des orteils. La reprise doit s'étendre en profondeur jusqu'au fascia, ou à défaut jusqu'à l'hypoderme profond [7].

La prise en charge doit être validée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) pour tous les mélanomes invasifs. Un enregistrement simple suffit pour les situations cliniques simples, une discussion doit être faite pour les cas complexes.

Chirurgie ganglionnaire

La procédure du ganglion sentinelle n'a pas montré de bénéfice de survie pour les patients mais c'est un élément pronostic majeur [8]. Elle peut être proposée pour des mélanomes de Breslow supérieur à 1 mm ou ulcérés, d'après les SOR et les recommandations européennes [1, 9]. En pratique, elle est

réalisée dans la majorité des centres en France [10]. Elle est fréquemment requise pour l'inclusion dans des essais thérapeutiques testant des traitements adjuvants.

En cas d'envahissement du ganglion sentinelle, un curage ganglionnaire est réalisé : on détecte des métastases supplémentaires dans ce curage dans 16 à 28 % des cas selon les études [1]. Cette stratégie est en cours d'évaluation dans l'essai thérapeutique MSLT II (*Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial* ou curage *versus* surveillance échographique après ganglion sentinelle positif).

En cas d'adénopathie détectée cliniquement ou à l'imagerie, une confirmation cytologique ou histologique est souhaitable ainsi qu'un bilan d'extension complet, avant un curage ganglionnaire quand la chirurgie est possible [11].

Un traitement adjuvant par interféron ou dans le cadre d'un essai thérapeutique sera discuté de principe en RCP, mais aucun traitement adjuvant ne fait l'objet de recommandations formelles.

Particularités de la prise en charge du mélanome de Dubreuilh

Le mélanome de Dubreuilh est un type anatomoclinique particulier. Il survient au visage de sujets âgés, sur peau insolaée. Son évolution est lente. Le diagnostic se fait fréquemment au stade *in situ*, avec cependant une exten-

sion infraclinique fréquente, qui motive des marges d'exérèse plus larges que les autres types de mélanome au stade *in situ*.

Les marges recommandées pour un Dubreuilh *in situ* sont de 10 mm, voire 5 à 10 mm pour éviter une chirurgie mutilante. Cette marge peut être réduite avec des techniques chirurgicales permettant une analyse exhaustive des berges d'exérèse, telles que la chirurgie micrographique de Mohs, le *slow* Mohs ou la technique dite du spaghetti [12], avec des taux de récurrence à 5 ans inférieurs à 5 % [13]. Ainsi, un temps chirurgical est dédié au prélèvement d'une zone macroscopiquement saine en périphérie de la tumeur, dont l'analyse histologique détaillée permet de confirmer ou non le caractère indemne des berges. Ces techniques peuvent également être utilisées pour des mélanomes acrolentigineux (**fig. 2**), dont les limites lésionnelles sont parfois difficiles à déterminer.

L'utilisation hors AMM de l'imiquimod est une option à discuter en cas de difficultés de la chirurgie d'exérèse, notamment du fait des comorbidités. Le risque d'échec, d'intolérance au traitement, le coût et l'absence de recul concernant l'efficacité à long terme sont à prendre en compte dans l'évaluation du rapport bénéfices/risques. Une alternative qui peut être discutée en RCP est la radiothérapie [6, 14].



FIG. 2 : Mélanome de type acrolentigineux du talon. En pointillés, limites cliniques de la lésion.

REVUES GÉNÉRALES

Cancérologie

Le mélanome de Dubreuilh diagnostiqué au stade de mélanome invasif fait l'objet des mêmes recommandations de prise en charge que les autres types anatomocliniques de mélanome. A noter cependant que la procédure du ganglion sentinelle présente des échecs plus fréquents en localisation cervicale.

Chirurgie des récidives

En cas de récidive cutanée (**fig. 3**) et/ou ganglionnaire, le traitement est chirurgical en première intention, après un bilan d'extension systématique. En cas de chirurgie impossible, les alternatives à discuter sont : la chimiothérapie de membre perfusé isolé utilisant du melphalan, associé ou non au *tumor necrosis factor alpha* (TNF α), à réaliser dans des centres expérimentés, ou la radiothérapie [9]. Si aucun traitement local n'est envisageable, un traitement systémique sera discuté en RCP.

Au stade métastatique, de nouveaux traitements ont émergé : les **immunothérapies** par anti-CTLA4 (ipilimumab) et inhibiteurs de PD1 (*programmed cell death 1*) (nivolumab, pembrolizumab) ou PDL1 (*programmed cell death ligand 1*) d'une part, les **thérapies ciblées** par inhibiteurs de BRAF (vemurafenib, dabrafenib) et de MEK (trametinib, cobimetinib) d'autre part. Malgré ces avancées, la chirurgie garde



FIG. 3 : Récidive locale sous la forme de nodules de perméation cutanés et sous-cutanés sur une cicatrice d'exérèse de mélanome.

POINTS FORTS

- ➔ Le traitement du mélanome est avant tout chirurgical.
- ➔ La prise en charge est à valider systématiquement en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), voire à discuter avant la chirurgie dans les cas difficiles.
- ➔ Les indications de traitement adjuvant sont à discuter en RCP, en l'absence de traitement recommandé.
- ➔ Les récidives locales ou régionales relèvent de la chirurgie en première intention, après bilan d'extension complet.

une place importante dans les maladies oligométastatiques dans les recommandations récentes de l'Institut national du Cancer (INCa) et celles du groupe de cancérologie cutanée de la Société Française de Dermatologie [15].

