

QUESTIONS FLASH

Mosaïcisme pigmentaire

H. AUBERT

Service de Dermatologie, Hôpital Dieu,
NANTES.

Généralités

Une anomalie pigmentaire à type d'hypo- ou d'hyperpigmentation est la conséquence du mauvais déroulement d'une étape du processus de la pigmentation. Ce processus commence lors de l'embryogenèse, avec la migration des mélanoblastes depuis la crête neurale vers les couches basales de l'épiderme, selon un trajet dorso-ventral où ils se différencient en mélanocytes matures. Il se poursuit avec la production de mélanosomes qui sont ensuite transférés aux kératinocytes et la disposition en ombrelle au dessus du noyau [1]. Plus de 150 gènes sont impliqués dans la pigmentation de la peau.

Ces anomalies peuvent être généralisées, mais sont le plus souvent localisées selon des dispositions bien particulières. La coexistence de zones de peau normale et de peau hypo- ou hyperpigmentée a été expliquée par Happle qui, le premier, a suggéré que ces anomalies localisées étaient dues à une mosaïque cutanée faisant coexister deux populations cellulaires chez un même individu [2].

Le mosaïcisme est défini par la présence de deux lignées cellulaires distinctes, génétiquement issues du même zygote et résultant d'une mutation post-zygotique. Un risque de transmission à la descendance existe si les cellules germinales sont atteintes. Le moment de survenue de la mutation détermine le type de tissus atteints et le nombre de cellules touchées. De manière un peu schématique, plus la mutation survient tôt, plus il y a de tissus atteints.

Trois mécanismes de mosaïque peuvent être différenciés :

- mosaïcisme génétique : l'anomalie est une mutation sur un gène directement impliqué dans la pigmentation ;
- mosaïcisme fonctionnel : l'anomalie est une mutation d'un gène ou d'une séquence d'ADN qui régule l'expression de gènes directement impliqués dans la pigmentation ;
- mosaïcisme chromosomique : l'anomalie est un nombre ou une structure de chromosomes anormaux.

Différents patrons sont observés [3, 4] : les lignes de Blaschko ne suivent aucun trajet nerveux, vasculaire ou lymphatique. Elles définissent le trajet migratoire des cellules progénitrices cutanées proliférant en direction antérolatérale à partir de la crête neurale :

- type 1 : suivant les lignes de Blaschko (ou blaschko-linéaire). Les lignes de Blaschko correspondent au trajet migratoire des cellules progénitrices cutanées. On distingue deux sous-types : 1a (lignes plus fines) et 1b (lignes plus épaisses). Il s'agit du patron pigmentaire le plus fréquent ;
- type 2 : en damier ;
- type 3 : phylloïde ;
- type 4 : en nappe ;
- type 5 : latéralisé.

Hyperpigmentation

1. Troubles pigmentaires segmentaires de Metzker

Le terme de "troubles pigmentaires segmentaires" a été introduit en 1983 par Metzker pour définir des macules hyper- ou hypopigmentées, avec une nette délimitation par rapport à la ligne médiane, localisée à un "dermatome" [5]. Ces lésions touchent le plus souvent le tronc. Une seconde série, mise en évidence par Hogeling et Frieden [6], en 2010, semble confirmer que le risque d'association de ces troubles pigmentaires segmentaires à une anomalie extra-cutanée est consi-

déré comme faible, voire nul. Il s'agit probablement d'un mosaïcisme pigmentaire, avec une disposition segmentaire en damier.

2. Le syndrome de McCune-Albright

Le diagnostic différentiel des troubles segmentaires pigmentaires se pose notamment avec les troubles pigmentaires du syndrome de McCune-Albright, au cours duquel on observe des anomalies pigmentaires blaschko-linéaires classiquement plus foncées, avec une limitation en "côte du Maine". Le syndrome de McCune-Albright est lié à une mutation post-zygotique du gène *GNAS1*. Il associe des taches café au lait, une dysplasie fibreuse osseuse et des manifestations endocriniennes secondaires à une hyperactivité endocrine (risque de puberté précoce).

3. Hypermélanose nævoïde linéaire et circonvolutée (HNLC)

L'HNLC est caractérisée par une hyperpigmentation maculeuse suivant les lignes de Blaschko. Histologiquement, on retrouve une hypermélanose épidermique. Le mécanisme de ce mosaïcisme pigmentaire reste mal connu, mais est probablement lié à des anomalies chromosomiques. En effet, des anomalies sur les chromosomes 7, 14, 18 et X ont pu être mises en évidences [7]. Cliniquement, les lésions maculeuses ont une disposition linéaire, segmentaire ou convolutive. Dans certains cas s'y associent des lésions hypopigmentées blaschko-linéaires. L'HNLC peut être associée à des anomalies extra-cutanées : neurologiques (retard du développement, épilepsie, hydrocéphalie), musculo-squelettiques et cardiaques [8].

4. Neurofibromatose segmentaire (NF 5)

Lorsque plusieurs taches café au lait sont localisées uniquement sur une partie du corps, associées ou non à des

éphélides, il faut évoquer le diagnostic de neurofibromatose segmentaire liée à une mutation localisée du gène *NF1* [9]. L'association aux autres manifestations de la NF1 est possible et il faut notamment rechercher des troubles de l'apprentissage.

5. Nævus congénital

Il est maintenant établi que les *nævi* congénitaux sont vraisemblablement liés à une mutation en mosaïque des gènes de la voie RAS. Une mutation de *NRAS* en mosaïque a notamment été identifiée au cours de la mélanose neurocutanée [10]. Des mutations de *BRAF* et *TP53* ont également été mises en évidence dans des *nævi* congénitaux. De même, une mutation de *HRAS* a été identifiée au sein de *nævi spili* [11].

6. Conduite à tenir devant une hyperpigmentation

S'il s'agit de plusieurs taches café au lait de répartition segmentaire, il faut évoquer une NF1, demander un examen ophtalmologique et réaliser un suivi clinique. S'il s'agit d'un *nævus* congénital géant, la conduite à tenir rejoint celle des *nævi* congénitaux, que nous ne détaillerons pas ici. Il faut systématiquement rechercher des arguments pour une *incontinentia pigmenti* à l'interrogatoire. Pour les désordres pigmentaires segmentaires, le bilan et le suivi à réaliser dépendent pour beaucoup de l'étendue des lésions. En cas de désordres pigmentaires segmentaires localisés, s'il s'agit d'un nouveau-né ou d'un nourrisson, il peut être recommandé de réaliser un suivi pédiatrique (examen neurologique) et de surveiller la croissance (McCune-Albright). En revanche, si l'enfant est déjà grand, il n'est pas forcément nécessaire de réaliser un suivi particulier si l'examen est normal et s'il n'y a pas de soucis scolaires. Devant des lésions étendues, il faut surtout demander la réalisation d'un examen neurologique spécialisé et, selon l'orientation, un examen cardiologique.

Hypopigmentation

Devant une hypopigmentation, il faut éliminer une hypopigmentation acquise post-inflammatoire ou un vitiligo.

1. Hypomélanose de Ito

Le **mosaïcisme pigmentaire** à type de hypomélanose de Ito (HI) est caractérisé, sur le plan phénotypique cutané, par des alternances de bandes hypo- et normopigmentées suivant les lignes de Blaschko. D'autres répartitions (en damier, en drapeau, phylloïde...) sont également possibles, mais plus rares. Parfois, il est difficile de savoir quelle est la couleur normale de la peau et de déterminer s'il s'agit d'une hyper- ou d'une hypopigmentation. Des anomalies cytogénétiques ont été rapportées au cours de l'hypomélanose de Ito. Ces anomalies cutanées peuvent être isolées ou associées (surtout lorsqu'elles sont étendues) à des manifestations neurologiques, qui sont les plus fréquentes (épilepsie, retard psychomoteur, microcéphalie, autisme...), mais aussi oculaires (*ptosis*, *syndromes de Wernicke*), dentaires et squelettiques [12].

