

Prise en charge des tumeurs bénignes multiples du visage des génodermatoses

De nombreuses génodermatoses se caractérisent par des tumeurs bénignes multiples du visage. Le diagnostic est parfois évident car le tableau syndromique est caractéristique et/ou tient compte du caractère héréditaire de l'affection. Il est parfois plus difficile à porter car les lésions cutanées ne sont pas toujours cliniquement spécifiques. C'est donc régulièrement sur le type histopathologique des tumeurs cutanées retirées par le dermatologue qu'il faudra évoquer telle ou telle maladie génétique à expression cutanée.

La prise en charge vise surtout à dépister à un stade précoce les cancers ou les affections potentiellement graves associées. La demande des patients est forte compte tenu de l'aspect affichant des lésions. La difficulté thérapeutique réside principalement dans le caractère diffus, multiple et plus ou moins profond des lésions. Même s'il existe des perspectives thérapeutiques (immunosuppresseurs topiques utilisés pour le moment dans la sclérose tubéreuse de Bourneville), le traitement fait encore appel à des techniques anciennes : chirurgie, électrocoagulation ou lasers ablatifs (Erbium YAG ou CO₂ en mode continu, pulsé ou fractionné). Ces lésions faciales peuvent être traitées en ambulatoire, soit le plus souvent sous anesthésie topique et locorégionale (blocs supra et infra-orbitaires, bloc mandibulaire) lorsqu'on utilise les modes continu et fractionné du laser CO₂. Si un relissage au laser CO₂ ultrapulsé est proposé, une anesthésie générale est en revanche souhaitable.



→ O. COGREL

Unité de Dermatologie
interventionnelle, Service de
Dermatologie, Hôpital Saint-André,
CHU de Bordeaux.

Neurofibromatose de type 1

La neurofibromatose de type 1 (NF1) est une maladie génétique neurocutanée à transmission autosomique dominante, cliniquement hétérogène et caractérisée principalement sur le plan dermatologique par des neurofibromes cutanés dermiques ou sous-cutanés. Les lésions sont situées surtout au tronc et aux membres. Elles sont plus rares au visage et au cou et, lorsqu'elles sont présentes, se localisent essentiellement en région centro-faciale (sillons nasogéniens, menton, front).

Il faut bien distinguer ces neurofibromes dermiques des neurofibromes plexiformes, qui ont un tropisme à la face et

au cou et intéressent environ 30 % des cas de NF1 (fig. 1 A et B).

Les lésions apparaissent généralement assez tôt dans l'enfance et la transformation en tumeur maligne des gaines nerveuses survient dans 2 à 16 % des cas. Ces tumeurs, qui ont un caractère très hémorragique et sont parfois monstrueuses et compressives, relèvent d'une prise en charge chirurgicale en milieu spécialisé.

Quand il s'agit de neurofibromes dermiques, l'attitude varie en fonction du nombre, de la profondeur et de la localisation des lésions. S'il s'agit de lésions de petite taille pédiculées et diffuses, le laser CO₂ continu, le laser Erbium YAG,