Bibliographie

1. NEGRIER S, SAIAG P, GUILLOT B *et al.* Guidelines for clinical practice: Standards, Options and Recommendations 2005 for the management of adult patients exhibiting an M0 cutaneous melanoma, full report. National Federation of Cancer Campaign Centers. French Dermatology Society. Update of the 1995 Consensus Conference and the 1998 Standards, Options, and Recommendations. *Ann Dermatol Venereol*, 2005;132:10S3-S85.
2. Mise à jour 2011 des comptes rendus d'anatomopathologie : données minimales à renseigner pour une tumeur primitive. Traitements, soins et innovations, INCa, décembre 2011.
3. BALCH CM, GERSHENWALD JE, SOONG SJ *et al.* Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*, 2009;27:6199-6206.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Melanoma Version 3.2012.
5. GARBE C, PERIS K, HAUSCHILD A *et al.* Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2012. *Eur J Cancer*, 2012;48:2375-2390.
6. FONG ZV, TANABE KK. Comparison of melanoma guidelines in the U.S.A., Canada, Europe, Australia and New Zealand: a critical appraisal and comprehensive review. *Br J Dermatol*, 2014;170:20-30.
7. BICHAKJIAN CK, HALPERN AC, JOHNSON TM *et al.* Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol*, 2011;65:1032-1047.
8. MORTON DL, THOMPSON JF, COCHRAN AJ *et al.* Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*, 2014;370:599-609.
9. DUMMER R, HAUSCHILD A, GUGGENHEIM M *et al.* Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2012;23:vii86-91.
10. LOURARI S, PAUL C, GOURAUD PA *et al.* Sentinel lymph node biopsy for melanoma is becoming a consensus: a national survey of French centres involved in melanoma care in 2008. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012;26:1230-1235.
11. COIT DG, ANDTBACKA R, ANKER CJ *et al.* Melanoma, version 2.2013: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*, 2013;11:395-407.
12. GAUDY-MARQUESTE C, PERCHENET AS *et al.* The "spaghetti technique": an alternative to Mohs surgery or staged surgery for problematic lentiginous melanoma (lentigo maligna and acral lentiginous melanoma). *J Am Acad Dermatol*, 2011;64:113-118.
13. BENE NI, HEALY C, GOLDIRON BM. Mohs micrographic surgery is accurate 95.1% of the time for melanoma in situ: a prospective study of 167 cases. *Dermatol Surg*, 2008 May;34:660-664.
14. FOGARTY GB, HONG A, SCOLYER RA *et al.* Radiotherapy for lentigo maligna: a literature review and recommendations for treatment. *Br J Dermatol*, 2014;170:52-58.
15. Mélanome cutané métastatique – Rapport intégral. Collection Avis & Recommandations, INCa, Boulogne-Billancourt, septembre 2013.

Photos provenant de la collection du service de dermatologie du CHU Henri-Mondor, Créteil.

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

Quand hospitaliser un enfant présentant un exanthème fébrile ?

RÉSUMÉ: Un exanthème fébrile est un motif fréquent de consultation en dermatologie pédiatrique, les véritables urgences dermatologiques sont cependant rares.

L'exanthème fébrile stéréotypé et reconnaissable et les autres syndromes éruptifs stéréotypés dermatologiques doivent être reconnus par le clinicien, afin d'éviter des investigations ou une hospitalisation le plus souvent inutiles.

Les éruptions médicamenteuses peuvent réaliser tous les types d'éruption et doivent conduire à une enquête étiologique très soignée.

Un purpura en nappe rapidement extensif est d'une extrême gravité (purpura fulminans). Il impose un transfert médicalisé en réanimation.

Les maladies de système doivent être connues, car elles peuvent mettre en jeu le pronostic vital et prennent parfois le masque d'une maladie infectieuse.



→ M. RYBOJAD
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Si un exanthème fébrile est un motif fréquent de consultation en dermatologie infantile, les véritables urgences dermatologiques pédiatriques sont cependant rares. La découverte de signes cutanés, facilement accessibles à l'examen, peut être la clé du diagnostic d'une urgence pédiatrique. L'interrogatoire n'est pas toujours possible, et l'examen de l'enfant requiert une bonne pratique clinique. La sémiologie de l'enfant est en effet parfois déroutante. Enfin, dans ce contexte d'urgence, l'anxiété parentale dramatise l'enquête et perturbe les réponses.

Trois grandes situations peuvent se présenter :

- exanthème fébrile stéréotypé et reconnaissable, sans altération de l'état général de l'enfant ;
- exanthème non stéréotypé, sans caractère de gravité d'emblée ;
- exanthème d'emblée associé à des manifestations viscérales et/ou une altération de l'état général imposant l'hospitalisation.

Exanthème fébrile stéréotypé et reconnaissable, sans altération de l'état général

Ces maladies doivent être reconnues par le clinicien afin d'éviter des investigations ou une hospitalisation le plus souvent inutiles.

1. La rougeole

L'OMS avait pour objectif l'éradication de la rougeole d'Europe occidentale grâce à la vaccination. Cependant, la couverture vaccinale par le ROR (vaccin à virus vivants atténués rougeole, Rougeole-Oreillons-Rubéole) est insuffisante, et la maladie est en nette recrudescence. La rougeole, due à un virus du groupe des paramyxovirus, survient plutôt chez des enfants entre 3 et 7 ans après contagion 10 à 15 jours auparavant. Il existe une phase de catarrhe oculonasal prééruptive s'accompagnant d'une hyperthermie à 39-40 °C, d'une toux, parfois d'un signe de Köplick. L'éruption

REVUES GÉNÉRALES

Dermatopédiatrie

érythémateuse, parfois purpurique, qui s'étend en quelques jours, avec une seule poussée d'évolution descendante, commençant derrière les oreilles puis s'étendant au visage et au tronc et qui guérit en quelques jours. Les complications viscérales sont rares mais graves (méningoencéphalite, pneumopathies, myocardite, kératite).