2. Mosaïcisme pigmentaire de "type Ito"

Il arrive fréquemment que les anomalies à type d'hypopigmentation soient localisées, rejoignant en cela les désordres pigmentaires segmentaires de Metzker. Dans ces cas, les lésions cutanées sont le plus souvent isolées et non associées à des anomalies neurologiques.

Bibliographie

1. PASSERON T, MANTOUX F, ORTONE JP. Genetic disorders of pigmentation. *Clin Dermatol*, 2005;23:56-67.
2. HAPPLE R. Lethal genes surviving by mosaicism: a possible explanation for sporadic birth defects involving the skin. *J Am Acad Dermatol*, 1987;16:899-906.
3. HAPPLE R. Mosaicism in human skin. Understanding the patterns and mechanisms. *Arch Dermatol*, 1993;129:1460-1470.

4. MOLHO-PESSACH V, SCHAFER JV. Blaschko lines and other patterns of cutaneous mosaicism. *Clin Dermatol*, 2011;29:205-225.
5. METZKER A, MORAG C, WEITZ R. Segmental pigmentation disorder. *Acta Derm Venereol*, 1983;63:167-169.
6. HOGELING M, FRIEDEN IJ. Segmental pigmentation disorder. *Br J Dermatol*, 2010;162:1337-1341.
7. MEHTA V, VASANTH V, BALACHANDRAN C *et al*. Linear and whorled nevoid hypermelanosis. *Int J Dermatol*, 2011;50:491-492.
8. DI LERNIA V. Linear and whorled hypermelanosis. *Pediatr Dermatol*, 2007;24:205-210.
9. MAERTENS O, DE SCHEPPER S, VANDESOMPELE J *et al*. Molecular dissection of isolated disease features in mosaic neurofibromatosis type 1. *Am J Hum Genet*, 2007;81:243-251.
10. KINSLER VA, THOMAS AC, ISHIDA M *et al*. Multiple congenital melanocytic nevi and neurocutaneous melanosis are caused by postzygotic mutations in codon 61 of NRAS. *J Invest Dermatol*, 2013;133:2229-2236.
11. SARIN KY, MCNIFF JM, KWOK S *et al*. Activating HRAS mutation in nevus spilus. *J Invest Dermatol*, 2014;134:1766-1768.
12. RUIZ-MALDONADO R, TOUSSAINT S, TAMAYO L *et al*. Hypomelanosis of Ito: diagnostic criteria and report of 41 cases. *Pediatr Dermatol*, 1992;9:1-10.

Hamartomes épidermiques et syndromes associés

H. AUBERT

Service de Dermatologie, Hôpital Dieu, NANTES.

Un hamartome épidermique correspond à une hyperplasie des constituants habituels de l'épiderme, sans composante mélanocytaire. On distingue :

- les hamartomes mixtes avec une composante annexielle (dits "*organoid*" dans la littérature anglo-saxonne), comme l'hamartome sébacé ou verruco-sébacé, l'hamartome comédonien, l'hamartome sudoral, le *nævus* de Becker ;
- les hamartomes épidermiques, avec une hyperplasie épidermique à l'histologie : hamartome verruqueux, hamartome verruqueux épidermolytique,

QUESTIONS FLASH

Hamartome	Mutation
Verruqueux	<i>HRAS, KRAS, NRAS, FGFR3, P</i>
Verruqueux épidermolytique	Kératine 1 et 10
Sébacé	<i>HRAS, KRAS</i>
Comédonien	<i>FGFR2</i>

TABEAU I : Mutations identifiées dans les hamartomes épidermiques.

hamartome épidermique verruqueux inflammatoire et linéaire (HEVIL).

Ces hamartomes sont congénitaux ou apparaissent tôt dans l'enfance. Ils sont souvent de disposition blaszko-linéaire, mais pas toujours. Des mutations en mosaïque ont été identifiées dans certains hamartomes épidermiques [1, 2] (**tableau I**).

Une anomalie génétique en mosaïque correspond à une mutation post-zygotique aboutissant, dans un même organisme, à deux populations cellulaires génétiquement différentes. La plupart de ces anomalies génétiques concernent la voie RAS, qui régule la prolifération, la survie et la différenciation cellulaire.

1. Hamartome verruqueux épidermolytique

Devant un hamartome verruqueux, il convient de réaliser une biopsie cutanée pour examen histologique et recherche d'une acantholyse. Il s'agit d'une forme localisée d'érythrodermie ichtyosiforme congénitale bulleuse. En effet, une mutation des kératines 1 et 10 a été retrouvée au sein de ces hamartomes [3].

La transmission à la descendance est possible s'il y a une atteinte gonadique. Un conseil génétique est recommandé.

2. Le syndrome du *nævus* épidermique englobe plusieurs entités

Il y a une quarantaine d'années, Solomon rapportait un syndrome associant un

hamartome épidermique et des anomalies extra-cutanées, et décrivait le syndrome du *nævus* épidermique ou syndrome de Solomon. On sait aujourd'hui qu'il n'existe pas un, mais des syndromes du *nævus* épidermique. Ces syndromes diffèrent par le type d'hamartome et par le mécanisme génétique en cause [4]. Ils sont plus ou moins bien décrits, ou compris, sur le plan moléculaire et nous en rapportons ici les principaux :

– le syndrome de Schimmelpenning-Feuerstein-Mims (SFM), qui associe un hamartome sébacé étendu, localisé le plus souvent au visage, à des anomalies

extra-cutanées : squelettiques (dysplasies fibreuses, hypoplasies, rachitisme vitamine D), neurologiques (épilepsie, retard mental), ophtalmologiques ;
– la phacomatose pigmento-kératosique (PPK), qui associe un *nævus spilus* et un hamartome sébacé à des anomalies neurologiques et musculo-squelettiques [5] ;

– le syndrome de Protée, qui associe des *nævi* épidermiques, une hémihypertrophie corporelle segmentaire, une macrodactylie et des hamartomes conjonctifs (épaississements cérébriformes des paumes et des plantes particulièrement évocateurs) [5] ;

– le syndrome CLOVE ;

– le syndrome CHILD, lié au chromosome X (léthal pour les embryons XY), qui associe un *nævus* épidermique inflammatoire à des anomalies hypoplasiques viscérales et squelettiques homolatérales ;

– le syndrome du *nævus comedonius*.

Syndrome	Hamartome	Gène	Atteinte associée
Schimmelpenning	Sébacé	<i>HRAS, KRAS, NRAS</i>	Squelettique, neurologique, ophtalmologique
Phacomatose pigmento-kératosique	Sébacé et <i>nævus spilus</i>	<i>HRAS</i>	Neurologique, osseuse
Syndrome du <i>nævus</i> comedonien	Comédonien		Cataracte, syndactylie, scoliose, RM
Angora hair nevus syndrome	Angora hair nevus		Épilepsie, RM, cataracte, colobome
Syndrome du <i>nævus</i> de Becker	Becker		Hypoplasie thoracique homolatérale
Protée	Verruqueux, cérébriforme	<i>PTEN, AKT1</i>	Hypertrophie tissulaire, osseuse, tumeurs B et M
Type 2 segmental cowden disease	Verruqueux	<i>PTEN</i> (mutation germinale avec perte d'hétérozygotie)	Glomérulosclérose
<i>FGFR3</i> epidermal nevus syndrome	Verruqueux, doux et velouté (AN, RAVEN ?)	<i>FGFR3</i>	Épilepsie, RM, atrophie corticale
CLOVE	Verruqueux	<i>PIK3CA</i>	Vasculaires, osseuses
CHILD	Verruqueux inflammatoire	<i>NSDHL</i>	<i>Congenital hemidysplasia with ichthyosiform nevus and limb defect</i> Atteinte neurologique

TABEAU II : Principales anomalies génétiques identifiées dans les différents syndromes.

Les anomalies génétiques de ces syndromes correspondent à des anomalies génétiques en mosaïque, touchant la voie RAS, c'est pourquoi certains auteurs parlent de RASopathies en mosaïque [2] (**tableau II**).