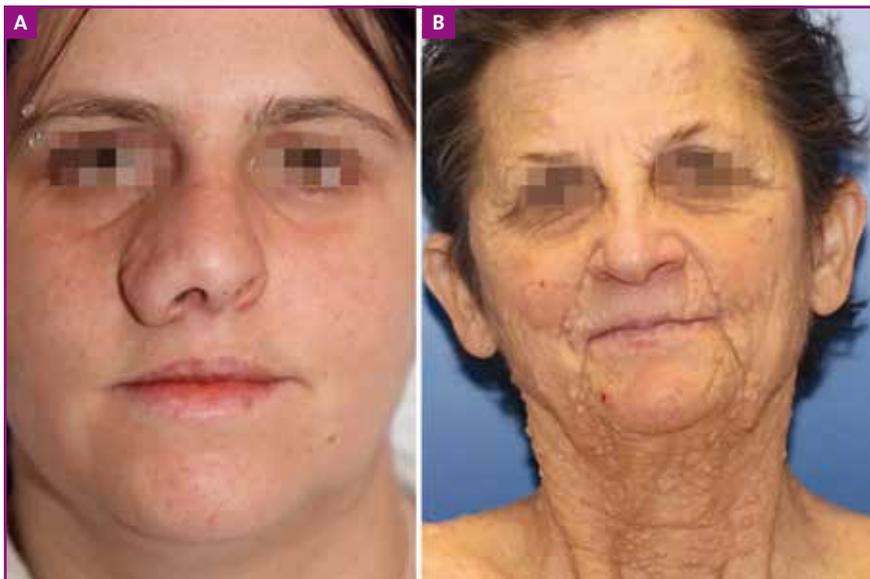


FIG. 1: **A**: neurofibrome plexiforme du nez; **B**: neurofibromes dermiques diffus (Coll. O. Cogrel).

l'électrocoagulation ou la radiofréquence constituent les meilleurs choix. Une étude montre que les délais de cicatrisation sont plus courts avec le laser Erbium qu'avec le laser CO₂ continu [1]. Une combinaison entre *shaving* et laser Nd:YAG est aussi possible [2].

Lorsqu'il n'existe que quelques neurofibromes profonds situés dans des zones

peu séborrhéiques, il faudra plutôt opter pour une exérèse chirurgicale en tentant toujours d'enucléer le neurofibrome puisqu'il possède un plan de clivage avec le tissu environnant. Parfois, les lésions sont plus coalescentes sans être véritablement pédiculées, on pourra alors associer plusieurs techniques (fig. 2): exérèse chirurgicale, exérèse au *punch* et laser CO₂ continu sans cher-



FIG. 2: Neurofibromes dermiques: excision au *punch* et laser CO₂ continu (Coll. O. Cogrel).

cher à vaporiser la totalité de la lésion mais plutôt sous forme de puits laissant des intervalles de peau saine.

Dans un travail français, le laser CO₂ a été évalué rétrospectivement sur une série de 70 patients traités sous anesthésie locale en acte externe. Les patients étaient satisfaits dans 90 % des cas. Les délais de cicatrisation étaient de 1 à 3 semaines. Les complications (principalement hypochromie) étaient rarement rapportées [3].

Sclérose tubéreuse de Bourneville

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est due à des mutations des gènes *TSC1* (9q34) et *TSC2* (16p13.3) qui codent pour des protéines inhibant indirectement le complexe mTOR (*mammalian target of rapamycin*). Dans la STB, l'inhibition du complexe mTOR est donc désactivée, ce qui provoque une prolifération cellulaire incontrôlée menant aux tumeurs caractéristiques. Elle se traduit par des hamartomes intéressant la peau, le cerveau, les reins, les poumons et le cœur. Les angiofibromes, caractérisés par des lésions papuleuses ou nodulaires de couleur chair parfois télangiectasiques, apparaissent dans l'enfance, dès l'âge de 3-4 ans, et se développent au cours de la vie. Il existe de grandes variations phénotypiques avec des lésions soit minimales, soit au contraire très affichantes, nodulaires, confluentes, parfois obstructives ou hémorragiques.

Plusieurs techniques ont été proposées pour les angiofibromes: exérèse chirurgicale, électrocoagulation, curetage, dermabrasion, laser CO₂ ou Erbium YAG, rapamycine ou sirolimus en topique. Le laser CO₂ est notre technique de choix. Plusieurs séries ont confirmé les bons résultats des lasers ablatifs associés ou non au laser à colorant pulsé, en particulier pour les lésions de petite taille avec

des risques de cicatrices hypertrophiques pour les formes plus sévères [4-7].

Dans notre expérience, les lésions de petite taille sont vaporisées en mode continu (10 W) (**fig. 3**); en cas de lésions confluentes et diffuses, on peut associer un relissage au laser CO₂ ultrapulsé (2 ou 3 passages) (**fig. 4 et 5**) ou au laser CO₂ fractionné. Si les lésions sont très exophytiques, il est possible d'effectuer une excision préalable soit à la lame (*shaving*), soit au bistouri électrique (en mode coupe) mais, dans ces formes très tumorales, le risque cicatriciel est bien sûr beaucoup plus élevé. Il faut quand même rester assez prudent chez les enfants et les adolescents – en particulier au niveau du menton et à la partie haute

du sillon nasogénien où le risque de cicatrice dystrophique est très élevé – et ne pas vouloir retirer la totalité des lésions très enchâssées dans la peau.