2. La rubéole

La rubéole, ou troisième maladie, est une affection virale de l'enfant due à un togavirus, devenue rare avec la vaccination. Elle passe totalement inaperçue dans 1 cas sur 2. Les formes symptomatiques sont de diagnostic difficile, voire impossible: après une incubation de 3 semaines survient un exanthème fruste, pâle et fugace (2 à 3 jours) avec peu de signes généraux (adénopathies cervicales postérieures, parfois arthralgies ou conjonctivite). Le problème principal est représenté par la gravité des rubéoles congénitales en cas de contamination d'une femme enceinte, d'où la nécessité de vacciner les enfants entre l'âge de 12 et 18 mois par le ROR avec un rappel entre 11 et 13 ans. La recherche d'anticorps antirubéoleux est obligatoire dans la surveillance des grossesses. Il est aussi obligatoire lors de l'examen prénuptial, les femmes séronégatives devant être vaccinées en évitant toute grossesse dans les 3 mois après le vaccin.

3. L'exanthème subit

La sémiologie est caractérisée par la survenue, chez un nourrisson entre 6 mois et 2 ans, d'une fièvre élevée (39-40 °C), bien supportée, suivie d'une défervescence brutale au 3^e jour, avec apparition d'une éruption discrète et fugace. Cet exanthème est constitué de macules, voire de maculopapules de petite taille, prédominant au tronc. Le visage est respecté. Les principales complications de cette affection sont dominées par la survenue de convulsions. Le principal virus responsable est l'HHV6, mais un autre virus

du groupe herpès, l'HHV7, peut induire un exanthème subit, plutôt après 1 an.

4. La primo-infection à parvovirus B19

Le mégalérythème épidémique est lié à une primo-infection par le parvovirus B19. Les caractéristiques sémiologiques de cet exanthème viral sont un érythème souffleté des joues et un érythème figuré des membres dans un contexte de bon état général. À noter qu'après la disparition de l'éruption, il existe une possibilité de résurgence, même pendant plusieurs semaines, voire mois, au soleil, à la chaleur, à l'effort.

La primo-infection peut être atypique avec une symptomatologie générale plus marquée, avec fièvre, polyadénopathie, polyarthralgies et éruption maculopapuleuse, parfois confluyente en plaques géographiques ou limitée aux extrémités en "gants et chaussettes". La responsabilité du parvovirus est parfois difficile à établir, les immunoglobulines M (IgM) spécifiques pouvant persister pendant 6 mois.

5. La mononucléose infectieuse

C'est la forme symptomatique de la primo-infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV), laquelle est le plus souvent silencieuse. Elle touche adolescents et adultes jeunes. Un œdème des paupières est fréquent, mais une véritable éruption est très inconstante (5-10 % des cas). Elle survient après 1 semaine d'un tableau général qui associe la triade caractéristique fièvre, angine, adénopathies. S'y ajoutent souvent asthénie et splénomégalie. L'éruption est plus souvent morbilliforme, et régresse en quelques jours. Les complications viscérales sont rares (hépatites, méningoencéphalites). Des formes graves sont observées en particulier chez le nourrisson.

En cas de prise d'une aminopénicilline (et moins fréquemment d'autres antibiotiques); une éruption maculopapuleuse

confluyente est quasi constante, sans signifier pour autant une "allergie". Si l'infection à EBV n'est pas déjà authentifiée, il est important de le faire pour éviter de contre-indiquer définitivement cet antibiotique. La numération montre une lymphocytose parfois très élevée avec des lymphocytes hyperbasophiles (syndrome mononucléosique). Le diagnostic sera confirmé par une sérologie EBV caractéristique d'infection récente (IgM anti-antigène de capsid [anti-VCA] et absence d'anti-antigènes nucléaires [anti-EBNA]). Des tableaux voisins sont observés avec le CMV, voire l'HHV6.

6. La scarlatine

Le tableau clinique classique de la scarlatine streptococcique est devenu rare. Il associe un début brutal avec fièvre à 39-40 °C, douleurs pharyngées, céphalées, angine avec adénopathies sous-maxillaires. Au bout de 12 à 24 heures, survient un exanthème et un énanthème très évocateurs. L'éruption débute au tronc, puis atteint les racines des membres, la base du cou, les plis de flexion et s'étend en 1 à 2 jours, mais respecte les extrémités (paumes, plantes) et la région péri-buccale. L'érythème en plages confluentes, grenu, s'effaçant à la pression, prédomine au tronc, à l'abdomen, aux fesses. L'atteinte linguale est très évocatrice avec une langue blanche, puis desquamative en partant de la pointe vers la base avec des papilles à nu. La langue est framboisée du 4^e au 6^e jour, totalement lisse vers le 9^e jour et à nouveau normale vers le 12^e jour. L'exanthème disparaît en 8 à 10 jours. Entre le 10^e et le 30^e jour, une desquamation débute au tronc puis atteint les extrémités en "doigts de gants". Devant un tel tableau évoquant le diagnostic de scarlatine, il faut faire des prélèvements bactériologiques de la gorge, ou un Streptotest (apport important en consultation), et prescrire un antibiotique antistreptococcique (pénicilline, macrolide).

D'autres germes que le streptocoque peuvent donner un tableau de scarlatine, en particulier le staphylocoque. Le tableau clinique est similaire à celui de la scarlatine classique, mais avec quelques nuances : absence d'angine et d'érythème, fièvre plus modérée et mieux supportée, érythème renforcé aux plis et souvent craquelé en péri-buccal, donnant un "visage de clown", desquamation plus précoce (1 à 2 jours après l'apparition de l'érythème), résolution complète de l'éruption en quelques jours. La porte d'entrée staphylococcique est à rechercher : rhinopharyngite ou conjonctivite. Une antibiothérapie antistaphylococcique doit être débutée.

7. D'autres syndromes éruptifs stéréotypés sont bien connus des dermatologues (fig. 1, 2, 3 et 4) :

Il peut s'agir :

- d'un syndrome de Gianotti-Crosti,
- exanthème unilatéral latéro-thoracique de l'enfant,
- pityriasis rosé de Gibert.