En pratique

1. Traitement de l'hamartome

Le traitement sera guidé par :

- la demande du patient (retentissement psychologique);
- le type de lésion (taille, localisation, histologie, récurrence et séquelles);
- les possibilités thérapeutiques;
- le risque de dégénérescence.

Pour les hamartomes sébacés, une exérèse est recommandée, mais cette discussion est médico-chirurgicale et à mettre en balance avec la rançon cicatricielle liée à la localisation.

- pour les hamartomes verruqueux : traitements kératolytiques, laser ablatifs;
- pour les HEVIL : dermocorticoïdes forts;
- pour les hamartomes comédiens : exérèse, rétinoides locaux.

2. Bilan

Un bilan sera réalisé devant un hamartome épidermique si la lésion est étendue ou en cas d'anomalie à l'examen clinique (examen neurologique et imagerie cérébrale, examen ophtalmologique, radiographies osseuses).

3. Surveillance

Une surveillance de l'hamartome sébacé est recommandée s'il n'y a pas eu d'exérèse (survenue de tumeurs bénignes telles que trichoblastome, syringocystadénome papillifère, tumeurs annexielles; de rares tumeurs malignes sont décrites).

Par ailleurs, la voie RAS est importante dans la tumorigénèse et le risque

de survenue de tumeur au cours des RASopathies est possible. Dans les RASopathies germinales, l'occurrence des cancers est variable (Noonan, 4 %; Costello, 10 %; syndrome cardio-facio-cutané, 4 %). Au cours des anomalies en mosaïque, ce risque est théorique et dépend du type de mutation, du caractère activateur, du type de tissu atteint et de l'importance du mosaïcisme [2].

Bibliographie

1. HAFNER C, TOLL A, GANTNER S *et al.* Keratinocytic epidermal nevi are associated with mosaic RAS mutations. *J Med Genet*, 2012;49:249-253.
2. HAFNER C, GROESSER L. Mosaic RASopathies. *Cell Cycle*, 2013;12:43-50.
3. TSUBOTA A, AKIYAMA M, SAKAI K *et al.* Keratin 1 gene mutation detected in epidermal nevus with epidermolytic hyperkeratosis. *J Invest Dermatol*, 2007; 127:1371-1374.
4. HAPPEL R. The group of epidermal nevus syndromes Part I. Well defined phenotypes. *J Am Acad Dermatol*, 2010;63:1-22; quiz 23-24.
5. BIESECKER L. The challenges of Proteus syndrome: diagnosis and management. *Eur J Hum Genet*, 2006;14:1151-1157.

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

Troubles pigmentaires de l'ongle

R. BARAN

Centre de diagnostic et traitement des maladies des ongles, CANNES.

Les troubles pigmentaires de l'ongle peuvent être occasionnés par :

- des modifications de la face dorsale de la tablette;
- de sa face profonde;
- de la texture même de l'ongle et/ou des tissus sous-unguéaux.

>>> Modifications de la face dorsale de la tablette. L'origine exogène est facile à démontrer par le grattage à la curette de la face dorsale de la lame unguéale, ainsi que par la présence d'un arc de cercle pigmentaire à son bord proximal correspondant à la forme du repli sus-unguéal : henné, vernis, hydroquinone (utilisée dans les crèmes dépigmentantes), formol (durcisseur unguéal), rarement pseudo-chromhidrose teignant les ongles en rose (*Serratia marcescens*, bactérie chromogène qui produit un pigment rouge, la prodigiosine).

>>> Modifications de la face profonde de l'ongle. En présence d'une onycholyse, la face ventrale de la tablette peut être pigmentée. L'exemple le plus fréquent est la coloration verte à pyocyanique.

>>> Modifications de la texture de l'ongle et/ou des tissus sous-unguéaux. Une coloration s'observe également lorsqu'il existe dans l'ongle du pigment produit par les mélanocytes de la matrice au cours de sa formation. Il en résulte une mélanonychie longitudinale (ML) parcourant toute la tablette. On peut rencontrer une pigmentation simple par activation des mélanocytes, un *nævus* mélanique, un mélanome, voire une métastase de mélanome. L'incorporation de métaux lourds, de certains médicaments ou de substances toxiques dans la tablette, par l'intermédiaire de la matrice, est susceptible d'altérer la couleur de l'ongle, ne serait-ce que par transparence (arsenicisme, argyrie, antipaludéens de synthèse). Parmi les maladies génétiques autosomiques récessives, citons l'ochronose et la maladie de Wilson.

Les leuconychies se divisent en formes vraies ou apparentes et pseudo-leuconychiques (vernissés à ongles, onychomycoses superficielles). Les formes apparentes, consécutives à la modification du lit, se traduisent par un aspect équisegmenté (hyperazotémie), des bandes de Muehrcke séparées entre elles par une coloration normale (hypoalbuminémie,

QUESTIONS FLASH

cytotoxiques), et des ongles blancs cirrhotiques avec limite distale rougeâtre.

Nævus et mélanomes unguéaux

R. BARAN

Centre de diagnostic et traitement des maladies des ongles, CANNES.

Il faut insister sur l'extrême rareté du mélanome unguéal chez l'enfant (< 10 cas certains dans la littérature). La majorité des autres cas publiés est discutable, ceux-ci n'étant fondés que sur ces 2 critères : l'atypie cellulaire et le désordre architectural. Cette rareté du mélanome explique la politique attentive, que nous préconisons, même en présence d'un signe de Hutchinson ou d'un micro-signe de Hutchinson (cuticulaire). Il existerait dans certains cas un indicateur de régression éventuelle marqué par la présence de globules en dermoscopie.

Atypie cellulaire et désordre architectural sont parfois insuffisants pour différencier histologiquement un mélanome d'une hyperplasie mélanocytaire bénigne de l'enfant, chez lequel existe la possibilité d'une régression. Toutefois, celle-ci est-elle vraiment totale ? Pas toujours. En outre, il existe quelques rares observations où l'évolution d'une ML de l'enfant s'est traduite par un mélanome à l'âge adulte. Mais surtout, la régression d'une mélanonychie, avec ou sans signe de Hutchinson, est de mauvais pronostic chez l'adulte. Elle doit faire rechercher, de parti pris, des métastases ganglionnaires régionales.

>>> Conduite à tenir : s'assurer de la présence de mélanine ; considérer le nombre d'ongles atteints ; adultes ou enfants ?
– abécédaire du mélanome unguéal : ses critères, utiles pour les mélanomes pigmentés, ne le sont toutefois pas pour les

variétés achromiques, et leur valeur chez l'enfant est fortement discutée ;

- la dermoscopie est incontournable. Celle du bord distal est particulièrement utile car elle précise la hauteur de la pigmentation mélanique sur la tablette (plus commodément que l'argentation au Fontana-Masson que nous avons préconisée primitivement) : elle indique le site anatomique d'origine de la bande et permet d'avertir le patient d'un risque dystrophique résiduel lorsqu'elle est proximale ;
- la biopsie excisionnelle est indispensable avec une dermoscopie per-opératoire. L'utilisation d'immuno-marquages fournit un argument diagnostique supplémentaire, mais ne tranche pas définitivement entre aspect bénin et malin ;
- la microscopie confocale ;
- les techniques moléculaires ;
- toutefois, même pour les mélanomes *in situ*, la présence de cellules mélanocytaires pathologiques, aberrantes, en peau saine, au-delà des marges histologiques de la tumeur impose une exérèse large (marges de 5-10 mm), avec éventuel déshabillage dorsal de la phalange sur 1 mm d'épaisseur.

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

Mélasma : prise en charge thérapeutique en 2015

T. PASSERON

Service de Dermatologie & Inserm U1065, équipe 12, C3M, CHU, NICE.

Le mélasma est une hyperpigmentation acquise du visage d'évolution chronique. Des études épidémiologiques ont montré que la durée moyenne d'évolution allait de 10 à 20 ans [1]. Ces

même études ont montré que l'impact de l'arrêt des œstrogénostatifs était faible, notamment pour les phototypes III, IV et V et en cas d'antécédent familial de mélasma. Ainsi, l'arrêt d'une contraception œstrogénostative ne devra pas être systématique mais discutée au cas par cas, notamment si cette dernière a été introduite peu de temps avant le début du mélasma.