La composante télangiectasique est prise en charge soit avant, soit pendant, soit après le laser ablatif par du laser vasculaire ou de la lumière intense pulsée qui peut aussi améliorer, après traitement, l'érythème post-laser ou le caractère hypertrophique des cicatrices.

L'utilisation de rapamycine contenue dans des excipients variables (gel, pommade, solution ou crème) et à des concentrations allant de 0,003 à 2 % a été proposée récemment [8-9]. Il n'y actuellement pas de remboursement pour ce

produit et l'utilisation en France relève de préparations onéreuses effectuées par les pharmacies hospitalières. L'efficacité sur les angiofibromes est de l'ordre de 94 %, en particulier chez l'enfant et sur les lésions de petite taille, et la tolérance est bonne. Park *et al.* ont traité 4 patients par une solution de rapamycine à 0,1 % (2 fois par jour, 3 fois par semaine) et le laser CO₂ (qui a été utilisé uniquement sur les lésions les plus volumineuses). La rapamycine topique était plus efficace chez l'enfant que chez l'adulte et sur des lésions de moins de 4 mm [10]. Elle pourrait être utilisée aussi après le laser CO₂ en complément.

Syringomes

Les syringomes sont des tumeurs bénignes qui se développent à partir du canal excréteur des glandes eccrines et se localisent très souvent aux paupières. Cliniquement, il s'agit de papules de 1 à 3 mm de diamètre, de couleur chair ou blanchâtre, parfois discrètement pigmentées et qui peuvent dans certains cas être coalescentes pour former des petites plaques surélevées. Elles peuvent aussi intéresser le cuir chevelu, le front, les joues, les aisselles, l'abdomen, les extrémités et la région génitale. Il existe des formes familiales et des formes sporadiques.



FIG. 3 : STB : lésions mineures avant et après laser CO₂; résultats à 6 ans (Coll. O. Cogrel).



FIG. 4 : Sclérose tubéreuse de Bourneville (STB): avant et après laser CO₂ continu associé à du laser CO₂ ultrapulsé (Coll. O. Cogrel).



FIG. 5 : Sclérose tubéreuse de Bourneville. Forme grave. Vaporisation des adénofibromes les plus volumineux au laser CO₂ continu, puis dans le même temps opératoire, relissage au laser CO₂ ultrapulsé (cas du Pr Claire Beylot).



Fig. 6 : Syringomes des paupières et blépharochalasis : laser CO₂ continu (*drilling method*) et relissage au CO₂ ultrapulsé (Coll. O. Cogrel).

Divers traitements destructeurs ont été proposés : excision chirurgicale, dermabrasion, électrocoagulation avec ou sans curetage, laser CO₂ *resurfacing*, *peeling*. La technique de multiforage par laser CO₂ a été publiée en 2007 par une équipe coréenne et nous la considérons comme la meilleure option [11]. Le traitement des syringomes est, en effet, difficile car il faut obtenir la destruction complète des tumeurs qui sont assez profondes dans le derme, et ce avec un minimum d'effets indésirables. Or, les techniques qui ont été proposées jusqu'à présent (excision chirurgicale, électrocoagulation, cryothérapie, laser ablatif...), même si elles peuvent dans certains cas donner des résultats satisfaisants, exposent à des complications, en particulier à une hypochromie définitive ou à des cicatrices.

Le laser CO₂ est principalement absorbé par l'eau et provoque des dommages thermiques, notamment lorsque la peau est fine comme sur les paupières, avec des conséquences pigmentaires. La méthode de multiforage ne crée pas de dégâts thermiques ni d'érosions superficielles, mais plusieurs puits dans chaque lésion. L'avantage de cette technique réside dans la suppression de la partie profonde de chaque tumeur en laissant des intervalles de peau saine à la manière d'un laser CO₂ fractionné. Le laser CO₂ fractionné est une alternative, mais la profondeur des puits est généralement trop superficielle et les résultats sont décevants. Finalement, la méthode de multiforage, qui se rapproche par

son principe d'une technique fractionnée, est relativement simple et permet d'obtenir de bons résultats cosmétiques avec assez peu de complications, mais elle doit être utilisée de façon répétée (4 séances en moyenne). Pour les plus grosses lésions, une excision au *punch* de 2 ou 3 mm est possible.