FIG. 1 : Syndrome de Gianotti-Crosti.



FIG. 2 : Syndrome de Gianotti-Crosti. Aspect lichénoïde des lésions.



FIG. 3 : Exanthème unilatéral latéro-thoracique.



FIG. 4 : Exanthème unilatéral latéro-thoracique.

Exanthème non stéréotypé, sans caractère de gravité d'emblée

Ici, le tableau est moins typique, mais ce n'est pas celui d'une urgence.

L'évolution et les signes d'accompagnement sont peu typiques, l'éruption n'a pas de caractéristiques précises. L'exanthème est isolé ou associé à des arthralgies, des signes digestifs, des céphalées, mais sans signe de gravité d'emblée. Enfin, l'éruption survient volontiers dans un contexte épidémique.

>>> Dans la grande majorité des cas, il s'agit de **viroses exanthématisques**. Ces viroses, potentiellement exanthématisques, seraient liées aux entérovirus (échovirus, coxsackies) dans 90 % des cas. Ces infections surviennent après une

incubation de quelques jours avec de la fièvre, des céphalées, une anorexie et une gastroentérite. Les infections à coxsackies peuvent s'accompagner de vésicules ovalaires des mains et des pieds (**syndrome mains-pieds-bouche**) avec un érythème vésiculeux du voile du palais ; souvent, le tableau est incomplet.

Les adénovirus – qui donnent des syndromes adéno-pharyngo-conjonctivaux chez l'enfant et l'adulte jeune, et des pneumopathies, bronchiolites et diarrhées chez le nourrisson – peuvent être à l'origine d'exanthèmes morbilliforme ou rubéoliforme, particuliers par leur localisation au visage et au tronc, et par leur brièveté.

>>> **Les éruptions médicamenteuses (toxidermies) (fig. 5 et 6)** peuvent réaliser tous les types d'éruption. Leur diagnostic est parfois difficile quand le



FIG. 5 : Éruption toximédicamenteuse avec altération de l'état général et atteinte muqueuse.



FIG. 6 : Éruption toximédicamenteuse avec altération de l'état général et atteinte muqueuse.

REVUES GÉNÉRALES

Dermatopédiatrie

médicament est prescrit pour un épisode fébrile, qui pourrait être annonciateur de l'éruption constatée. Soulignons par ailleurs le rôle permissif de certains virus du groupe de l'herpès (EBV, CMV, HHV6) au cours de certaines toxidermies : cette situation n'entraîne pas de contre-indication ultérieure à l'emploi de ce médicament. Les médicaments les plus souvent en cause sont les antibiotiques, en particulier les β -lactamines, les sulfamides, les anticomitiaux et les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Les arguments en faveur d'une cause médicamenteuse sont le prurit, le polymorphisme de l'éruption, l'éosinophilie sanguine, l'introduction d'un médicament 5 à 14 jours avant l'éruption. Certains signes doivent **alerter le clinicien, annonçant une toxidermie grave** : signes généraux, atteinte muqueuse, caractère confluant et nécrolytique des lésions (présence d'un Nikolsky, voire de décollements épidermiques), terrain sous-jacent. L'hospitalisation en milieu spécialisé s'impose en urgence. Le diagnostic de toxidermie est difficile à affirmer, nécessitant une enquête policière (prise d'un ou de plusieurs médicaments), et s'appuie sur des arguments d'imputabilité intrinsèque (chronologie de l'événement, sémiologie de l'éruption) et extrinsèque (données de la littérature médicale).

Exanthème d'emblée associé à des manifestations viscérales et/ou une altération de l'état général

Certaines urgences ne souffrent aucun retard diagnostique.

1. Le purpura fulminans (fig. 7 et 8)

C'est l'urgence extrême, à éliminer devant tout purpura fébrile.

Il s'agit d'un **purpura en nappe, à tendance ecchymotique, d'évolution nécrotique, rapidement extensif** (CIVD)



FIG. 7 : Nappe purpurique à contours géographiques (ou purpura fulminans).



FIG. 8 : Purpura fulminans.

associé à un état de choc. Il survient au cours d'une méningite bactérienne, le plus souvent à méningocoques, mais aussi au décours d'une infection à pneumocoque, à *Hæmophilus*, voire une varicelle. L'état de choc peut s'accompagner d'hyperthermie ou d'hypothermie. **L'extrême pâleur et la tachycardie sont constantes.**

Les signes cutanés sont caractéristiques, réalisant des placards violacés à contours géographiques, ecchymotiques, symétriques, prédominants aux zones de pression et aux extrémités.

D'extrême gravité, il impose un diagnostic et une prise en charge immédiate, avec transfert médicalisé en réanimation, pour prise en charge thérapeutique avant l'évolution fulgurante vers la gangrène et le décès. L'antibiothérapie sera débutée immédiatement, au domicile de l'enfant (tache purpurique > 3 mm) : céfotaxime, ceftriaxone par voie parentérale.

2. Le syndrome (adénocutanéomuqueux) de Kawasaki (fig. 9 et 10)

C'est un syndrome inflammatoire (probablement en réaction à un agent infectieux jouant le rôle d'un superantigène) qui s'accompagne d'une vascularite des artères de moyen calibre, avec un risque de décès par anévrisme coronarien. Cette affection survient presque exclusivement chez l'enfant avant 5 ans et surtout chez le nourrisson, avec une légère prédominance masculine. Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques. Des critères majeurs ont aussi été définis :

- une fièvre élevée, supérieure à 39 °C, durant plus de 5 jours et ne répondant pas aux antibiotiques et aux antipyrétiques ;
- une hyperhémie conjonctivale (prédominant sur la conjonctive bulbaire) ;
- un énanthème pharyngé, sans aphte, ulcération ni bulle, associé fréquemment à une langue framboisée et à une chéilite ;



FIG. 9 : Purpura fulminans.