Le caractère chronique impose un traitement d'attaque, mais aussi un traitement d'entretien :

- le traitement d'attaque devra être réalisé au mieux à l'automne. La référence reste le trio de Kligman, que les patients appliqueront au départ 1 j/2, voire 1 j/3, afin de limiter les phénomènes irritatifs sources d'arrêts prématurés [2]. En fonction de la tolérance, les applications seront ensuite rapprochées pour devenir quotidiennes, et ce pour une durée maximale de 4 mois (**fig. 1**) ;
- un traitement d'entretien sera ensuite systématiquement proposé et reposera sur un dépigmentant cosmétique que les patients devront appliquer tout le reste de l'année. Si besoin, le traitement par le trio de Kligman pourra être répété chaque année.

Une photoprotection très rigoureuse est indispensable. Les personnes devront être éduquées sur la quantité de crème à utiliser (une cuillère à café pour un visage) et l'importance de répéter les applications au cours de la journée. Une forte protection contre les UVB, mais aussi contre les UVA, est nécessaire. L'effet propigmentant des longueurs d'ondes courtes de la lumière visible vient d'être démontré et une couverture contre cette partie de la lumière visible, en plus d'une bonne protection contre les UVB et les UVA, a permis de diminuer significativement les récurrences estivales de mélasma, comparativement à un écran offrant exactement la même protection contre les UVB et les UVA mais n'en offrant pas contre la lumière visible [3,4].

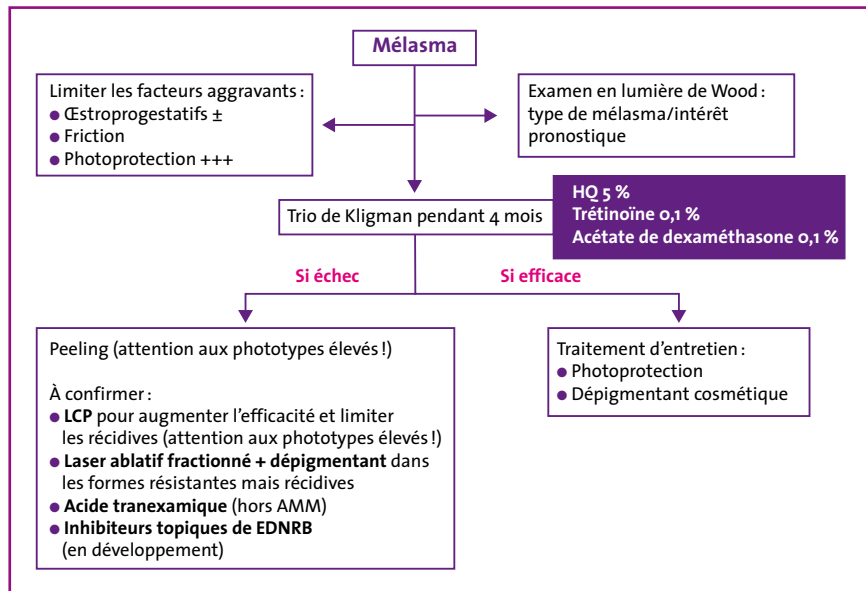


Fig. 1 : Organigramme de prise en charge du mélasma.

En cas d'échec du trio de Kligman, des peelings dépigmentants pourront être proposés, mais ils seront à faire en période hivernale et seront proposés avec prudence, notamment chez les personnes à phototype élevé. Les lasers pigmentaires (y compris ceux dits à faibles fluences) ne devront pas être proposés, en raison des récides constantes et des aggravations possibles.

Le rôle de la vascularisation dans la pigmentation en général, et le mélasma en particulier, est aujourd'hui démontré. Le traitement par laser à colorant pulsé de cette composante vasculaire, en association avec le trio pour cibler la partie pigmentaire, a montré sa supériorité *versus* le trio seul. Malheureusement, cette approche ne doit pas être proposée aux phototypes IV et supérieur en raison du risque d'hyperpigmentation post-inflammatoire observé. Des études asiatiques ont souligné l'intérêt potentiel de l'acide tranexamique par voie orale. L'idée est également de cibler la composante vasculaire du mélasma. Les résultats semblent prometteurs, mais nécessitent d'être confirmés. Par ailleurs, cette approche n'est pas dénuée de risque.

La mise en évidence de la voie responsable de la pigmentation induite par les cellules endothéliales (activation du récepteur B de l'endothéline) ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques qui déboucheront, je l'espère, vers des approches mieux ciblées et plus efficaces dans un proche avenir [5].

Bibliographie

- ORTONNE JP, ARELLANO I, BERNEBURG M *et al.* A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melasma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009;23:1254-1262.
- TAYLOR SC, TOROK H, JONES T *et al.* Efficacy and safety of a new triple-combination agent for the treatment of facial melasma. *Cutis*, 2003;72:67-72.
- BOUKARI F, JOURDAN E, FONTAS E *et al.* Prevention of melasma relapses with sunscreen combining protection against UV and short wavelengths of visible light: a prospective randomized comparative trial. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:189-190.e1.
- DUTEIL L, CARDOT-LECCIA N, QUEILLE-ROUSSEL C. Differences in visible light-induced pigmentation according to wavelengths: a clinical and histological study in comparison with UVB exposure. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2014;27:822-826.

- REGAZZETTI C, DE DONATIS GM, GHORBEL HH *et al.* Endothelial Cells Promote Pigmentation Through Endothelin Receptor B Activation. *J Invest Dermatol*, 2015;135: 3096-3104.

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

La télémedecine dans le dépistage du mélanome : une évolution nécessaire ?

F. GUIBAL

Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

À la lecture du titre de cet article, beaucoup de lecteurs se poseront plutôt la question suivante : "Mais pourquoi la télédermatologie n'est-elle pas déjà utilisée pour améliorer le dépistage du mélanome cutané (MC) ?" Sachant qu'il est clairement démontré que l'expertise des dermatologues est irremplaçable pour identifier un mélanome – ou, pour citer Bergson, que "l'œil ne voit que ce que l'esprit est préparé à comprendre" –, cette interrogation semble plus que légitime.

Mais intéressons-nous d'abord à l'état de la situation :

- l'incidence du MC a doublé au cours des 20 dernières années ;
- le nombre de consultations pour dépistage est en augmentation régulière, conséquence d'une meilleure information des patients et de leur vieillissement ;
- 3 400 dermatologues sont actuellement en exercice en France, mais ils ne seront plus que 1 500 en 2020 ;
- 80 % des MC sont initialement vus par le médecin traitant, lequel ne fait le diagnostic que dans 40 % des cas ;
- les non-dermatologues posent un diagnostic erroné, par excès ou par défaut,

QUESTIONS FLASH

dans plus de 2/3 des cas, que ce soit en ville ou à l'hôpital.

Tout cela entraîne diverses conséquences. Ainsi, les dermatologues et les services hospitaliers de dermatologie sont "asphyxiés" par les consultations pour des lésions pigmentées bénignes. Par ailleurs, les patients présentant un MC sont vus avec retard en raison de l'allongement des délais de rendez-vous, ce qui entraîne une aggravation du pronostic de leur MC. Cette situation tend à empirer, alors qu'en ce qui concerne les lésions pigmentées, la télédermatologie a démontré les mêmes performances diagnostiques et de prise en charge que la dermatologie "face à face". Elle améliore en outre le tri des patients et, surtout, elle a démontré une amélioration significative du pronostic des MC grâce à une détection plus précoce.