Lorsqu'il existe une ptôse palpébrale associée, on peut aussi proposer du laser CO₂ continu focalisé et un relissage léger au laser CO₂ ultrapulsé ou au CO₂ fractionné (**fig. 6**). Récemment, plusieurs publications ont suggéré des traitements combinés : laser CO₂ et toxine botulique, laser Nd:YAG Q-Switched après tatouage temporaire [12].



Fig. 7 : Syndrome de Birt-Hogg-Dubé (avant et résultat précoce après une séance de laser CO₂ continu et pulsé) (Coll. O. Cogrel).

Syndrome de Birt-Hogg-Dubé

Le syndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD) est une génodermatose de transmission autosomique dominante. Il existe des mutations *de novo*, ce qui ne doit pas faire exclure le diagnostic même en l'absence d'antécédents familiaux. Elle est liée à une mutation d'un gène suppresseur de tumeur (gène *FLCN*) codant pour une protéine – la folliculine, exprimée notamment par la peau et ses annexes, le poumon et le rein –, caractérisée par un tableau associant des tumeurs cutanées folliculaires, des kystes pulmonaires pouvant se compliquer de pneumothorax et des tumeurs rénales bénignes ou malignes. Les lésions cutanées, qui apparaissent en général à l'âge adulte après 30 ans, sont localisées essentiellement au visage et au cou. Il s'agit de petites papules blanchâtres, fermes, coniques, centrées par un orifice folliculaire (avec parfois un aspect de comédon central) touchant le visage, les faces latérales du cou et la partie haute du thorax. Histologiquement, il s'agit de fibrofolliculomes, trichodiscomes ou fibromes périfolliculaires.

D'autres tumeurs cutanées peuvent plus rarement se rencontrer : acrochordons, angiofibromes, mélanomes. Les options thérapeutiques sont l'électrocoagulation, la dermabrasion, les lasers ablatifs (Erbium:Yag et CO₂). Quelques publications rapportent l'efficacité des lasers ablatifs qui ont, par ailleurs, un risque relativement limité d'effets indésirables [13]. Dans notre expérience, le laser CO₂ est utilisé en mode continu, en focalisant sur chaque lésion (*drilling method*, ou *pinhole*, ou forage) pour détruire la tumeur en profondeur. On effectue ensuite un relissage en mode pulsé sur le visage sans dépasser le derme réticulaire. Le laser CO₂ est utilisé en mode fractionné sur le cou où les annexes sont plus rares, même s'il faut rester vigilant à ce niveau et limiter la densité des puits [14] (**fig. 7**).

Syndrome de Muir-Torre

Il est transmis sur un mode dominant et lié à des mutations de gènes de réparation de l'ADN mésapparié (*hMLH1* en 3q21.3 ou *hMSH2* en 2p22-p21). Le syndrome de Muir-Torre est donc une forme allélique du cancer colorectal héréditaire sans polypose. Il associe de multiples tumeurs bénignes (adénomes sébacés ou sébacéomes) ou malignes (carcinome sébacé) des glandes sébacées, ou des kératoacanthomes à un ou plusieurs carcinomes viscéraux.

Les tumeurs des glandes sébacées sont révélatrices dans 30 % des cas, généralement multiples, exophytiques, de couleur jaunâtre ou brun-orangé au visage. L'aspect histologique et immuno-histochimique est caractéristique.

Les tumeurs cutanées peuvent précéder ou suivre l'apparition des cancers profonds qui se développent généralement au niveau digestif (60 % des cas). Les carcinomes sébacés sont pathognomoniques. Ce sont des tumeurs potentiellement agressives qui touchent la région orbitaire dans 75 % des cas. Elles jus-