FIG. 10 : Syndrome de Kawasaki atypique. Aspect psoriasiforme des lésions.

- un exanthème survenant vers la fin de la 1^{re} semaine, variable : morbilliforme, puis scarlatiniforme, non prurigineux, sans vésicule ni bulle. Il existe parfois une atteinte prédominant sur le siège, d'évolution desquamative. Plusieurs poussées peuvent s'observer. Il régresse généralement en 1 semaine ;
- un érythème palmoplantaire avec œdème induré des mains et des pieds, surtout chez le nourrisson, évoluant vers une desquamation scarlatiniforme à la 3^e semaine (ce signe trop tardif ne doit pas être attendu pour mettre en route un traitement) ;
- des adénopathies cervicales aiguës, non inflammatoires, supérieures à 1,5 cm.

Certaines manifestations cliniques peuvent manquer. Il n'y a pas de signe biologique spécifique, mais un syndrome inflammatoire et une leucocytose à polynucléaires puis une thrombocytose.

Le risque principal est cardiaque avec des anévrismes coronariens qui apparaissent entre la 2^e et la 4^e semaine, des troubles du rythme cardiaque et la possibilité de décès par myocardite, ou infarctus.

Une hospitalisation est indispensable pour échographie cardiaque, surveillance évolutive et mise en route d'un traitement associant immunoglobulines IV (2 g/kg en une ou deux perfusions), et aspirine à doses anti-inflammatoires, pour réduire le risque d'atteinte coronarienne.

3. Le syndrome du choc toxique

Touchant surtout l'adulte jeune, il est rare chez l'enfant et associe une fièvre au moins égale à 38-39 °C, une éruption cutanée scarlatiniforme, un choc hypovolémique (parfois réduit à une hypotension ou des vertiges en orthostatisme), une atteinte polyviscérale (cœur, poumons, foie, muscles, reins, système nerveux). L'hospitalisation s'impose en urgence.

POINTS FORTS

- ➔ La découverte de signes cutanés, facilement accessibles à l'examen, peut être la clé du diagnostic d'une urgence pédiatrique.
- ➔ Les tableaux dermatologique très stéréotypés (Gianotti-Crosti) nécessitent une collaboration entre cliniciens et dermatologues.
- ➔ Les signes d'alerte d'une toxidermie grave (signes généraux, atteinte muqueuse, présence d'un Nikolsky, voire de décollements épidermiques, terrain sous-jacent), imposent l'hospitalisation en milieu spécialisé en urgence.
- ➔ Un purpura en nappe rapidement extensif, fébrile, impose un diagnostic de purpura fulminans. Une prise en charge immédiate, avec transfert médicalisé en réanimation pour prise en charge thérapeutique, avant l'évolution fulgurante vers la gangrène et le décès. L'antibiothérapie sera débutée immédiatement, au domicile de l'enfant (tache purpurique > 3 mm) : céfotaxime, ceftriaxone par voie parentérale.
- ➔ Les exanthèmes fébriles réalisés par la dengue, la chikungunya et les rickettsioses sont des tableaux parfois peu connus sous nos climats, mais doivent être évoqués par l'anamnèse.

4. La nécrolyse épidermique staphylococcique

Elle est proche cliniquement de la scarlatine staphylococcique. Le décollement peut être diffus, précédé par un érythème intense et très douloureux. Il existe un risque de déshydratation et de choc imposant l'hospitalisation. Ce tableau survient chez le très jeune enfant qui n'est plus immunisé par les anticorps antitoxine staphylococcique exfoliante maternels, et n'a pas encore une maturité rénale permettant d'éliminer cette toxine staphylococcique.

5. L'urticaire aiguë

Elle est parfois grave, et impose l'hospitalisation en cas d'œdème pharyngolaryngé ou de la muqueuse digestive. L'adrénaline par voie sous-cutanée pourra être discutée en fonction des signes de gravité.

6. Le syndrome de Kaposi-Juliusberg

Il traduit la greffe du virus herpès sur une dermatite atopique. Il expose au

risque de septicémie à point de départ cutané, ou à une infection herpétique généralisée. La conduite à tenir repose sur le transfert en milieu hospitalier pour perfusion d'aciclovir intraveineux et antibiothérapie à large spectre.

7. Maladies de système

>>> **Le lupus érythémateux** est rare avant 12 ans : son début chez l'enfant est souvent bruyant avec des signes généraux et une éruption qui peut ne pas être évocatrice, et en imposer pour une infection virale.

>>> **La dermatomyosite juvénile** peut débuter par un exanthème du visage et des mains pouvant simuler un mégalérythème. Les signes musculaires peuvent être discrets (fatigabilité) ou absents.

>>> **La maladie de Still** (arthrite chronique juvénile) peut débuter par une fièvre éruptive isolée, les manifestations articulaires apparaissant secondairement. L'éruption est fugace, faite de petites macules rosées, mesurant de quelques millimètres à quelques centi-

REVUES GÉNÉRALES

Dermatopédiatrie

mètres de diamètre, siégeant à la racine des membres et au tronc, survenant en fin d'après-midi et rapidement régressives. La fièvre est vespérale avec des clochers à 39-40 °C précédés de frissons. Il existe une polynucléose et un syndrome inflammatoire majeur. Les hémocultures et la recherche de foyers infectieux restent négatives.

>>> On en rapprochera les exanthèmes associés aux exceptionnels **syndromes auto-inflammatoires**. Si la fièvre est constante, l'éruption est fréquente, associée à des manifestations articulaires, digestives, voire neurologiques. Elles surviennent volontiers précocement dans la vie, et correspondent à des anomalies génétiques responsables d'altérations de l'immunité innée (syndrome CINCA [chronique, infantile, neurologique, cutané, articulaire], syndrome hyper-IgD, TRAPS [*Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome*]). Les progrès de la biologie moléculaire permettent de les identifier. Certaines thérapies ciblées (anakinra, voire etanercept) constitueraient, pour certains, un véritable test diagnostic.