Quelles explications peuvent expliquer ce retard à la mise en place d'un dépistage à distance des MC? La raison principale, qui domine très largement toutes les autres, est l'absence d'une lettre clé pour l'acte de télé médecine dans la CCAM. S'y ajoutent diverses expressions de la résistance au changement, comme la crainte d'un risque médico-légal, qui n'est pourtant pas plus élevé que pour une consultation face à face, le manque de maîtrise technique, le manque de temps pour se former... Mais aussi la difficulté à mettre en place un réseau de dépistage, en raison de la multiplicité des intervenants et de la complexité des processus, en particulier administratifs. Enfin, nombreux sont les médecins traitants qui ne possèdent pas l'équipement nécessaire à une demande d'avis à distance (qui se réduit pourtant à la possession d'un appareil photo numérique reflex) et encore trop nombreux les dermatologues qui ne sont pas équipés pour recevoir ces avis.

Il existe cependant de bonnes raisons d'espérer une amélioration de la situa-

tion dans les années à venir, en particulier du point de vue financier. En effet, la très bonne nouvelle que constitue l'arrivée de nouveaux traitements tels que les inhibiteurs de BRAF implique aussi une augmentation du coût de la prise en charge des MC par la communauté: le coût par patient d'une de ces nouvelles molécules est au minimum de 70 000 €. ... L'incitation à dépister aussi tôt que possible les MC devient donc beaucoup plus forte du point de vue financier, aussi cynique que cela paraisse, et constitue par là même une nouvelle raison pour les différents acteurs concernés – l'Assurance maladie, les mutuelles et assurances, mais aussi probablement, à terme, les patients – d'investir dans la télédermatologie. Ces nouvelles ressources, associées à une meilleure intégration, dans la pratique médicale en général, de ce que l'on appelle encore les nouvelles technologies de l'information et de la communication (!), vont très probablement permettre la mise en place de la télé médecine dans le dépistage du mélanome dans les 5 ans qui viennent.

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

La dermoscopie dans les lésions pigmentées: une séméiologie évolutive

J.-F. SEI

Dermatologue, SAINT-GERMAIN-EN-LAYE.

L'utilité de la dermoscopie dans le diagnostic des lésions pigmentées s'appuie sur 2 types de preuves scientifiques.

>>> **L'amélioration de la sensibilité de l'examen dermoscopique** par rapport

à l'œil nu dans le diagnostic de lésions pigmentées suspectes de mélanome est de 18 % selon la méta-analyse de M.-E. Vestergaard *et al.* [1] et ce gain est significatif. Le gain de spécificité de l'examen dermoscopique par rapport à l'œil nu est de 9 %, mais il n'est pas significatif.

>>> **L'amélioration du ratio bénin/malin des exérèses:** ce ratio est le rapport entre le nombre de lésions suspectes enlevées (lésions bénignes + mélanomes) sur le nombre de mélanomes. Il est désigné, dans la littérature anglo-saxonne, par le terme NNT (*number needed to treat*) ou NNE (*number needed to excise*). Selon une vaste étude multicentrique menée par G. Argenziano *et al.*, concernant près de 300 000 exérèses de lésions suspectes sur 10 ans (1999-2008), le ratio est différent selon l'opérateur: lorsqu'un non-dermatologue enlève une lésion suspecte de mélanome, ce diagnostic est confirmé par l'examen anatomopathologique 1 fois sur 30, soit un ratio de 30; lorsqu'un dermatologue, après un examen à l'œil nu, enlève une lésion suspecte de mélanome, ce diagnostic est confirmé par l'examen anatomopathologique 1 fois sur 14, soit un ratio de 14 (ce ratio était également celui trouvé dans une étude prospective sur le processus cognitif des dermatologues [2]). Le dermoscope permet de réduire encore ce ratio à 7. Ainsi, en 2007, selon cette même étude, les experts ont enlevé 9 005 lésions suspectes pour 1 540 mélanomes, tandis que les non-experts ont dû enlever 20 659 lésions suspectes pour 750 mélanomes. Les experts ont donc obtenu le double de mélanomes pour l'exérèse de la moitié moins de lésions suspectes. De nombreuses exérèses inutiles de lésions bénignes ont donc été évitées, permettant une réduction de la morbidité (cicatrices) et du coût en termes de santé publique. Selon l'étude menée par G. Salerni *et al.* [3], le ratio descend désormais à 4 avec le suivi en vidéomicroscopie numérique,

et même à 2 avec un suivi associant vidéomicroscopie numérique et microscopie confocale.

En conclusion, la robustesse de ces preuves scientifiques permet, selon le *Guide de pratique clinique australien* [4], une recommandation de rang A pour l'utilisation du dermoscope dans le diagnostic des lésions pigmentées.

Localisation des cellules souches selon le type de mélanome

La séméiologie dermoscopique des différents types de mélanomes (mélanome de Dubreuilh, mélanome à extension superficielle et mélanome nodulaire) pourrait être liée, selon I. Zalaudek *et al.* [5], à la localisation de la cellule souche mélanocytaire cancéreuse. Ce concept de cellule souche cancéreuse a récemment été validé par une étude parue dans la revue *Nature* (02/09/2015), signée des Pr Philippe Rousselot (Versailles), Stéphane Prost (CEA/Saclay) et collaborateurs. Une association de Glivec – un des traitements actuels de la leucémie myéloïde chronique (LMC) – et de pioglitazone – un antidiabétique oral ayant par ailleurs une action délétère ciblant les cellules souches de LMC – a donné d'excellents résultats : pas de LMC détectable 5 ans après l'arrêt de ce traitement. Les cellules souches cancéreuses sont stables, se multipliant peu, et donc inaccessibles aux traitements actuels. Elles représenteraient 0,1 % de la masse tumorale, mais seraient responsables des récives et des métastases. Ces cellules souches donnent naissance à des cellules progénitrices tumorales, puis aux cellules cancéreuses "différenciées" qui forment l'essentiel de la masse tumorale.

L'hypothèse proposée par I. Zalaudek *et al.* implique une localisation différente des cellules souches cancéreuses du mélanome pour chaque type de mélanome.

>>> Ainsi, dans le **mélanome de Dubreuilh (MD)**, la cellule souche cancéreuse serait dans la gaine pileuse externe, en profondeur, à la hauteur du derme réticulaire. Les cellules progénitrices tumorales prolifèrent dans cette zone, puis les cellules mélanocytaires différenciées ont une progression le long de la membrane basale sur un mode lentigineux et deviennent ensuite éventuellement invasives.

La séméiologie dermoscopique est en cohérence parfaite avec ce schéma car les premiers signes du MD sont périfolliculaires. Le signe le plus précoce récemment décrit est l'existence de cercles gris périfolliculaires [6] : la localisation de la mélanine à cette profondeur explique sa couleur grise. Les orifices pilo-sébacés deviennent ensuite asymétriques, avec les images classiques en chaton de bague inversé qui traduisent la prolifération de cellules mélanocytaires malignes obstruant la lumière de l'orifice pilo-sébacé. À un stade plus tardif, le patron annulo-granulaire est plus facile à reconnaître. Une obturation complète des orifices pilo-sébacés traduit leur envahissement complet.

>>> Dans le **mélanome à extension superficielle (MES)**, les cellules souches seraient situées à la jonction dermo-épidermique. Elles prolifèrent ensuite le long de la membrane basale et peuvent envahir l'épiderme (ascension "pagétoïde") : en dermoscopie, l'extension le long de la membrane basale est visible avec les stries, terme qui regroupe désormais le courant radiaire et les pseudopodes. Les mélanocytes intra-épidermiques sont visibles dans les MES sous la forme de points noirs ou bruns (couleur de la mélanine dans cette localisation superficielle).

>>> Dans le **mélanome nodulaire**, les cellules souches seraient situées dans le derme. Ces mélanomes sont souvent achromiques et c'est donc une séméiologie vasculaire qui peut orienter, avec

des vaisseaux polymorphes atypiques, irréguliers, témoins de la néoangiogenèse tumorale.