POINTS FORTS

- ➔ Le traitement des tumeurs bénignes multiples du visage fait appel à des techniques anciennes : chirurgie, électrocoagulation ou lasers ablatifs (Erbium Yag ou CO₂ en mode continu, pulsé ou fractionné).
- ➔ Les lésions de petite taille de la sclérose tubéreuse de Bourneville et de la neurofibromatose sont vaporisées en mode continu et ultrapulsé, ou fractionné en cas de lésions confluentes et diffuses.
- ➔ La méthode de multiformage, qui ne crée pas de dégâts thermiques ni d'érosions superficielles mais plusieurs puits dans chaque lésion, est la méthode de choix pour les syringomes, les tumeurs du syndrome de Birt-Hogg-Dubé ou de la maladie de Cowden.
- ➔ Dans notre expérience, les cylindromes sont réséqués au bistouri électrique ou par radiofréquence avec d'excellents résultats, alors que les trichoépithéliomes sont vaporisés au laser CO₂ continu.



FIG. 8 : Syndrome de Muir-Torre : avant et après laser CO₂ continu et ultrapulsé (Coll. O. Cogrel).

tifient soit une excision large, soit une chirurgie de Mohs pour les carcinomes débutants.

Les autres tumeurs sébacées sont parfois affichantes et, dans ce cas, le laser CO₂ continu et pulsé trouve sa place. Il

n'existe, à notre connaissance, aucune publication dans la littérature. Nous avons traité récemment deux patientes, l'une en CO₂ continu et ultrapulsé et l'autre en CO₂ continu et fractionné, avec des résultats satisfaisants et sans complications (**fig. 8**).

Maladie de Cowden

La maladie de Cowden, de transmission autosomique dominante, est caractérisée par des hamartomes multiples se formant sur la peau, la poitrine, la thyroïde, le tractus gastro-intestinal, l'endomètre et le cerveau, et par un risque accru de développer des tumeurs malignes (cancers du sein, de l'endomètre ou de la thyroïde). La peau est atteinte dans 90 à 100 % des cas (trichilemmome, papillomatose de la muqueuse orale, kératose acrale et kératose palmoplantaire).

Le syndrome de Cowden est dû le plus souvent à une mutation du gène *PTEN* (pour *Phosphatase and TENsin homolog deleted on chromosome TEN*) sur le locus 10q23.2. La prise en charge vise surtout à détecter les maladies malignes au stade précoce. Les trichilemmomes sont des tumeurs associées au syndrome qui peuvent être responsables d'un préjudice esthétique. Le laser CO₂ a été proposé en mode continu et ultrapulsé avec des résultats satisfaisants. Il faut, de façon superposable à ce qui est fait pour les lésions du BHD, utiliser une technique de forage ou *pinhole* [15].



FIG. 9 : Syndrome de Brooke-Spiegler : électrocoagulation des lésions volumineuses ; exérèse chirurgicale d'un carcinome trichoblastique du front et et relissage au laser CO₂ ultrapulsé (Coll. O. Cogrel).

Syndrôme de Brooke-Spiegler

Le syndrome de Brooke-Spiegler (SBS) est une génodermatose à transmission autosomique dominante, liée à la mutation du gène *CYLD-1*, caractérisée par de multiples tumeurs annexielles incluant des cylindromes, des trichoépithéliomes ou trichoblastomes, et des spiradénomes ecrrines. La cylindromatose familiale (CF) et le trichoépithéliome multiple familial (TMF) représentent les deux extrémités du spectre du SBS qui est polymorphe et donc caractérisé par des phénotypes très variables.

Les cylindromes se localisent surtout sur le front et le cuir chevelu, alors que les trichoépithéliomes multiples se concentrent sur la partie médiane du visage. Il existe



FIG. 10 : Cylindromes : avant et après laser CO₂ continu et ultrapulsé (Coll. O. Cogrel).

un risque faible de transformation des trichoblastomes en carcinomes trichoblastiques et des cylindromes en cylindromes malins, et un surrisque de cancer du sein. De nombreux traitements destructeurs ont été proposés : électrocoagulation, chirurgie, radiofréquence [16]. Dans notre expérience, les cylindromes du cuir chevelu et les volumineuses lésions auriculaires ou pré-auriculaires caractéristiques sont réséquées au bistouri électrique ou par radiofréquence avec une cicatrisation dirigée rapide et d'excellents résultats esthétiques (fig. 9). Les lésions du visage seront vaporisées au laser CO₂ continu et relissées au laser CO₂ ultrapulsé (fig. 10). L'utilisation combinée de laser CO₂ et de photothérapie dynamique, ou du laser CO₂ et de l'imiquimod, n'apporte pas de bénéfice par rapport au laser CO₂ seul [17].