8. Maladies émergentes

Enfin, la pathologie d'importation – du fait de la mondialisation et des flux migratoires – risque de transformer rapidement cette revue non exhaustive, du risque de l'apparition de maladies émergentes (dengue, chikungunya...).

[Conduite à tenir

Schématiquement, on peut distinguer trois situations cliniques :

- Très forte probabilité de "maladie éruptive" classique et bénigne de l'enfant (mégalérythème, exanthème subit, rou-

geole, rubéole, varicelle, scarlatine...), en fonction des caractéristiques de l'éruption, de ses signes d'accompagnement, des données épidémiologiques. En dehors d'un terrain particulier (par exemple déficit immunitaire connu), l'attitude est simple :

- donner quelques conseils aux parents (surveillance de la fièvre, paracétamol, bonne hydratation);

- en cas de scarlatine, prescrire un antibiotique et après guérison vérifier l'absence de souffle cardiaque et de protéinurie;

- L'exanthème qui s'associe à d'autres manifestations viscérales et à une altération de l'état général évoquant un syndrome grave (Kawasaki, syndrome du choc toxique...). L'attitude immédiate est l'hospitalisation pour :

- préciser le diagnostic,
- mettre rapidement en route un traitement.

- L'exanthème fébrile n'est pas spécifique, reste isolé, ou s'associe à quelques autres manifestations (arthralgies, myalgies, chéilite...) sans caractère de gravité. C'est une situation fréquente, en général rapidement régressive et de pronostic favorable. Il faut alors :

- prescrire un traitement symptomatique et s'assurer que l'enfant sera surveillé au domicile;

- revoir l'enfant rapidement pour vérifier la régression des signes;

- en cas de persistance ou d'aggravation : hospitaliser.

Habituellement, aucun bilan n'est indispensable sauf si l'on suspecte :

- une scarlatine (numération-formule sanguine [NFS], prélèvement de gorge, prélèvements cutanéomuqueux);

- un syndrome de Kawasaki (NFS plaquettes, échographie cardiaque).

Les examens sérologiques ou la recherche d'une virémie (PCR), seuls capables d'établir avec certitude la cause précise d'une éruption virale, ne sont indiqués que dans des cas très particuliers (enfant immunodéprimé, contact avec une femme enceinte).

Pour en savoir plus

- LUCA MC. New perspectives in the diagnostic and the treatment of childhood febrile exanthema. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 2015;319-324.
- ANDERSON MJ, JONES SE, FISHER-HOCH SP *et al*. Human parvovirus, the cause of erythema infectiosum (fifth disease)? *Lancet*, 1983;1:1378; (Letter).
- YAMANISHI K, OKUNO T, SHIRAKI K *et al*. Identification of human herpes virus-6 as causal agent for exanthem subitum. *Lancet*, 1988;1:1065-1067.
- FELDMAN CA. Staphylococcal scarlet fever. *N Engl J Med*, 1962;267:877.
- GIANOTTI F. Papular acrodermatitis of childhood. An Australia antigen disease. *Arch Dis Child*, 1973;48:794-799.
- SPEAR KL, WINKELMAN RK. Gianotti-Crosti syndrome. A review of ten cases not associated with hepatitis B. *Arch Dermatol*, 1984;120:891-896.
- BODEMER C, DE PROST Y. Unilateral laterothoracic exanthem in children: a new disease? *J Am Acad Dermatol*, 1992;27:693-696.
- TAIEB A, MÉGRAUD F, LEGRAIN V *et al*. Asymmetrical periflexural exanthem of childhood. *J Am Acad Dermatol*, 1993; 29:391-393.
- ERNOULD S *et al*. Aspects pédiatriques de l'épidémie de Chikungunya 2005-2006 à Saint-Denis, île de la Réunion. *Arch Pediatr*, 2008;15:253-262.
- DESRUELLES F *et al*. Manifestations cutanéomuqueuses de la dengue. *Ann Dermatol Vénérol*, 1997;124:237-241.

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

LASERS

Peau et lasers : y a-t-il des idées reçues ?

Une histoire de tunnels et de chaleur



→ T. FUSADE¹, H. CARTIER²,
B. PUSEL³

Le premier laser fractionné fut commercialisé en 2005, le concept de fractionnement étant alors appliqué à un laser infrarouge non ablatif. Cette technique révolutionnaire n'a cessé, depuis lors, de se voir déclinée en association avec différents dispositifs "vecteurs" allant des micro-ondes aux ondes à radiofréquence, en passant par des lasers émettant dans les infrarouges – ablatifs ou non – et même, tout récemment, les lasers picosecondes !

Quel que soit leur mode de production de chaleur, l'ensemble de ces dispositifs repose sur un principe commun : infliger à la peau une multitude de microlésions thermiques de petite surface mais de profondeur importante, permettant d'induire des augmentations focalisées de la température dermique au-delà des seuils de remodelage et de destruction tissulaire respectivement évalués à 45 et 60 °C.