En conclusion, le diagnostic des lésions cutanées pigmentées est facilité par l'usage de la dermoscopie, à la double condition d'un apprentissage rigoureux de cette nouvelle approche séméiologique et d'une formation médicale continue : c'est seulement à ces conditions que son utilisation peut faire l'objet d'une recommandation de rang A. C'est aussi la meilleure réponse à la demande des patients, de plus en plus nombreux, qui consultent pour un "contrôle" de leurs grains de beauté : la hantise du dermatologue est, dès lors, de passer à côté d'un mélanome. Le dermoscope permet un diagnostic plus précoce et plus sûr du mélanome, au point que de nombreux collègues ne peuvent plus consulter sereinement sans lui.

En 2015, le dermoscope est vraiment devenu le stéthoscope du dermatologue.

Bibliographie

1. VESTERGAARD ME, MACASKILL P, HOLT PE *et al.* Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol*, 2008;159:669-676.
2. GACHON J, BEAULIEU P, SEI JF *et al.* First prospective study of the recognition process of melanoma in dermatological practice. *Arch Dermatol*, 2005;141:434-438.
3. SALERNI G, TERÁN T, PUIG S *et al.* Meta-analysis of digital dermoscopy follow-up of melanocytic skin lesions: a study on behalf of the International Dermoscopy Society. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013;27: 805-814.
4. AITKEN JF, BARBOUR A, BURMEISTER B *et al.* Clinical practice guidelines for the management of melanoma in Australia and New Zealand, evidence-based best practice guidelines. *Cancer Council Australia; Australian Cancer Network; Ministry of Health, New Zealand*, 2008.
5. ZALAUDEK I, MARGHOOB AA, SCOPE A *et al.* Three roots of melanoma. *Arch Dermatol*, 2008;144:1375-1379.

QUESTIONS FLASH

6. TIODOROVIC-ZIVCOVIC D, ZALAUDEK I, ARGENZIANO G *et al.* Age, gender, and topography influence the clinical and dermoscopic appearance of lentigo maligna. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:801-808.

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

Vidéodermoscopie et mélanome : quels patients, quels bénéfices ?

N. MADJLESSI-EZRA

Cabinet de Dermatologie, NEUILLY-SUR-SEINE.

La vidéodermoscopie est aujourd'hui reconnue comme un examen de référence pour le diagnostic précoce du mélanome, notamment chez des patients à haut risque [1]. Elle permet l'obtention d'images standardisées de haute résolution très reproductibles grâce aux appareils de type FotoFinder, Visiomed, MoleMax, etc.

Quels patients ?

>>> Patients atteints du syndrome des naevi dysplasiques (SND)

Ces patients ont un nombre considérable de naevi dysplasiques [2], avec un risque accru de développer un ou plusieurs mélanomes au cours de leur vie, ce qui nécessite une surveillance adaptée et rapprochée (fig. 1). Or, il est impossible de faire la différence entre un naevus avec dysplasie sévère et un mélanome. En outre, le mélanome est le plus souvent une petite lésion cachée au milieu de nombreuses lésions mélanocytaires (fig. 2). L'utilisation des enregistrements dermoscopiques reproductibles de chacune de ces lésions dysplasiques, couplée à une cartographie



FIG. 1 : La vidéodermoscopie du naevus dysplasique à 1 an d'intervalle permet un suivi avec sérénité.



FIG. 2 : La détection d'un mélanome (0,7 mm selon Breslow) au milieu d'une centaine de naevi dysplasiques est impossible sans la vidéodermoscopie (ici, lésion apparue en 6 mois).

cutanée, permet le diagnostic précoce de mélanome.

>>> **Patients à haut risque de mélanome**, avec ou sans SND, ayant des antécédents de mélanomes multiples [3].

>>> **Patients affichant des lésions suspectes** dans les localisations où la cica-

trice d'exérèse peut porter un préjudice esthétique et/ou fonctionnel. Ces localisations se trouvent au niveau du visage, du décolleté, des jambes et au niveau plantaire. La vidéodermoscopie permet d'enregistrer la lésion suspecte. L'exérèse n'est indiquée qu'en cas de modification objective, en respectant un délai minimal de 3 mois.

>>> Naevus congénital

La vidéodermoscopie peut être discutée pour certains naevi congénitaux, bien que leur transformation en mélanome soit plutôt dermique. Attention, la vidéodermoscopie est contre-indiquée pour surveiller les lésions suspectes palpables ! [4]

Quels bénéfices ?

En se dotant de la vidéodermoscopie, on augmente considérablement la sensibilité et la spécificité de la détection précoce des mélanomes chez les patients à haut risque [5]. La moindre modification dermoscopique est objectivée, la moindre lésion cutanée suspecte, même millimétrique (notamment le "vilain petit canard"), est détectée, conduisant

à l'exérèse très précoce du mélanome. La vidéodermoscopie permet aussi un meilleur suivi, en évitant les exérèses chirurgicales inutiles, itératives et parfois disgracieuses [6]. Elle permet, enfin, une amélioration de la qualité de vie des patients. Ceux-ci sont davantage rassurés grâce aux enregistrements des images et, pour la plupart, ne veulent plus de suivis non photographiques [7]. La qualité de vie de l'examineur est également améliorée : l'examen est bien plus précis, raccourci et le médecin ressent moins de fatigue.

En conclusion

L'examen dermoscopique a considérablement changé la pratique des dermatologues depuis son apparition. La vidéodermoscopie doit-elle être considérée comme incontournable en 2015, surtout chez les patients à haut risque de mélanome ?

Bibliographie

1. BURRONI M, CORONA R, DELL'ÉVA G *et al.* Melanoma computer-aided diagnosis: reliability and feasibility study. *Clin Cancer Res*, 2004;10:1881-1886.
2. BAUER J, BLUM A, STROHHÄCKER U *et al.* Surveillance of patients at high risk for cutaneous malignant melanoma using digital dermoscopy. *Br J Dermatol*, 2005; 152:87-92.
3. SALERNI G, CARRERA C, LOVATTO L *et al.* Benefits of total body photography and digital dermatoscopy ("two-step method of digital follow-up") in the early diagnosis of melanoma in patients at high risk for melanoma. *J Am Acad Dermatol*, 2012;67:e17-27.
4. ZALAUDEK I, KREUSCH J, GIACOMEL J *et al.* How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part I. Melanocytic skin tumors. *J Am Acad Dermatol*, 2010; 63:361-374.
5. FEIT NE, DUSZA SW, MARGHOUB AA. Melanomas detected with the aid of total cutaneous photography. *Br J Dermatol*, 2004; 150:706-714.
6. ARGENZIANO G, MORDENTE I, FERRARA G *et al.* Dermoscopic monitoring of melanocytic

skin lesions: clinical outcome and patient compliance vary according to follow-up protocols. *Br J Dermatol*, 2008;159:331-336.

7. MOYE MS, KING SM, RICE ZP *et al.* Effects of total-body digital photography on cancer worry in patients with atypical mole syndrome. *JAMA Dermatol*, 2015;151:137-143.

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

Place du ganglion sentinelle et des traitements adjuvants dans le mélanome en 2015

C. PAGÈS

Centre d'onco-dermatologie,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

La détection et le contrôle de la maladie microscopique dans le mélanome restent une priorité. Les avancées futures de la recherche devront porter sur l'identification plus précise de groupes de patients à risque et sur le développement de traitement(s) adjuvant(s) efficace(s).

Actuellement, la technique du ganglion sentinelle (GS) est une des méthodes de détection de la maladie microscopique. L'analyse du GS n'est pas recommandée à titre systématique et se discute essentiellement pour les mélanomes de Breslow supérieurs à 1 mm et/ou ulcérés. En effet, la présence d'un envahissement du GS est corrélée à l'indice de Breslow et varie de 1 % pour les lésions de moins de 0,75 mm à 35,5 % pour les mélanomes de plus de 4 mm [1]. Ainsi, dans les recommandations françaises pour les mélanomes fins (< 1 mm), la faible fréquence de positivité du GS, technique non dénuée de morbidité, ne justifie pas la réalisation du geste.