Bibliographie

1. KRIECHBAUMER LK, SUSANI M, KIRCHER SG *et al.* Comparative study of CO₂- and Er:YAG laser ablation of multiple cutaneous neurofibromas in von Recklinghausen's disease. *Lasers Med Sci*, 2014;29:1083-1091.
2. KIM HJ, LEE KG, YI SM *et al.* Successful treatment of multiple cutaneous neurofibromas using a combination of shave excision and laser photothermocoagulation with a 1,444-nm neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser. *Dermatol Surg*, 2012;38:960-963.
3. MÉNI C, SBIDIAN E, MORENO JC *et al.* Treatment of neurofibromas with a carbon dioxide laser: a retrospective cross-sectional study of 106 patients. *Dermatology*, 2015;230:263-268.
4. PAPADAVID E, MARKEY A, BELLANEY G *et al.* Carbon dioxide and pulsed dye laser treatment of angiofibromas in 29 patients with tuberous sclerosis. *Br J Dermatol*, 2002;147:337-342.
5. WEISS ET, GERONEMUS RG. New technique using combined pulsed dye laser and fractional resurfacing for treating facial angiofibromas in tuberous sclerosis. *Lasers Surg Med*, 2010;42:357-360.
6. BELMAR P, BOIXEDA P, BANIANDRÉS O *et al.* Long-term follow up of angiofibromas treated with CO₂ laser in 23 patients with tuberous sclerosis. *Actas Dermosifiliogr*, 2005;96:498-503.
7. BITTENCOURT RC, HUILGOL SC, SEED PT *et al.* Treatment of angiofibromas with a scanning carbon dioxide laser: a clinicopathologic study with long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol*, 2001;45:731-735.
8. BALESTRI R, NERI I, PATRIZI A *et al.* Analysis of current data on the use of topical rapamycin in the treatment of facial angiofibromas in tuberous sclerosis complex. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:14-20.
9. BAE-HARBOE YS, GERONEMUS RG. Targeted topical and combination laser surgery for the treatment of angiofibromas. *Lasers Surg Med*, 2013;45:555-557.
10. PARK J, YUN SK, CHO YS *et al.* Treatment of angiofibromas in tuberous sclerosis complex: the effect of topical rapamycin and concomitant laser therapy. *Dermatology*, 2014;228:37-41.
11. PARK SB, LEE DY, LEE JH *et al.* The treatment of syringomas by CO₂ laser using a multiple-drilling method. *Dermatol Surg*, 2007;33:310-313.
12. CHO SB, KIM HJ, NOH S *et al.* Treatment of syringoma using an ablative 10,600-nm carbon dioxide fractional laser: a prospective analysis of 35 patients. *Dermatol Surg*, 2011;37:433-438.
13. TRUCHUELO MT, ALCÁNTARA J, ALLENDE I *et al.* Multiple Facial Papules of Birt-Hogg-Dubé Syndrome Treated with a CO₂ Laser. *Ann Dermatol*, 2011;23(Suppl 2):S279-280.
14. COGREL O. CO₂ laser treatment of fibrofolliculomas and cutaneous tumors in Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Ann Dermatol Venereol*, 2016;143:230-232.
15. CHANG IK, LEE Y, SEO YJ *et al.* Treatment of multiple trichilemmomas with the pinhole method using a carbon dioxide laser in a patient with Cowden syndrome. *Dermatol Ther*, 2015;28:71-73.
16. RAJAN N, TRAINER AH, BURN J *et al.* Familial cylindromatosis and brooke-spiegler syndrome: a review of current therapeutic approaches and the surgical challenges posed by two affected families. *Dermatol Surg*, 2009;35:845-852.
17. LOPICCOLO MC, SAGE RJ, KOUBA DJ. Comparing ablative fractionated resurfacing, photodynamic therapy, and topical imiquimod in the treatment of trichoblastomas of Brooke-Spiegler Syndrome: a case study. *Dermatol Surg*, 2011;37:1047-1050.

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