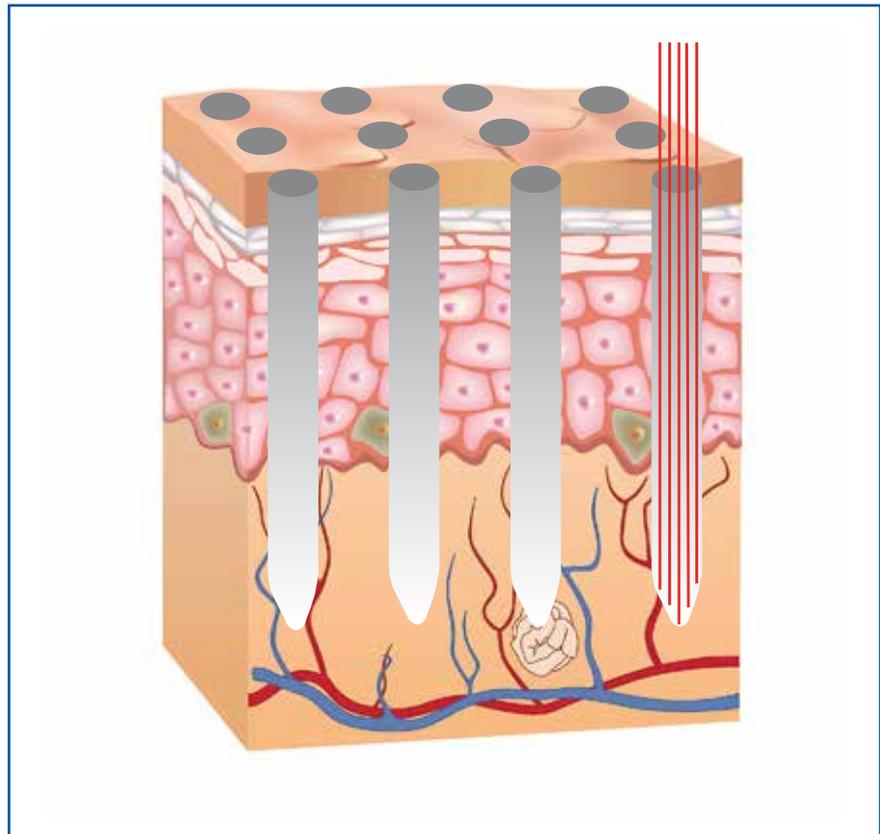
Cet apport de chaleur conduit à un remaniement tissulaire en profondeur, d'un diamètre suffisamment étroit pour

ne pas induire de risque cicatriciel par respect des zones interlésionnelles indemnes. C'est la forme de ces microlésions qui est à l'origine des termes de puits thermique ou MTZ (*microthermal zone*).

Parmi les matériels, lasers ou non, qui vont délivrer leur énergie sur un mode fractionné, seuls les lasers fractionnés ablatifs vont joindre à cet effet thermique une perte de substance réelle, que l'on pourrait comparer à l'empreinte que laisserait un pic à glace d'une centaine de microns de diamètre planté verticalement dans la peau.

La lésion unitaire résultante de ce double phénomène va prendre le nom de cône d'ablation thermique. Il faut avoir à l'esprit que les lasers fractionnés ablatifs ont été conçus primitivement pour corriger les effets du vieillissement cutané et estomper certaines cicatrices.

Comme souvent dans le domaine des lasers, mais ici sans doute plus qu'ailleurs, ils ont vu leur horizon d'application s'étendre progressivement, trouvant dans certaines des caractéristiques de notre petit cône d'ablation de nouveaux champs thérapeutiques.



Puits thermiques ou MTZ.

LASERS

Peau et lasers : y a-t-il des idées reçues ?

Si nous nous intéressons à ce stade au mécanisme de formation de ces cônes d'ablation (que ce soit par le biais d'un laser Erbium-YAG ou d'un laser CO₂), la production sur un temps très court d'un faisceau focalisé unitaire d'une centaine de microns – pendant une durée de l'ordre, disons, d'une dizaine de millisecondes – va aboutir à une séquence qui, si on la filmait à l'aide d'une hyper-caméra, se déroulerait de la façon suivante :

>>> Durant ces quelques millisecondes, le faisceau du laser ablatif traverse d'abord les couches externes de l'épiderme pauvre en eau, en ménageant un fin tunnel débouchant sur l'épiderme profond et les premiers microns dermiques. La plus forte teneur hydrique de ces derniers va accroître l'absorption du faisceau, entraînant une vaporisation tissulaire. Le transfert énergétique du rayonnement laser va porter instantanément à plusieurs centaines de degrés l'eau intra et extracellulaire. Le produit de vaporisation, constitué de débris tissulaires et de vapeur d'eau, s'évacue brutalement sous pression par le puits ménagé à travers l'épiderme. La poussée des gaz ainsi émis soulève latéralement en surface, au niveau de la couche cornée, les bords de notre puits, en créant des "becs" épidermiques que l'on observe sur les coupes histologiques post-interventionnelles. Prolongeant sa pénétration vers la profondeur en fonction de la puissance émise et de la durée de l'impact, le faisceau va ménager un vrai tunnel vertical, dont les parois ne sont pas parallèles mais confluent vers le fond.

>>> Dans une même synchronie, la chaleur intense dégagée par les tissus vaporisés va diffuser en périphérie, en pénétrant les parois du puits et en créant un gradient thermique décroissant au fur et à mesure que l'on s'éloigne du foyer central : on parle de transfert thermique par conduction ou diffusion thermique. Ce phénomène pourrait se comparer à de l'eau froide contenue dans un bol qui,

portée en une fraction de seconde à des milliers de degrés, partirait en vapeur en laissant un bol vide, rendu bouillant par cette diffusion de chaleur.

>>> La fin du tir laser laisse un orifice borgne qui va se remplir de liquide extracellulaire en quelques minutes, vite remplacé par un matériel fibrinoleucocytaire. Cliniquement, la fermeture par cicatrisation devient quasi invisible en 3 à 5 jours, tandis que des phénomènes de remodelage cicatriciel vont se poursuivre sur plusieurs semaines. Le scanner, couplé au laser ablatif, va ainsi répéter ce phénomène des milliers de fois à quelques centaines de microns d'intervalle, la densité des tirs unitaires variant en fonction des paramètres choisis.

Tunnel transépidermique, vaporisation tissulaire, ablation dermique, diffusion thermique autour des puits sont autant d'étapes d'un même processus. Qui aurait pu, à l'origine, imaginer tirer parti de chacune de ces phases de façon isolée et ouvrir ainsi de nouvelles voies d'application médicale ?