Les recommandations américaines discutent sa réalisation pour des mélanomes d'épaisseur comprise entre 0,76 et 1 mm en cas d'association à d'autres facteurs validés de mauvais pronostic, tels l'ulcération ou un index mitotique élevé. L'analyse du GS est pratiquée lors de la reprise chirurgicale du mélanome et ne sera évidemment pas proposée en cas d'envahissement ganglionnaire macroscopique. La présence d'un envahissement du GS est un **outil pronostique majeur**. En revanche, son intérêt thérapeutique reste à démontrer et, en particulier, l'intérêt du curage complémentaire en cas de positivité du GS. Seule l'étude MSLT-2, portant uniquement sur des patients avec GS positif randomisés en 2 groupes, curage immédiat *versus* surveillance, permettra de répondre à cette question.

L'essai MSLT-1 est le plus large essai randomisé portant sur l'analyse du GS dans le mélanome, incluant, entre 1994 et 2002, 1 347 patients avec mélanomes cutanés d'épaisseur comprise entre 1,2 et 3,5 mm, et 314 patients avec mélanomes épais [2]. Les patients ont été randomisés en 2 groupes : le groupe "GS" a bénéficié de la technique, complétée d'un curage ganglionnaire complet en cas de positivité du GS ; le groupe "observation" a bénéficié de la seule surveillance, avec curage en cas de rechute ganglionnaire macroscopique. L'objectif principal était l'évaluation de la survie spécifique à 10 ans. Malgré la conclusion positive des auteurs, il n'y avait pas d'amélioration de la survie globale entre le groupe GS et le groupe observation, l'essai devant donc être considéré comme négatif pour la question posée. La survie spécifique à 10 ans a également été évaluée parmi les patients ayant un envahissement ganglionnaire et était significativement plus longue chez les patients du groupe GS que chez les patients du groupe observation (survie globale à 5 ans, 72 % *versus* 52 % ; $p < 0,004$). Il s'agit cependant d'une analyse de

QUESTIONS FLASH

sous-groupe très contestable au plan méthodologique et sur laquelle on ne peut conclure.

Il n'existe actuellement aucun traitement en situation adjuvante qui ait fait la preuve de son efficacité en termes de survie globale pour les patients. Seul l'interféron- α a démontré un bénéfice en termes de survie sans récurrence et de survie globale, mais celui-ci est mince [3]. Le schéma d'administration le plus utilisé est : interféron α -2a pour les mélanomes d'épaisseur $> 1,5$ mm, 3 millions d'unités, 3 $\times$ semaine pendant 18 mois. Cependant, au vu des résultats contradictoires de la littérature et d'une tolérance médiocre, l'emploi de l'interféron en situation adjuvante reste très discuté et varie selon les équipes.

L'ipilimumab, anticorps anti-CTLA-4, a été testé en adjuvant dans l'essai EORTC 18071, incluant 951 patients atteints de mélanome de stade III AJCC [4]. Les patients étaient randomisés en 2 groupes : un groupe recevant l'ipilimumab à 10 mg/kg (4 perfusions espacées de 3 semaines, suivies d'un traitement d'entretien avec 1 perfusion tous les 3 mois pendant 3 ans) *versus* un groupe recevant le placebo. L'objectif principal de l'étude (survie sans récurrence, SSR) était atteint, statistiquement significatif en faveur du bras ipilimumab (SSR médiane 26,1 mois *versus* 17,1 mois ; HR 0,75 ; IC 95 % : 0,64-0,90 ; $p = 0,0013$). Cependant, la survenue d'effets indésirables graves (de grade 3-4) n'était pas négligeable, avec 5 décès rapportés comme liés au traitement (3 cas de colite, 1 cas de myocardite et 1 syndrome de Guillain-Barré). En attendant les résultats définitifs de cette étude, ainsi que d'autres en cours portant sur l'évaluation des thérapies ciblées dans cette indication (inhibiteurs de BRAF $\pm$ inhibiteurs de MEK) ou sur d'autres types d'immunothérapie (anticorps anti-PD-1), **l'inclusion dans des essais de recherche clinique reste une priorité en situation adjuvante**

dans le mélanome. Dans cette optique, la technique du GS aura vraisemblablement toute sa place afin de sélectionner au mieux les candidats potentiels à ces traitements.

Bibliographie

1. LENS MB, DAWES M, NEWTON-BISHOP JA *et al.* Tumour thickness as a predictor of occult lymph node metastases in patients with stage I and II melanoma undergoing sentinel lymph node biopsy. *Br J Surg*, 2002; 89:1223-1227.
2. 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.
3. MOCELLIN S, LENS MB, PASQUALI S *et al.* Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013;6:CD008955.
4. EGGERMONT AM, CHIARION-SILENI V, GROB JJ *et al.* Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2015;16:522-530.

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

Tumeurs mélanocytaires d'interprétation difficile : messages pratiques pour le clinicien

M. BATTISTELLA

Service de Pathologie, Hôpital Saint-Louis, Inserm UMR-S1165, PARIS.

Le diagnostic histologique des tumeurs mélanocytaires, et surtout l'évaluation de leur bénignité ou malignité, nécessite l'analyse de multiples critères cytologiques, architecturaux, et phénotypiques. Il existe des lésions

franchement bénignes, des mélanomes évidents, mais aussi toute une gamme de lésions mélanocytaires pour lesquelles l'analyse histologique ne permet pas de classification pronostique précise (pronostic indéterminé).

Parmi ces tumeurs mélanocytaires à potentiel indéterminé, on peut distinguer 2 groupes :

- les lésions superficielles (épidermiques et dermiques superficielles), avec une problématique de *nævus* avec atypies sévères *vs* mélanome débutant (niveau I/II). Ce type de lésion est couramment pris en charge avec une reprise chirurgicale limitée (0,5 à 1 cm selon les centres) et surveillée comme un mélanome à faible risque évolutif [1];
- les lésions “épaisses”, principalement dermiques ou hypodermiques, regroupées sous l'acronyme MELTUMP dans la littérature anglo-saxonne (*MELanocytic Tumor of Uncertain Malignant Potential*) [2]. On classe dans ce groupe la tumeur de Spitz atypique, le *nævus* bleu cellulaire ou épithélioïde atypique, le mélanocytome épithélioïde pigmenté, le *deep-penetrating nævus* atypique et le *nævus* plexiforme à cellules fusiformes atypique.

Concernant ce groupe de MELTUMP, il n'existe pas de critères histologiques diagnostiques reproductibles univoques. On sait que, dans ce groupe de lésions :

- l'indice de Breslow n'est pas pronostique de l'évolution ;
- les mitoses, surtout profondes, la réaction inflammatoire de l'hôte et l'invasion lymphatique sont les meilleurs critères histopronostiques ;
- il peut exister des métastases régionales ganglionnaires sans manifestation péjorative ultérieure ;
- le pronostic est meilleur, à stade égal, que dans les mélanomes conventionnels ;
- le gain de 6p25, 11q13 et la délétion bi-allélique de 9p21 en hybridation *in situ* en fluorescence sont associés à une évolution plus agressive. Notamment, la

délétion de 9p21 est associée à la progression tumorale au-delà du ganglion sentinelle.

La question de la prise en charge de ces lésions ne fait pas l'objet d'un consensus formalisé. Les faits à garder en mémoire sont les suivants :

- l'évolution péjorative de ces lésions est assez rare ;
- le ganglion sentinelle est positif dans 16 à 50 % des cas selon les séries ;
- un ganglion sentinelle positif n'a pas de valeur pronostique dans ces lésions.

En pratique, les propositions de prise en charge seront au mieux décidées collégialement, par une RCP. Ces décisions se baseront si possible sur les critères histopronostiques et moléculaires actuellement connus (mitoses, invasion lymphatique, FISH 9p21). La plupart des auteurs proposent, pour les MELTUMP, une reprise chirurgicale à 1 cm (certains à 2 cm en cas de haut risque histomoléculaire) et une surveillance clinico-échographique ganglionnaire, sans réalisation d'un ganglion sentinelle [3].