Tunnel transépidermique

Nous l'avons déjà évoqué dans ces pages : les trouées transépidermiques ménagent des canaux permettant d'envisager la traversée par des molécules médicamenteuses de cet obstacle naturel qu'est l'épiderme. Elles permettent maintenant, et à l'avenir, de faire pénétrer *in situ* de multiples molécules à visée thérapeutique dont la liste commence à peine à être écrite : corticoïdes, porphyrines et, demain, antitumoraux, facteurs anti-angiogéniques et immunosuppresseurs.

Ces mêmes trouées favorisent l'élimination des bulles de gaz créées au niveau de la jonction dermo-épidermique par les ondes de choc induites par les lasers déclenchés (Q-switched)

ou picosecondes utilisés en association, notamment dans les procédures de détatouage. Cette évacuation autorisée avec plus de sûreté l'utilisation de puissances élevées. Elle limite ainsi, par diminution du phénomène de feuilletage jonctionnel, les risques cicatriciels sur les tatouages très riches en pigment dermique superficiel.

Vaporisation-ablation dermique

Étonnamment, c'est la réinduction d'un processus de cicatrisation par les cônes d'ablation thermique qui va améliorer les cicatrices pathologiques : la phase terminale de remodelage de la cicatrisation consécutive à la vaporisation puits à puits génère un remaniement structurel du derme.

Cliniquement, il induit un nivellement du microrelief cutané, notamment au niveau des cicatrices de brûlure, cet effet de lissage étant suffisamment significatif pour encourager la répétition des séances.

De la même façon, le phénomène de recollagénisation dermique induit par le laser fractionné va provoquer une inversion des proportions collagéniques de type 1 au profit du type 3, ainsi qu'une redistribution multidirectionnelle de la trame collagénique devenue parallèle à la surface dans les séquelles de brûlure.

On a pu également démontrer, au travers de vidéos impressionnantes, le gain obtenu en termes de souplesse et d'allongement immédiatement post-opératoire de cicatrices scléreuses. Cet allongement est directement dû à cette juxtaposition de tunnels trans-cicatriciels, provoquant un véritable effet résille et l'expansion de la zone cutanée ainsi traitée. Nous apporterons toutefois une réserve quant au maintien de ce résultat sur le moyen terme.

Diffusion thermique

La diffusion de la chaleur du faisceau laser au travers des parois latérales des puits va, bien sûr, concourir au remodelage, et donc au remaniement structurel dermique décrit plus haut. Ce phénomène s'étend maintenant vers d'autres organes, en apportant une réponse aux atrophies vulvo-vaginales post-ménopausiques dyspareuniques sévères. À l'aide d'un laser CO₂ fractionné muni d'une pièce à main endo-vaginale, on restaure désormais en quelques semaines une fonction sexuelle normale au travers d'une réinduction de la trophicité muqueuse.

Sur le plan dermatologique, cette diffusion thermique va aussi permettre d'envisager une destruction non sélective de certaines lésions de localisation dermique. L'interposition des couches plus superficielles les rendaient jusqu'alors inaccessibles à des traitements d'abord direct, ou alors au prix de cicatrices importantes.

Ce peut être le cas pour des cibles sans chromophores spécifiques, comme le xanthélasma, des lymphangiomes circonscrits, les syringomes, ou des lésions hamartomateuses développées

aux dépens des annexes sudorales ou sébacées. La diffusion de chaleur transmise par les puits réalisés au sein de cavités lymphatiques, comme pour les lymphangiomes, ou de structures annexielles, vont permettre leur destruction au moins partielle et une diminution de leur impact visuel.

Voilà évoqués, en quelques paragraphes, les différents usages que l'on peut faire d'un concept ingénieux qui n'a peut-être pas encore dévoilé toutes ses potentialités. Tous ces éléments ont été découverts au fil du temps, en regardant une même technique avec un œil neuf... différent. Les progrès passent par de nouveaux concepts et par une succession de nouvelles idées qui vont s'y associer, véritables fruits de la réflexion.

À l'exemple du Maître de la Pomme, disparu il y a quelques années : *Think different*.

Pour en savoir plus

- OZOG DM, LIU A, CHAFFINS ML *et al.* Evaluation of clinical results, histological architecture, and collagen expression following treatment of mature burn scars with a fractional carbon dioxide laser. *JAMA Dermatol*, 2013;149:50-57.

- CAVALIÉ M, SILLARD L, MONTAUDIÉ H *et al.* Treatment of keloids with laser-assisted topical steroid delivery: a retrospective study of 23 cases. *Dermatol Ther*, 2015;28:74-78.
- MORDON S, CAPON A, FOURNIER N *et al.* Thermal lasers and skin cicatrization. *Med Sci (Paris)*, 2010;26:89-94.
- WEISS ET, GERONEMUS RG. Combining fractional resurfacing and Q-switched ruby laser for tattoo removal. *Dermatol Surg*, 2011;37:97-99.
- SALUJA S, PETERSEN M, SUMMERS E. Fractional carbon dioxide laser ablation for the treatment of microcystic lymphatic malformations (lymphangioma circumscriptum) in an adult patient with Klippel-Trenaunay syndrome. *Lasers Surg Med*, 2015;7:539-541.
- AU S, LIOLIOS AM, GOLDMAN MP. Analysis of incidence of bulla formation after tattoo treatment using the combination of the picosecond Alexandrite laser and fractionated CO₂ ablation. *Dermatol Surg*, 2015;41:242-245.
- SALVATORE S, NAPPI RE, PARMA M *et al.* Sexual function after fractional microablative CO₂ laser in women with vulvovaginal atrophy. *Climacteric*, 2015;18:219-225.

¹ Cabinet de Dermatologie, PARIS.

² Centre médical Saint-Jean, ARRAS.

³ Cabinet de Dermatologie, SAINT-PAUL-DE-VENCE.

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



SCIENCE. RESULTS. TRUST

SYNERON  CANDELA®

Pub SOOLANTRA