Bibliographie

1. Kim CC, Swetter SM, Curiel-Lewandowski C *et al.* Addressing the knowledge gap in clinical recommendations for management and complete excision of clinically atypical nevi/dysplastic nevi: Pigmented Lesion Subcommittee consensus statement. *JAMA Dermatol*, 2015;151:212-218.
2. Cerroni L, Barnhill R, Elder D *et al.* Melanocytic tumors of uncertain malignant potential: results of a tutorial held at the XXIX symposium of the International Society of Dermatopathology in Graz, Octobre 2008. *Am J Surg Pathol*, 2010; 34:314-326.
3. McCormack CJ, Conyers RK, Scolyer RA *et al.* Atypical Spitzoid neoplasms: a review of potential markers of biological behavior including sentinel node biopsy. *Melanoma Res*, 2014;24:437-447.

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

Troubles pigmentaires sur peaux richement pigmentées

A. PETIT

Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Les enquêtes sur les motifs de consultation en dermatologie des personnes “noires” ou “à peau foncée” relèvent toujours une grande fréquence des plaintes relatives à des troubles pigmentaires. La première raison en est que toute pathologie cutanée a tendance à modifier la production ou la distribution de la mélanine sur ce type de peau. De surcroît, la richesse en mélanine peut altérer notre perception des nuances de couleur, seules les différences de luminosité restant bien visibles. Il en résulte une différence de séméiologie cutanée entre peaux claires et peaux foncées, l'aspect dit “dyschromique” n'étant pas cantonné aux troubles primitifs de la pigmentation et l'analyse de la coloration (en réalité du degré de luminosité sur un axe clair-foncé plus que de la couleur proprement dite) étant toujours essentielle.

Les difficultés de perception de l'érythème – en cas d'exanthème viral, d'érythrodermie ou de dermo-hypodermite infectieuse, par exemple – peuvent être contournées par une inspection attentive, par la palpation – car l'érythème s'accompagne souvent d'une augmentation de chaleur locale –, en recueillant l'avis du patient et, finalement, en se souvenant que ce que l'on perçoit comme hyperpigmenté sur peau foncée aurait peut-être été perçu comme érythémateux sur peau claire...

La plus grande partie des états inflammatoires perçus comme des érythèmes se traduisent donc par une hyperpigmentation. Celle-ci a pour caractéristique de persister plus longtemps que

l'inflammation proprement dite, réalisant la classique *post-inflammatory hyperpigmentation* (PIH). Toutefois, il ne faut pas perdre de vue qu'il s'agit aussi bien d'une hyperpigmentation *per-inflammatoire*. Ainsi, les taches noires de l'acné, hantise de bien des femmes, peuvent-elles répondre à des traitements anti-acnéiques dépourvus d'effet dépigmentant propre tels que les cyclines. À l'opposé de cette hyperpigmentation banale, qui peut accompagner ou suivre n'importe quelle inflammation cutanée, l'hypopigmentation caractérise un nombre limité de dermatoses et possède donc une plus grande valeur séméiologique : dermite séborrhéique, sarcroïdose, mycosis fongicoïde, lèpre ou sclérodémie systémique sont des exemples d'affections souvent reconnues sur peau foncée grâce à des présentations hypochromiques évocatrices. De même, l'achromie de certaines lésions lupiques, entourée d'hyperpigmentation, est bien reconnaissable.

La peau n'est jamais totalement uniforme. L'hétérogénéité du teint selon les régions du tégument est mieux visible chez les sujets à peau richement pigmentée, qui de plus y sont souvent plus sensibles. À côté des lignes de démarcation pigmentaire (dites de Voigt ou de Fitcher, notamment sur les bras, les cuisses et le thorax), il existe des nuances physiologiques plus ou moins accentuées par des facteurs environnementaux (visage plus sombre que le tronc en raison de l'exposition à la lumière, etc.), et des macules pigmentées physiologiques sur les muqueuses, les ongles, les plantes de pieds...

Le frottement a tendance à majorer l'hyperpigmentation, même sans lichénification évidente (“mélanose de friction”). Il y a là un piège classique pour les patients, qui peuvent être tentés de frotter plus fort les taches pigmentées, d'autant que les toilettes abrasives sont très valorisées dans certaines cultures (hammam, toilette au filet, gant de crin...) et

QUESTIONS FLASH

que la présence de pigment mélanique en situation superficielle sur les peaux les plus foncées donne l'impression de réussir à éliminer les taches, alors que c'est tout le contraire qui a lieu.

Les vraies "pigmentopathies" communes à tous les types de peau peuvent présenter quelques particularités sur peau foncée. Leur retentissement est souvent majeur, lié à une plus grande visibilité (vitiligo) ou à une plus grande sensibilité subjective aux différences de couleur. Certaines de ces affections semblent aussi plus fréquentes sur des peaux fortement pigmentées, d'ascendance asiatique, africaine ou autre : mélasma sur les phototypes 4 et 5 notamment, hyperpigmentations dermiques mélanocytotiques (taches mongoliques, *nævus* de Ota ou de Ito, *nævus* de Hori ou ABNOM (*acquired bilateral nevus of Ota-like macules*), hyperpigmentations dermiques mélanotiques (dermatose cendrée, décrite en Bolivie, proche du lichen plan), hypopigmentation viti-

ligoïde (syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada...), etc.

L'hypomélanose maculeuse confluyente progressive, qui a été appelée "dyschromie créole", n'est pas un "effet du métissage" (ce qui ne veut rien dire !): on l'observe sur des peaux un peu foncées de différentes origines, chez des sujets jeunes. Très caractéristique, elle reste d'origine inconnue. Un auteur a constaté une fluorescence rouge péri-folliculaire et détecté, en biologie moléculaire, sur les taches, la présence d'une variété de *Propionibacterium* qu'il rend responsable de l'hypochromie, mais nous n'avons pas confirmation de cette hypothèse.

La recherche d'un éclaircissement du teint, encore appelée dépigmentation volontaire (DV) ou dépigmentation artificielle, est fréquente chez de nombreuses personnes à peau foncée, en majorité (mais pas seulement) des femmes. Présente sur tous les continents,

elle peut s'intégrer à des traditions culturelles et des phénomènes sociologiques divers. Elle est généralement revendiquée comme une démarche d'embellissement, mais conduit parfois à des complications sévères, d'ordre cosmétique ou médical. Une des complications dyschromiques à connaître est l'ochronose exogène, principalement observée après des applications d'hydroquinone concentrée sur des régions photo-exposées – ce qui peut d'ailleurs suivre le traitement de taches pigmentaires et pas seulement une DV. Assez caractéristique cliniquement, l'ochronose peut cependant être difficile à affirmer au début: la dermatoscopie et, surtout, l'histologie assurent le diagnostic, qui contre-indique définitivement l'usage de l'hydroquinone et de ses dérivés.

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

Extension de la gamme Homerta

En 2015, sous la conduite du Docteur Agnès Gougerot, Dermatologue, la marque Hormeta s'enrichit d'un nouveau segment avec la gamme HORME™ DERM by Dr. Gougerot.

Cette gamme est composée de six produits:

- Soin Protecteur Sérénité: le manteau protecteur et filmogène des peaux agressées.
- Cérat Magistral: le ciment de lipides restructurant.
- Pâte Bienfaisante: le "pansement" apaisant des peaux altérées.
- Gel Lavant Universel: le soin nettoyant hydratant et dermo-protecteur.
- Crème Utile: hydratation longue durée et confort au quotidien.
- Lait Incontournable: le soin quotidien hydratant et tonifiant.

Au cœur de chaque formule, le complexe exclusif d'oligoéléments Hormeta (cuivre, fer, manganèse, zinc, magnésium et silicium) participe au maintien d'un bon équilibre nutritionnel cutané et lutte activement contre le stress oxydatif. Ces six oligoéléments sont associés à une sélection d'actifs performants, apportant à chacun des produits leurs propriétés et leurs effets bénéfiques.

Alliant efficacité, savoir-faire et plaisir, les laboratoires Hormeta, créateurs d'Oligocosmétique, incarnent toute la qualité et l'expertise de la cosmétique suisse.

J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires Hormeta.